

Παράρτημα Ι
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνες αποτελούν σημαντική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση σοβαρών ή δυνητικά σοβαρών παθήσεων όπως η υπέρταση ή ορισμένα καρδιακά ή ηπατικά νοσήματα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες είναι καθαυτού καλά τεκμηριωμένες για τις εν λόγω ενδείξεις και δεν εξετάζονται στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Το βασικό θέμα της παρούσας διαδικασίας παραπομπής είναι η ανίχνευση προσμίξεων *N*-νιτροζαμινών (ιδίως NDMA και/ή NDEA) σε σαρτάνες, οι πιθανοί μακροχρόνιοι κίνδυνοι για τους ασθενείς και τα μέτρα περιορισμού των εν λόγω προσμίξεων στο ελάχιστο δυνατό.

Οι νιτροζαμίνες είναι απλά χημικά μόρια που μπορούν να σχηματιστούν κατά τη διαδικασία παραγωγής φαρμάκων παρουσία δευτεροταγών (ή τριτοταγών) αμινών και νιτωδών, ιδίως υπό όξινες συνθήκες. Αυτό είναι το ιστορικό της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Επισημαίνεται ωστόσο ότι δυνατότητα σχηματισμού νιτροζαμινών υπάρχει και σε πολλές άλλες περιπτώσεις, όπως μεταξύ άλλων, σε βιολογικές διαδικασίες.

Η NDMA και η NDEA αποτελούν δύο από τις ισχυρότερες μεταλλαξιογόνες καρκινογόνες ουσίες. Αμέσως μόλις το πρόβλημα των μολύνσεων από νιτροζαμίνες έγινε γνωστό, οι αρμόδιες αρχές της ΕΕ έλαβαν άμεσα προληπτικά μέτρα, ανακαλώντας π.χ. τις προβληματικές παρτίδες από τα φαρμακεία. Αρχικά, η ανάκληση αφορούσε μόνο λίγους παρασκευαστές που παρήγαγαν δραστικές φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν βαλσαρτάνη, όμως στη συνέχεια επεκτάθηκε και σε κάποιες άλλες σαρτάνες με δακτύλιο τετραζόλης.

Εκτίμηση του αυξημένου κινδύνου καρκίνου

Επί του παρόντος, η επίδραση της NDMA και της NDEA στην ανθρώπινη υγεία μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με παρέκταση των αποτελεσμάτων μελετών σε ζώα. Όμως, επειδή οι μηχανισμοί πρόκλησης βλαβών στο DNA που καταγράφονται στις εν λόγω μελέτες αφορούν και τους ανθρώπους και δεδομένου ότι τα *in vitro* στοιχεία στα ανθρώπινα κύτταρα δεν διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα στα κύτταρα ζώων, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η επίδραση που παρατηρείται στα ζώα μπορεί να παρατηρηθεί και στους ανθρώπους μετά από έκθεση σε αρκετά μεγάλες ποσότητες των εν λόγω νιτροζαμινών.

Εκτός από την NDMA και την NDEA, έχουν ανιχνευθεί και άλλες *N*-νιτροζαμίνες σε κάποια φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνες. Οι κίνδυνοι που προκαλούνται από τις πολλαπλές εκθέσεις θεωρείται ότι λειτουργούν αθροιστικά στους ασθενείς, καθώς οι μεταλλαξιογόνες καρκινογόνες ουσίες θεωρούνται επί του παρόντος σωρευτικές τοξίνες.

Η οδηγία M7(R1) του ICH ορίζει τις αρχές με βάση τις οποίες προσδιορίζονται τα όρια για τις μεταλλαξιογόνες / αντιδρώσες με το DNA προσμίξεις. Η αποδεκτή πρόσληψη προσδιορίζεται παρεκτείνοντας τον κίνδυνο καρκινογένεσης από δεδομένα καρκινογένεσης σε τρωκτικά, συνίσταται δε στη δόση που επιφέρει ένα κρούσμα καρκίνου στα 100.000 άτομα που εκτίθενται στην πρόσμιξη εφ' όρου ζωής. Σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία οι *N*-νιτροζαμίνες ανήκουν σε μια κοόρτη ενώσεων που εγείρουν ανησυχία. Για τους λόγους αυτούς, οι προσμίξεις *N*-νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα όπως οι σαρτάνες τα οποία προορίζονται για μακροχρόνια χρήση πρέπει να περιοριστούν στο ελάχιστο δυνατό.

Η πλήρης εκτίμηση του κινδύνου για τους ασθενείς που εκτέθηκαν κατά το παρελθόν σε προσμίξεις NDMA και/ή NDEA σε σαρτάνες, και ιδίως στη βαλσαρτάνη η οποία βρέθηκε να περιέχει τις μεγαλύτερες προσμίξεις νιτροζαμινών, δεν είναι εφικτή, δεδομένου ότι η πραγματική έκταση της έκθεσης είναι άγνωστη. Για να γίνει εξατομικευμένη εκτίμηση κινδύνου θα ήταν απαραίτητο να συγκεντρωθούν δεδομένα για τα ακριβή φαρμακευτικά προϊόντα και τις παρτίδες που έλαβε κάθε ασθενής ξεχωριστά. Επομένως, η εκτίμηση του κινδύνου βασίζεται στο χειρότερο πιθανό σενάριο, το οποίο συνίσταται στη μερικώς συνδυασμένη έκθεση στα υψηλότερα επίπεδα NDEA και NDMA που έχουν αναφερθεί στις σαρτάνες για διάστημα 4 ετών (2011 – 2015) και 6 ετών (2012 – 2018), αντίστοιχα, οδηγώντας σε

αθροιστικό θεωρητικό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της τάξης του 29,5:100.000 ή 1:3390 (0,029%) βάσει της παρέκτασης των αποτελεσμάτων από τις διαθέσιμες μελέτες σε αρουραίους σύμφωνα με την οδηγία M7(R1) του ICH. Συγκριτικά με τον διά βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, ο οποίος κυμαίνεται γύρω στο 50%, ο επιπλέον αυτός κίνδυνος θεωρείται πολύ μικρός.

Παρατηρήσεις σχετικά με την παρακολούθηση ασθενών που έχουν εκτεθεί

Ο ως άνω πολύ μικρός θεωρητικός κίνδυνος πρέπει να σταθμιστεί έναντι των κινδύνων από πιθανές μεθόδους παρακολούθησης των ασθενών όπως η κολonosκόπηση ή η γαστροσκόπηση, οι οποίες μπορεί να ξεπερνούν τον θεωρητικό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου. Για παράδειγμα, πρόσφατη επισκόπηση της εξέτασης με κολonosκόπηση εκτίμησε τον κίνδυνο διάτρησης στο 4 ανά 10.000 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 2-5) και τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας στο 8 ανά 10.000 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 5-14). Επιπλέον, η αύξηση της ηλικίας, η συννοσηρότητα και η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται στενά τόσο με γαστρεντερικές όσο και με μη γαστρεντερικές επιπλοκές. Επιπρόσθετα, το/τα όργανο/όργανα στόχος της τοξικότητας των NDMA/NDEA στους ανθρώπους δεν έχει/έχουν προσδιοριστεί επακριβώς.

Για τους λόγους αυτούς, η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει μεθόδους εξέτασης του καρκίνου από τις οποίες θα μπορούσαν να επωφεληθούν οι ασθενείς.

Μέτρα περιορισμού του κινδύνου

Για τον περιορισμό του κινδύνου έγιναν πρόσφορες ρυθμιστικές ενέργειες (όπως κήρυξη σε κατάσταση καραντίνας ή ανακλήσεις παρτίδων), όπου ήταν σκόπιμο.

Πρέπει όμως να ληφθούν επιπρόσθετα μέτρα προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί μελλοντικά η επανεμφάνιση τέτοιων προσμίξεων.

Με βάση όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP ζητά:

1. να διενεργηθούν υποχρεωτικές εκτιμήσεις κινδύνου για τις διαδικασίες παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών, προκειμένου να αξιολογηθεί ο θεωρητικός κίνδυνος σχηματισμού και πρόσμιξης *N*-νιτροζαμινών
2. να τροποποιηθούν οι διαδικασίες παρασκευής, όπου είναι απαραίτητο, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι προσμίξεις στο μέτρο του εφικτού
3. να εφαρμοστούν στρατηγικές ελέγχου προκειμένου να ανιχνευθούν και να ελεγχθούν οι προσμίξεις *N*-νιτροζαμινών στη δραστική φαρμακευτική ουσία (ή στην ενδιάμεση, αν αιτιολογείται).

Η CHMP έκρινε ειδικότερα ότι τα όρια των NDMA και NDEA πρέπει να περιοριστούν στο ελάχιστο τεχνικά εφικτό. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα από τις αναλυτικές μεθόδους, θα ήταν εφικτό ένα όριο ποσοτικοποίησης μεγέθους 0,03 ppm για την NDMA και την NDEA. Πρόκειται για ένα αρκούντως ασφαλές, τεχνικά εφικτό όριο όσον αφορά τις δραστικές φαρμακευτικές ουσίες. Σε αντιπαραβολή με τα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης που έχουν υπολογιστεί με βάση την οδηγία M7(R1) του ICH χρησιμοποιώντας μη κλινικά τοξικολογικά δεδομένα, είναι δυνατόν να προσδιοριστούν επιπρόσθετες παράμετροι ασφαλείας που κυμαίνονται από 2,73 έως 27,3 για την NDMA και από 10,0 έως 100 για την NDEA, ορίζοντας τα 0,03 ppm ως το κοινό τεχνικό όριο-στόχο για την NDEA και την NDMA στις δραστικές φαρμακευτικές ουσίες που περιέχουν σαρτάνες τετραζόλης. Βάση της προτεινόμενης προσέγγισης είναι να διατηρηθεί η ποσότητα των προσμίξεων *N*-νιτροζαμινών στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα, ανεξαρτήτως τύπου σαρτάνης ή δόσης.

Το όριο των 0,03 ppm για την NDMA και την NDEA θα είναι εφαρμοστέο μετά από μεταβατική περίοδο 2 ετών από την κοινοποίηση της απόφασης της Επιτροπής. Κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας και οι παρασκευάστριες εταιρείες θα κληθούν να εισαγάγουν αλλαγές στις διαδικασίες παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών και να αναπτύξουν πρόσφορες αναλυτικές μεθόδους, διασφαλίζοντας παράλληλα την επαρκή τροφοδοσία της αγοράς με τα απαραίτητα αυτά φαρμακευτικά προϊόντα. Ταυτόχρονα, ορίζονται προσωρινά όρια με βάση τις ημερήσιες προσλήψεις σύμφωνα με την οδηγία M7(R1) του ICH, με τη χρήση τοξικολογικών δεδομένων, προκειμένου να ελέγχονται στο μεταξύ οι προσμίξεις ως προς το αποδεκτό τους επίπεδο κατά τη μεταβατική περίοδο. Τα προσωρινά όρια βασίζονται στη μέγιστη ημερήσια δόση που είναι επιτρεπτή για έκαστη σαρτάνη στην ΕΕ και, ως εκ τούτου, διαφοροποιούνται μεταξύ τους ως εξής:

Φαρμακευτική ουσία	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)	NDEA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ	NDMA Όριο σε ppm στη ΔΦΟ
βαλσαρτάνη	320	0,082	0,300
λοσαρτάνη	150	0,177	0,640
ολμεσαρτάνη	40	0,663	2,400
ιρβεσαρτάνη	300	0,088	0,320
καντεσαρτάνη	32	0,820	3,000

Σε περίπτωση που η NDMA και η NDEA ανιχνευθούν παράλληλα σε μια παρτίδα δραστικής φαρμακευτικής ουσίας (ΔΦΟ), τότε η συγκεκριμένη παρτίδα πρέπει να απορριφθεί, δεδομένου ότι η συνδυαστική πρόσμιξη μεταφράζεται σε συνδυαστικό κίνδυνο, ο οποίος μπορεί να είναι μεγαλύτερος από ένα επιπλέον κρούσμα καρκίνου στα 100.000 άτομα.

Παρόλο που τα μέτρα εστιάζουν στην NDMA και στην NDEA, οι αρχές που χρησιμοποιούνται στην εν λόγω διαδικασία όσον αφορά την τοξικολογική αξιολόγηση, τη στρατηγική ελέγχου και τις αλλαγές στις διαδικασίες παρασκευής των φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να εφαρμόζονται αναλογικά και σε άλλες νιτροζαμίνες.

Σε περίπτωση εντοπισμού άλλων νιτροζαμινών, το περιστατικό πρέπει να αναφέρεται πάραυτα στις αρμόδιες αρχές μαζί με τοξικολογική αξιολόγηση της πρόσμιξης, κλινική αξιολόγηση για τους ασθενείς που έχουν εκτεθεί, ανάλυση της γενεσιουργού αιτίας και σχέδιο διορθωτικής δράσης (π.χ. αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής).

Λαμβάνοντας συνολικά υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα που αξιολογήθηκαν στην παρούσα διαδικασία, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες με δακτύλιο τετραζόλης παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των όρων που τέθηκαν.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα προϊόντα που περιέχουν σαρτάνες με ομάδα τετραζόλης (καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη).
- Η CHMP εξέτασε τα δεδομένα όσον αφορά την ποιότητα των διαδικασιών παρασκευής σαρτανών με ομάδα τετραζόλης, τα αναλυτικά δεδομένα, περιλαμβανομένων των αποτελεσμάτων δοκιμών και των διαθέσιμων μεθόδων, καθώς και τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα για τις N-νιτροζαμίνες που εντοπίζονται σε ορισμένα από τα εν λόγω προϊόντα. Η CHMP προέβη επίσης σε εκτίμηση του κινδύνου για τους ασθενείς που είχαν εκτεθεί κατά το παρελθόν στην NDMA και στην NDEA από σαρτάνες και υπολόγισε τα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης με βάση τις αρχές της

οδηγίας M7(R1) του ICH, τα οποία σχετίζονται με πρόσθετο διά βίου κίνδυνο της τάξης του 1 στους 100.000 ασθενείς.

- Με βάση την ανάλυση των πιθανών γενεσιουργών αιτιών, η CHMP έκρινε ότι όλοι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να διενεργήσουν εκτίμηση κινδύνου για τις διαδικασίες παρασκευής των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών στα τελικά τους προϊόντα, ώστε να αξιολογήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού και πρόσμιξης N-νιτροζαμινών.
- Μια μεταβατική περίοδος δύο ετών θεωρήθηκε αποδεκτό χρονικό περιθώριο για την αλλαγή των διαδικασιών παρασκευής ώστε να επιτευχθούν συνθέσεις χωρίς σχηματισμό N-νιτροζαμινών, για την υιοθέτηση αναλυτικών μεθόδων στο πλαίσιο της στρατηγικής ελέγχου και για την αποφυγή ελλείψεων στα προϊόντα.
- Κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου οι προσμίξεις NDMA και NDEA στις δραστικές φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να ελέγχονται βάσει των ορίων που έχουν υπολογιστεί σύμφωνα με τις αρχές της οδηγίας M7(R1) του ICH με τη χρήση επικυρωμένων δοκιμασιών.
- Μετά το πέρας της μεταβατικής περιόδου θα τεθεί σε ισχύ ένα ανώτατο όριο της τάξης των 0,03 ppm για την NDMA και την NDEA, το οποίο αντανakλά το ελάχιστο ποσοτικά προσδιορισίμο επίπεδο σύμφωνα με τις διαθέσιμες αναλυτικές μεθόδους.
- Σε περίπτωση εντοπισμού άλλων N-νιτροζαμινών, το περιστατικό πρέπει να αναφέρεται πάραυτα στις αρμόδιες αρχές, μαζί με τοξικολογική αξιολόγηση της πρόσμιξης, κλινική αξιολόγηση για τους ασθενείς που έχουν εκτεθεί, ανάλυση της γενεσιουργού αιτίας και σχέδιο διορθωτικής δράσης.
- Η CHMP δεν μπόρεσε να προσδιορίσει μεθόδους εξέτασης του καρκίνου από τις οποίες θα μπορούσαν να επωφεληθούν οι ασθενείς, δεδομένου ότι το/τα όργανο/όργανα στόχος της τοξικότητας των NDMA/NDEA στους ανθρώπους δεν έχει/έχουν προσδιοριστεί με βεβαιότητα και ότι οι κίνδυνοι των μεθόδων παρακολούθησης των ασθενών όπως η κολonosκόπηση ή η γαστροσκόπηση μπορεί να ξεπερνούν τον θεωρητικό αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.

Γνώμη της CHMP

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν καντεσартάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη.