

**Bilag I**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Sartan-holdige lægemidler er vigtige behandlingsmuligheder ved alvorlige eller potentielt alvorlige tilstande som f.eks. hypertension eller visse hjerte- eller nyresygdomme. Virkningen og sikkerheden ved sartan-holdige lægemidler i disse indikationer er som sådan velkendte og betvivles ikke i denne indbringelsesprocedure. Det centrale problem i denne procedure vedrører opdagelsen af *N*-nitrosamin (især NDMA og/eller NDEA)-forurening i sartaner, den deraf følgende mulige langvarige risiko for patienter og foranstaltninger til at minimere denne forurening mest muligt.

Nitrosaminer er kemisk enkle molekyler, som kan dannes i farmaceutiske fremstillingsprocesser, når sekundære (eller tertiære) aminer og nitritter er til stede, typisk under sure betingelser. Dette er baggrunden for indbringelsesproceduren. Det bør dog bemærkes, at nitrosaminer også kan dannes i mange andre situationer, herunder i biologiske processer.

NDMA og NDEA er to af de mest potente mutagene karcinogener, der kendes. Så snart problemet med nitrosamin-forurening blev kendt, blev der truffet øjeblikkelige forsigtighedsforanstaltninger af de kompetente myndigheder i hele EU, herunder tilbagekaldelse af berørte batcher fra apoteker. I begyndelsen var det kun nødvendigt for valsartan-holdige aktive stoffer fra få fremstillere, men senere blev det også nødvendigt for visse andre sartaner med en tetrazolring.

### Vurdering af den forhøjede risiko for kræft

Indvirkningen af NDMA og NDEA på menneskers sundhed er i øjeblikket kun ekstrapoleret fra dyrestudier. Da de DNA-skadelige mekanismer, der er dokumenteret i disse studier, imidlertid også er relevante hos mennesker, og *in vitro*-data for menneskeceller ikke er væsentligt forskellige fra *in vitro*-data for dyreceller, er det rimeligt at antage, at virkninger set hos dyr også kan forekomme hos mennesker efter eksponering for tilstrækkeligt store mængder af disse nitrosaminer.

I tillæg til NDMA og NDEA er der opdaget andre *N*-nitrosaminer i en række sartan-holdige lægemidler. Risici, der opstår som følge af gentagen eksponering, anses for at være additive hos patienter, eftersom mutagene karcinogener aktuelt anses som *summation toxins*.

ICH M7 (R1)-retningslinjerne fastsætter principper for bestemmelse af grænseværdier for mutagene/DNA-reaktive urenheder. Bestemmelsen af et acceptabelt indtag er baseret på ekstrapolering af den karcinogene risiko ud fra karcinogenicitetsdata for gnavere og fastsættes til den dosis, der medfører ét kræfttilfælde for hver 100.000 personer med livslang eksponering for urenheden. *N*-nitrosaminer tilhører en gruppe af problematiske stoffer i denne vejledning. Derfor bør forekomsten af *N*-nitrosamin-urenheder i lægemidler som f.eks. sartaner, der er beregnet til langvarig brug, reduceres mest muligt.

En fuld risikovurdering for patienter, der tidligere har været eksponeret for NDMA- og/eller NDEA-urenheder i sartaner, især valsartan, som indeholdt det højeste niveau af nitrosamin-forurening, er ikke mulig, da det reelle omfang af eksponering blandt patienter er ukendt. For at kunne foretage en risikovurdering på individuelt plan ville det være nødvendigt at have adgang til data om de præcise lægemidler og batcher, som hver enkelt patient har anvendt. Risikovurderingen er derfor baseret på et potentielt værst tænkeligt scenarie, som er en delvis kombineret eksponering for de højeste niveauer af NDEA i fire år (2011-2015) og NDMA i seks år (2012-2018), der er indberettet for et sartan, hvilket resulterer i en kumulativ, teoretisk, forhøjet risiko for kræft på 29,5:100.000 eller 1:3.390 (0,029 %) ved ekstrapolering fra de tilgængelige rottestudier i henhold til ICH M7 (R1). Sammenholdt med kræfttrisikoen ved livslang eksponering i den europæiske befolkning på ca. 50 % anses denne yderligere risiko som meget lav.

### Overvejelser vedrørende monitorering af eksponerede patienter

Den førnævnte meget lave teoretiske risiko skal afvejes mod risiciene ved potentielle foranstaltninger til monitorering af patienter som f.eks. koloskopi eller gastroskopi, der kan overstige den teoretiske forhøjede risiko for kræft. For eksempel har en nylig gennemgang skønnet risikoen for perforation til 4 ud af 10.000 tilfælde (95 %-konfidensinterval: 2-5) og for alvorlig blødning til 8 ud af 10.000 (95 %-konfidensinterval: 5-14) ved screeningskoloskopi. Derudover sås det, at fremskreden alder, komorbiditet og brug af antikoagulanter var tæt forbundet med både gastrointestinale og ikkegastrointestinale komplikationer. Desuden er målorganerne for NDMA/NDEA-toksicitet hos mennesker stadig ikke tilstrækkeligt klarlagt.

CHMP kunne således ikke identificere nogen kræftscreeningsmetode, som patienterne ville have gavn af.

### Risikominimerende foranstaltninger

Hensigtsmæssige regulatoriske tiltag (f.eks. karantæne eller batchtilbagekaldelse) er iværksat, hvor det er relevant.

Yderligere foranstaltninger er nødvendige for fremadrettet at minimere fornyet forekomst af sådan forurening.

På grundlag af de tilgængelige data indfører CHMP følgende krav:

1. Obligatoriske risikovurderinger skal udføres for fremstillingsprocesser for lægemiddelstofferne med henblik på evaluering af den teoretiske risiko for *N*-nitrosamin-dannelse og -forurening.
2. Modificering af fremstillingsprocesser, hvor det måtte være nødvendigt, for at minimere forureningen mest muligt.
3. Gennemførelse af en kontrolstrategi til detektion og kontrol af *N*-nitrosamin-urenheder i det aktive stof (eller mellemproduktet, hvis det er berettiget).

CHMP vurderede mere specifikt, at NDMA- og NDEA-grænseværdierne bør være så lave som teknisk muligt. I den forbindelse vil en kvantificeringsgrænse på 0,03 ppm for NDMA og NDEA være opnåeligt i henhold til de tilgængelige data for analysemetoder. Denne grænse anses for at være en tilstrækkeligt solid grænseværdi for aktive stoffer, der teknisk kan lade sig gøre. I forhold til niveauet af det daglige indtag, der er beregnet på grundlag af ICH M7 (R1) ved hjælp af non-klinisk toksikologi, er det muligt at generere yderligere sikkerhedsfaktorer i intervallet 2,73-27,3 for NDMA og 10,0-100 for NDEA ved at definere 0,03 ppm som den fælles tekniske målværdi for NDEA og NDMA i aktive stoffer, der indeholder sartan med en tetrazolring. Det underliggende koncept for den foreslåede tilgang er at holde mængden af *N*-nitrosamin-urenheder så lav som muligt, uanset typen af sartan eller dosis.

Grænsen på 0,03 ppm for NDMA og NDEA vil blive håndhævet efter en overgangsperiode på to år fra offentliggørelsen af Kommissionens afgørelse. I denne periode skal indehavere af markedsføringstilladelse og fremstillere gennemføre relevante ændringer af fremstillingsprocesserne for stofferne og udvikle hensigtsmæssige analysemetoder samt sikre tilstrækkelige forsyninger til markedet af disse vigtige lægemidler. Der er fastsat en midlertidig grænseværdi baseret på daglige indtag i henhold til principperne i ICH M7 (R1) ved hjælp af toksikologidata med henblik på i mellemtiden at holde disse urenheder på et acceptabelt niveau. Disse midlertidige grænseværdier er baseret på den maksimale daglige dosis, der er tilladt i EU, for hver af sartanerne og er derfor forskellig for hver enkelt af dem som angivet i tabellen nedenfor:

Aktivt stof	Maksimal daglig dosis (mg)	NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Candesartan	32	0,820	3,000

Hvis NDMA og NDEA detekteres samtidigt i en batch af aktivt stof, bør dette føre til afvisning af den pågældende batch, idet en kombineret forurening vil medføre en kombineret risiko, der kan være større end ét yderligere tilfælde af kræft pr. 100.000 patienter.

Selvom foranstaltningerne er fokuseret på NDMA og NDEA, bør principperne vedrørende toksikologisk vurdering, kontrolstrategi og ændringer af fremstillingsprocessen for stoffer i denne procedure anvendes analogt på andre nitrosaminer.

Hvis der konstateres andre nitrosaminer, bør det omgående indberettes til de kompetente myndigheder, ligesom der bør indsendes en toksikologisk vurdering af urenheden, en klinisk vurdering af de eksponerede patienter, en kerneårsagsanalyse og en plan for korrigerende handling (f.eks. ændringer i fremstillingsprocessen).

I betragtning af de tilgængelige data, der er blevet vurderet i denne procedure, er det overordnede benefit/risk-forhold for lægemidler, der indeholder et sartan med en tetrazolring, samlet set stadig positivt under forudsætning af, at de pålagte betingelser opfyldes.

### Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har behandlet sagen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for produkter, der indeholder sartaner med en tetrazolgruppe (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan og valsartan).
- CHMP gennemgik data for kvalitet vedrørende fremstillingsprocesserne for sartaner med en tetrazolgruppe, analysedata, herunder testresultater og tilgængelige metoder, og toksikologiske data for de *N*-nitrosaminer, der er til stede i nogle af disse produkter. CHMP gennemførte også en risikovurdering af patienter, der tidligere har været eksponeret for NDMA og NDEA i sartaner, og beregnede niveauer for dagligt indtag på grundlag af principperne i ICH M7 (R1), der er forbundet med en yderligere livstidsrisiko på 1 pr. 100.000 patienter.
- På grundlag af analysen af mulige kerneårsager konkluderede CHMP, at alle indehavere af markedsføringstilladelse bør gennemføre en risikovurdering af fremstillingsprocesserne for de aktive stoffer i de færdige produkter for at evaluere risikoen for *N*-nitrosamin-dannelse og -forurening.
- En toårig overgangsperiode anses som acceptabel for at ændre fremstillingsprocesserne og opnå synteser, hvor *N*-nitrosaminer ikke dannes, vedtage analysemetoder til kontrolstrategien og undgå produktknaphed.
- I denne periode bør NDMA- og NDEA-urenhederne i det aktive stof kontrolleres ved grænseværdier, der er beregnet på grundlag af principperne i ICH M7 (R1), ved hjælp af validerede test.

- Efter overgangsperioden bør en grænseværdi for NDMA og NDEA på højst 0,03 ppm implementeres, idet dette er det laveste kvantificerbare niveau ved hjælp af de tilgængelige analysemetoder.
- Hvis der konstateres andre *N*-nitrosaminer, bør det omgående indberettes til de kompetente myndigheder, ligesom der bør indsendes en toksikologisk vurdering af urenheden, en klinisk vurdering af de eksponerede patienter, en kerneårsagsanalyse og en plan for korrigerende handling.
- CHMP kunne ikke identificere kræftscreeningsmetoder, som patienterne ville have gavn af, da der hersker usikkerhed om målorganerne for NDMA-/NDEA-toksicitet hos mennesker, og da der er risici forbundet med foranstaltninger til overvågning af patienter, herunder koloskopi og gastroskopi, som kan overstige den teoretisk forhøjede risiko for kræft.

### **CHMP's udtalelse**

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan, fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte betingelser opfyldes.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan.