

**Приложение I**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Лекарствените продукти, съдържащи сартани, представляват важни терапевтични възможности за сериозни или потенциално сериозни заболявания като хипертония или някои сърдечни или бъбречни заболявания. Ефикасността и безопасността на лекарствата, съдържащи сартани, при тези показания са сами по себе си добре установени и не са поставени под въпрос при това сезиране. Основният въпрос на сезирането е свързан с откриването на замърсявания с *N*-нитрозамини (по-специално NDMA и/или NDEA) в сартани, произтичащият от това потенциален дългосрочен риск за пациентите и мерките за свеждане на тези замърсявания по възможност до минимум.

Нитрозамините са химически прости молекули и могат да се образуват в етапи от фармацевтичното производство всеки път, когато са налице вторични (или третични) амини и нитрити, обикновено в условия на киселинна среда. Това е общата информация за настоящата процедура по сезиране. Същевременно, трябва да се отбележи, че нитрозамини могат да се образуват и в много други условия, включително в биологични процеси.

NDMA и NDEA са два от най-мощните известни мутагенни карциногени. Веднага след като е установен проблемът със замърсяването с нитрозамини, компетентните органи в ЕС незабавно са предприели предпазни мерки, напр. изтегляне на засегнатите партиди от аптеките. Първоначално това е било необходимо само за съдържащите валсартан активни фармацевтични съставки (API) от няколко производители, но по-късно и за някои други сартани с тетраолов пръстен.

### Оценка на прекомерния риск от рак

Въздействието на NDMA и NDEA върху здравето на човека понастоящем се екстраполира само от проучвания върху животни. Същевременно, тъй като документираните в тези проучвания механизми на увреждане на ДНК са валидни и при хората и *in vitro* данните при човешките клетки не се различават съществено от тези при животинските клетки, разумно е да се предположи, че ефектите, наблюдавани при животните, могат да се появят и при хората след експозиция на достатъчно големи количества от тези нитрозамини.

Наред с NDMA и NDEA, в няколко лекарствени продукти, съдържащи сартани, са открити други *N*-нитрозамини. Счита се, че рисковете, произтичащи от многократни експозиции при пациентите, се натрупват, тъй като мутагенните карциногени понастоящем се считат за токсини на сумирането.

В насоките на ICH M7 (R1) са изложени принципите за определяне на граници за мутагенни/ДНК-реактивни примеси. Определянето на приемлив прием (AI) се основава на екстраполация на карциногенния риск от данни за карциногенност при гризачи, като доза, водеща до един случай на рак сред 100 000 индивиди, изложени цял живот на примеса. В това ръководство *N*-нитрозамините принадлежат към „група съединения, предизвикващи загриженост“. Поради тези причини примесите на *N*-нитрозамини в лекарствени продукти като сартани, предназначени за продължителна употреба, трябва да бъдат намалени колкото е възможно повече.

Пълна оценка на риска за пациенти, които преди това са били изложени на примесите NDMA и/или NDEA в сартани, особено валсартан, за който е установено, че съдържа най-високото замърсяване с нитрозамини, не е възможна, тъй като действителната степен на експозиция на пациентите е неизвестна. За индивидуална оценка на риска са необходими данни за точните лекарствени продукти и партиди, използвани от всеки отделен пациент. Поради това оценката на риска се основава на потенциален най-лош сценарий, който ще представлява частично комбинирана експозиция към най-високите нива на NDEA за 4 години (2011—2015 г.) и на NDMA за 6 години (2012—2018 г.), съобщени за даден сартан, което води до кумулативен теоретичен прекомерен риск за развитие на рак от 29,5:100 000 или от 1:3 390 (0,029 %), когато се екстраполира от наличните проучвания при плъхове съгласно ICH M7(R1). В сравнение с

доживотния риск от развитие на рак при европейското население от приблизително 50 %, този допълнителен риск се счита за много нисък.

#### Съображения за наблюдение на експонирани пациенти

Горепосоченият много малък теоретичен риск трябва да се балансира спрямо рисковете от потенциални мерки за наблюдение на пациенти като колоноскопия или гастроскопия, които могат да надхвърлят теоретичния прекомерен риск от развитие на рак. Напр. в скорошен преглед са оценени рисковете от перфорация при 4 на 10 000 (95 % доверителен интервал, 2-5) и голям кръвоизлив при 8 на 10 000 (95 % доверителен интервал, 5-14) при скринингова колоноскопия. Освен това е установено, че напредването на възрастта, коморбидността и употребата на антикоагуланти са свързани в значителна степен както със стомашно-чревни, така и с не стомашно-чревни усложнения. Освен това прицелният(ите) орган(и) на NDMA/NDEA токсичност при хората все още не е достатъчно ясен.

Поради тези причини CHMP не може да идентифицира методи за скрининг на рак, от които биха се възползвали пациентите.

#### Мерки за намаляване на риска

Където е уместно, са предприети подходящи регулаторни действия (напр. поставяне под карантина или изтегляне на партиди).

Необходими са допълнителни мерки за проспективно намаляване на повторната поява за такова замърсяване.

Въз основа на всички налични данни CHMP изисква следното:

1. Задължителни оценки на риска, които трябва да се извършат за производствените процеси на лекарствените вещества, за да се оцени теоретичният риск от образуване и замърсяване с *N*-нитрозамини.
2. Промяна на производствените процеси, където е необходимо, за да се сведе до минимум замърсяването, възможно най-много.
3. Прилагане на стратегия за контрол за откриване и контрол на *N*-нитрозаминови примеси в API (или междинно, ако е оправдано).

По-специално CHMP счита, че границите на NDMA и NDEA трябва да бъдат толкова ниски, колкото е технически възможно. В тази връзка съгласно наличните данни за аналитични методи границата на количествено определяне от 0,03 ppm за NDMA и NDEA би била постижима. Това ограничение се счита за достатъчно стабилен праг за API, който може технически да бъде постигнат. В сравнение с дневните нива на прием, изчислени на базата на ICH M7(R1), използвайки неклинична токсикология, е възможно да се генерират допълнителни фактори на безопасност, вариращи от 2,73—27,3 за NDMA и от 10,0—100 за NDEA, чрез определяне на 0,03 ppm като обща техническа целева граница за NDEA и NDMA в API на тетразоловите сартани. Основната концепция на предложения подход е да държи количеството на *N*-нитрозаминовите примеси възможно най-ниско, независимо от вида на сартана или дозата.

Границата от 0,03 ppm за NDMA и NDEA ще бъде изпълнима след преходен период от 2 години от нотифицирането на решението на Комисията. През този период ПРУ и производителите се приканват да въведат съответни промени в производствените процеси на лекарствените вещества, както и да разработят подходящи аналитични методи, като същевременно осигурят

адекватно снабдяване на пазара по отношение на тези основни лекарствени продукти. Определена е временна граница, на базата на дневните приеми според принципите на ICH M7(R1), като се използват данни от токсикологични изпитвания, за да се контролират междувременно тези примеси на приемливо ниво. Тези временни граници се основават на максималната дневна доза, разрешена в ЕС, за всеки от сартаните и следователно варират между тях, както е посочено в таблицата по-долу:

Лекарствено вещество	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ppm при API
Valsartan (валсартан)	320	0,082	0,300
Losartan (лосартан)	150	0,177	0,640
Olmesartan (олмесартан)	40	0,663	2,400
Irbesartan (ирбесартан)	300	0,088	0,320
Candesartan (кандесартан)	32	0,820	3,000

Ако NDMA и NDEA бъдат открити успоредно в партида на API, това трябва да доведе до бракуване на съответната партида, като се има предвид, че комбинираното замърсяване би довело до комбиниран риск, който може да бъде по-висок от един допълнителен случай на рак при 100 000 индивиди.

Докато мерките са фокусирани върху NDMA и NDEA, принципите, използвани в тази процедура по отношение на токсикологичната оценка, стратегията за контрол и промените в производствените процеси за лекарствените вещества, следва да се прилагат по аналогия с други нитрозамини.

В случай на идентифициране на други нитрозамини това следва да се съобщи незабавно на компетентните органи, заедно с токсикологична оценка на примесите, клинична оценка на експонираните пациенти, анализ на основната причина и план за коригиращи действия (напр. промени в производствения процес).

Като цяло, като се имат предвид наличните данни, оценени в тази процедура, съотношението полза/риск на лекарства, съдържащи сартан с тетразолов пръстен, остава положително при спазване на наложените условия.

### Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- CHMP разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за продукти, съдържащи сартани с тетразолова група (кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, валсартан).
- CHMP разглежда данни за качеството по отношение на производствените процеси на сартани с тетразолова група, аналитични данни, включително резултати от изпитвания и налични методи, както и налични токсикологични данни за N-нитрозамини, открити в някои от тези продукти. CHMP извършва също оценка на риска за пациенти, които преди това са били изложени на NDMA и NDEA в сартани и изчислява дневните нива на прием на базата на принципите на ICH M7(R1), които се свързват с допълнителен доживотен риск при 1 на 100 000 пациенти.

- Въз основа на анализа на потенциалните първопричини CHMP счита, че всички ПРУ трябва да извършват оценка на риска на производствените процеси, използвани за API в техните готови продукти, за да се оцени рискът от образуване и замърсяване с N-нитрозамини.
- Двугодишен преходен период се счита за приемлив за промяна на производствените процеси, за да се постигнат синтези, при които не се образуват N-нитрозамини, да се адаптират аналитични методи за стратегията за контрол и да се избегне дефицит на продукти.
- През този период примесите на NDMA и NDEA в API трябва да се контролират за преходен период в граници, изчислени въз основа на принципите на ICH M7(R1), като се използват валидирани анализи.
- След преходния период трябва да се въведе ограничение за NDMA и NDEA от максимум 0,03 ppm, което отразява най-ниското количествено измеримо ниво, на базата на способността на наличните аналитични методи.
- В случай на откриване на други N-нитрозамини това следва да се съобщи незабавно на компетентните органи, заедно с токсикологична оценка на примесите, клинична оценка за експонираните пациенти, анализ на основната причина и план за коригиращи действия.
- CHMP не може да идентифицира методи за скрининг на рака, от които биха се възползвали пациентите, като се има предвид неизвестността на прицелния(ите) орган(и) относно NDMA/NDEA токсичността при хората и рисковете от мерките за наблюдение на пациенти като колоноскопия или гастроскопия, които могат да надхвърлят теоретичния прекомерен риск от поява на рак.

### **Становище на CHMP**

Вследствие на това CHMP счита, че съотношението полза/риск за продукти, съдържащи кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, валсартан, остава благоприятно при спазване на условията, описани по-горе.

Поради това CHMP препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба за продукти, съдържащи кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, валсартан.