

**Bilaga I**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## **Vetenskapliga slutsatser**

I samband med bedömningen av hänskjutningsförfarandet i enlighet med artikel 31 gällande sartaner med en tetrazolring, rekommenderade kommittén att villkoren för sartaner med en tetrazolring skulle ses över med hänsyn tagen till rekommendationerna för nitrosaminer i enlighet med artikel 5.3. Den 29 juli 2020 lämnade Europeiska kommissionen in en skrivelse till EMA där man begärde en bedömning av hur resultatet av bedömningen av nitrosaminer i enlighet med artikel 5.3 som antogs den 25 juni 2020 påverkade yttrandet från CHMP av den 31 januari 2019 om den vetenskapliga bedömningen och granskningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG avseende angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) som innehåller en tetrazolgrupp (EMA/H/A-31/1471).

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen**

Baserat på de kunskaper om förekomsten av nitrosaminer i läkemedel som erhållits efter hänskjutningen om sartaner, och med hänsyn till de data som bedömdes i granskningen enligt artikel 5.3, särskilt vad gäller metoden för att beräkna gränsvärden vid (multi)kontaminering och de potentiella grundorsakerna, ansåg CHMP att resultatet av hänskjutningen om sartaner bör ändras för att beakta resultatet av granskningen enligt artikel 5.3. Efter att ha beaktat att sartaner är mycket väl studerade och att hanteringen av aktiva farmaceutiska substanser ansågs vara den främsta och oftast enda grundorsaken, anser CHMP att det inte finns någon specifik aspekt som skulle motivera ett allmänt undantag för sartaner med en tetrazolring.

I granskningen enligt artikel 5.3 gav CHMP inget stöd för metoden att kontrollera mängden nitrosaminer baserat på analytisk kapacitet (dvs. tekniska gränsvärden tillämpade på aktiva farmaceutiska substanser), eftersom detta inte tar hänsyn till toxikologiska data och gränsvärdena kan vara olika för olika nitrosaminer. Dessutom skulle det kunna leda till skillnader i verklig exponering beroende på den dagliga läkemedelsdosen. Nitrosaminer bör också vanligen kontrolleras i slutprodukten eftersom flera grundorsaker framkom som har att göra med tillverkningsprocessen för slutprodukten. Kontrollpunkten för nitrosaminer bör väljas så att man försäkras om att mängden orenheter understiger det acceptabla gränsvärdet i slutprodukten.

CHMP anser därför att de rekommendationer som antogs vid granskningen enligt artikel 5.3 även är relevanta för sartaner med en tetrazolring.

Mot denna bakgrund fann CHMP att nytta-riskförhållandet för angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) innehållande en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan och valsartan) är positivt förutsatt att villkoren för godkännandena för försäljning ändras enligt ovan.

### **Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel**

Skälen är följande:

- CHMP beaktade skrivelsen från Europeiska kommissionen till EMA daterad den 29 juli 2020.
- CHMP gick igenom villkoren i förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) som innehåller en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan och valsartan), inom ramen för rekommendationerna från den granskning som utförts i enlighet med artikel 5.3 i förordning (EG) nr 726/2004 om nitrosaminorenheter i humanläkemedel.
- CHMP ansåg att det inte fanns någon specifik aspekt som skulle motivera ett allmänt undantag för sartaner med en tetrazolring och enades om att flytta specifikationerna för NDMA och NDEA

från den aktiva substansen till slutprodukten, med ett gränsvärde enligt ICH M7(R1)-riktlinjerna för kohorten av ämnen som inger betänkligheter vid livslång exponering.

- Dessutom är rekommendationerna i artikel 5.3 om multipla nitrosaminkontamineringar, utelämnande av tester och möjligheten att inte utföra tester tillämpliga.
- Generellt kan riskbedömningen för sartaner med en tetrazolring i slutprodukter följa tidsramarna för granskning av läkemedel som innehåller kemiskt tillverkade aktiva substanser, med tanke på de insatser som krävs för att fullständigt klarlägga eventuella risker och utföra tester, t.ex. för andra nitrosaminer. Tidsfristen för att lämna in en riskbedömning för den aktiva substansen kan dock fortfarande vara två år efter kommissionens första beslut, eftersom det kan förväntas att innehavarna av godkännande för försäljning redan har uppnått detta villkor.

### **CHMP:s yttrande**

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) som innehåller en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan och valsartan) fortfarande är positivt, under förutsättning att villkoren ändras enligt ovan.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning av angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) som innehåller en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan och valsartan).