

**Liite I**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Sartaania sisältävät lääkevalmisteet ovat tärkeitä vakavien tai mahdollisesti vakavien sairauksien hoitovaihtoehtoja. Näitä sairauksia ovat mm. hypertensio tai tietyt sydän- ja munuaistaudit. Sartaania sisältävien lääkkeiden teho ja turvallisuus näissä käyttöaiheissa on vakiintunut eikä niitä aseteta kyseenalaiseksi tässä menettelyssä. Tämän menettelyn tärkein asia koskee *N*-nitrosamiini (erityisesti NDMA ja/tai NDEA) -kontaminaatioiden havaitsemista sartaaneista ja niiden aiheuttamaa mahdollista pitkäaikaista riskiä potilaille sekä toimenpiteitä, joilla voidaan minimoida mahdollisimman paljon näitä kontaminaatioita.

Nitrosamiinit ovat kemiallisesti yksinkertaisia molekyyliä ja niitä voi muodostua farmaseuttisissa valmistusvaiheissa aina kun läsnä on sekundaarisia (tai tertiäarisia) amiineja ja nitriittejä, yleensä happamissa olosuhteissa. Tämä on kyseisen lausuntopyyntömenettelyn taustalla. On kuitenkin huomattava, että nitrosamiineja voi myös muodostua monissa muissa tilanteissa, mukaan lukien biologiset prosessit.

NDMA ja NDEA ovat kaikkein tehokkaimpia tunnetuista perimää vaurioittavista karsinogeeneista. Niin pian kuin nitrosamiinikontaminaatio-ongelma tuli tietoon, toimivaltaiset viranomaiset koko EU-alueella ryhtyivät välittömästi varotoimiin, ja kyseiset erät poistettiin myynnistä apteekeista. Aluksi tämä oli välttämätöntä valsartaania sisältävien vaikuttavien farmaseuttisten aineiden (API) osalta vain muutamien valmistajien kohdalla, mutta myöhemmin myös joidenkin muiden tetratsolirenkään sisältävien sartaanien osalta.

### Lisääntyneen syöpäriskin arviointi

NDMA:n ja NDEA:n vaikutus ihmisten terveyteen on tällä hetkellä ekstrapoloitu vain eläinkokeista. Koska näissä tutkimuksissa dokumentoidut DNA:n vaurioitumismekanismit ovat myös relevantteja ihmisillä ja *in vitro* -tulokset ihmisolulla eivät ole merkittävästi erilaisia eläinsoluihin verrattuna, on kuitenkin järkevää olettaa, että eläimillä todetut vaikutukset voivat ilmetä myös ihmisillä sen jälkeen kun he ovat altistuneet riittävän suurille määrille näitä nitrosamiineja.

NDMA:n ja NDEA:n lisäksi myös muita *N*-nitrosamiineja on havaittu joissakin sartaania sisältävissä lääkevalmisteissa. Useista altistuksista aiheutuvien riskien ajatellaan kumuloituvan potilailla, koska mutageenisten karsinogeenien ajatellaan nykyisin olevan toksiselta vaikutukseltaan yhteenlaskettavissa.

ICH M7(R1) -suosituksessa esitetään periaatteet, joilla voidaan määrittää mutageenisten / DNA-reaktiivisten epäpuhtauksien raja-arvot. Hyväksyttävän saannin (acceptable intake, AI) määrittäminen perustuu karsinogeenisen riskin ekstrapolointiin jyrksijöillä saaduista karsinogeenisuustuloksista, annoksena, joka johtaa yhteen syöpätapaukseen 100 000:sta, kun henkilöt ovat altistuneet epäpuhtaudelle koko elämän ajan. *N*-nitrosamiinit kuuluvat tässä suosituksessa "huolta aiheuttavien" yhdisteiden kohorttiin. Näistä syistä pitkäaikaiseen käyttöön tarkoitetuissa lääkeaineissa, kuten sartaaneissa, *N*-nitrosamiiniepäpuhtauksien määrää on pienennettävä mahdollisimman paljon.

Täyttä riskinarviointia potilaille, jotka ovat aikaisemmin altistuneet NDMA- ja/tai NDEA-epäpuhtauksille sartaaneissa, erityisesti valsartaanissa, jonka havaittiin sisältävän suurimman nitrosamiinikontaminaation, ei voida tehdä, koska potilaiden altistumisen todellista laajuutta ei tiedetä. Yksilöllistä riskinarviointia varten olisi välttämätöntä saada tarkat tiedot kunkin yksilöllisen potilaan käyttämistä lääkevalmisteista ja eristä. Näin ollen riskinarviointi perustuu mahdollisen pahimman tapauksen skenaarioon, joka olisi osittain yhdistetty altistuminen suurimmille NDEA-määrille 4 vuoden ajan (2011–2015) ja NDMA-määrille 6 vuoden ajan (2012–2018) raportoituna sartaanista, mikä johtaa kumulatiiviseen teoreettiseen ylimääräiseen syöpäriskiin 29,5 : 100 000 tai 1 : 3390 (0,029 %) ekstrapoloituna saatavilla olevista rottakokeista ICH M7(R1):n mukaan. Verrattuna Euroopan

populaatiossa ilmenevään syöpäriskiin koko elämän aikana, joka on noin 50 %, tätä lisäriskiä pidetään hyvin alhaisena.

#### Altistuneiden potilaiden seurantaan koskevat seikat

Edellä mainittu hyvin pieni teoreettinen riski on punnittava ottaen huomioon potilaiden seurantaan käytettävien toimenpiteiden, kuten kolonoskopian tai gastroskopian, mahdolliset riskit, jotka voivat olla suurempia kuin teoreettinen ylimääräinen syöpäriski. Esimerkiksi hiljattain tehdyssä katsauksessa arvioitiin, että puhkaisuriski on 4 / 10 000 (95 %:n luottamusväli, 2–5) ja suuren verenvuodon riski on 8 / 10 000 (95 %:n luottamusväli, 5–14) seulontakolonoskopiassa. Lisäksi ikääntymisen, komorbiditeetin ja antikoagulanttien käytön havaittiin olevan voimakkaasti assosioituneina sekä maha-ruoansulatuskanavan että muiden elinten komplikaatioiden kanssa. Lisäksi NDMA/NDEA-toksisuuden kohde-elin ei ole / kohde-elimet eivät ole riittävän hyvin tiedossa ihmisillä.

Näistä syistä lääkevalmistekomitea ei pystynyt tunnistamaan potilaille hyödyllisiä syöpäseulontamenetelmiä.

#### Riskin pienentämiseen käytettävät toimenpiteet

Sopivia sääntelytoimenpiteitä (kuten karanteeni tai erien takaisinvedot) on käytetty, jos se on ollut asianmukaista.

Lisätoimenpiteet ovat tarpeen sellaisen kontaminaation uudelleen ilmenemisen todennäköisyyden pienentämiseksi jatkossa.

Kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea edellyttää seuraavaa:

1. Lääkeaineiden valmistusprosesseille on suoritettava pakolliset riskinarvioinnit, jotta voidaan arvioida *N*-nitrosamiinin muodostumisen ja sen aiheuttaman kontaminaation teoreettinen riski.
2. Valmistusprosessien muuttamista tarvittaessa, jotta kontaminaatio voidaan minimoida mahdollisimman hyvin.
3. Kontrollistrategian käyttöönottoa, jotta *N*-nitrosamiiniepäpuhtaudet voidaan havaita ja kontrolloida vaikuttavassa aineessa (tai perusteltavissa olevassa tapauksessa väliaineessa).

CHMP oli erityisesti sitä mieltä, että NDMA- ja NDEA-raja-arvojen pitäisi olla niin alhaisia kuin teknisesti mahdollista. Tässä suhteessa määrittäminen 0,03 ppm NDMA:lle ja NDEA:lle olisi saavutettavissa analyttisiä menetelmiä koskevien, käytettävissä olevien tietojen perusteella. Tätä raja-arvoa pidetään riittävän vankkana kynnyksenä vaikuttaville aineille, joka voidaan saavuttaa teknisesti. Verrattaessa päivittäisen saannin määrään, joka lasketaan ICH M7(R1):n mukaisesti käyttämällä ei-kliinistä toksikologiaa, on mahdollista luoda muita turvallisuustekijöitä, jotka ovat välillä 2,73–27,3 NDMA:lle ja 10,0–100 NDEA:lle, määrittämällä 0,03 ppm yhteiseksi tekniseksi kohderajaksi NDEA:lle ja NDMA:lle tetratsolisartaania sisältävissä vaikuttavissa aineissa. Ehdotettu lähestymistapa perustuu ajatukseen, että *N*-nitrosamiiniepäpuhtaudet pidetään mahdollisimman alhaisina, riippumatta sartaanityypistä tai -annoksesta.

Raja-arvo 0,03 ppm NDMA:lle ja NDEA:lle voidaan panna täytäntöön 2 vuoden siirtymäajan jälkeen siitä, kun komission päätöksestä on annettu ilmoitus. Tämän ajanjakson aikana myyntiluvan haltijoita ja valmistajia pyydetään tekemään asiaankuuluvat muutokset lääkeaineiden valmistusprosesseihin, sekä myös kehittämään soveltuvat analyttiset menetelmät, samalla varmistuen että näitä oleellisten tärkeitä lääkevalmisteita on riittävästi saatavilla markkinoilla. Väliaikainen raja-arvo, joka perustuu päivittäiseen saantiin, ICH M7(R1):n periaatteiden mukaisesti käyttäen toksikologisia tietoja, asetetaan

jotta epäpuhtauksia voidaan kontrolloida tällä välin hyväksyttävällä tasolla. Nämä väliaikaiset raja-arvot perustuvat EU:ssa vahvistettuun suurimpaan päivittäiseen annokseen kullekin sartaanille ja näin ollen vaihtelevat niiden välillä, kuten on esitetty pääpiirteissään alla olevassa taulukossa:

Lääkeaine	Päivittäinen enimmäisannos (mg)	NDEA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa	NDMA ppm -raja-arvo vaikuttavassa aineessa
Valsartaani	320	0,082	0,300
Losartaani	150	0,177	0,640
Olmesartaani	40	0,663	2,400
Irbesartaani	300	0,088	0,320
Kandesartaani	32	0,820	3,000

Mikäli NDMA- ja NDEA-nitrosamiineja havaitaan rinnakkain vaikuttavan aineen erässä, kyseinen erä tulee hyljätä, ottaen huomioon että yhdistelmäkontaminaatio merkitsisi yhdistettyä riskiä, joka voi olla suurempi kuin yksi lisäsyöpätapaus 100 000 henkilöllä.

Vaikka toimenpiteet keskittyvät NDMA:han ja NDEA:han, tämän menettelyn periaatteita toksikologisen arvioinnin, kontrollistrategian ja lääkeaineiden valmistusprosessien muutosten osalta on sovellettava vastaavasti myös muihin nitrosamiineihin.

Tunnistettaessa muita nitrosamiineja siitä on välittömästi ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle ja ilmoitukseen on sisällytettävä epäpuhtauden toksikologinen arviointi, altistuneiden potilaiden kliininen arviointi, perussyyn analyysi ja korjaussuunnitelma (esim. muutokset valmistusprosessissa).

Tässä menettelyssä arvioidut, käytettävissä olleet tiedot huomioon ottaen, lääkevalmisteiden, joissa on tetratsolirenkaan sisältävää sartaania, riski-hyötysuhde on edelleen positiivinen kun asetettuja ehtoja noudatetaan.

### Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan menettelyn tuotteille, joissa on tetratsolirenkaan sisältäviä sartaaneja (kandesartaani, irbesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani)
- Lääkevalmistekomitea arvioi tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien valmistusmenetelmien laatua koskevat tiedot, analyttiset tiedot, mukaan lukien testitulokset ja käytettävissä olevat menetelmät, sekä joissakin valmisteissa havaituille N-nitrosamiineille saatavilla olevat toksikologiset tiedot. Lääkevalmistekomitea suoritti myös riskinarvioinnin potilaille, jotka olivat aikaisemmin altistuneet NDMA:lle ja NDEA:lle sartaaneissa, ja laski päivittäiset saantimäärät ICH M7(R1) -periaatteiden mukaan, joihin liittyy elinikäinen ylimääräinen riski 1 potilaalla 100 000:sta .
- Mahdollisia perussyitä koskevan analyysin perusteella lääkevalmistekomitean katsoi, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on suoritettava lopputuotteissa käytettävien vaikuttavien aineiden valmistusprosesseja koskeva riskinarviointi, jolloin arvioidaan N-nitrosamiini muodostuksen ja -kontaminaation riski.
- Kahden vuoden mittaista siirtymäjaksoa pidetään hyväksyttävänä sellaisten tuotantoprosessien aikaansaamiseksi, joissa saadaan aikaan synteetit, joissa N-nitrosamiineja ei muodostu,

analyttisten menetelmien käyttöönottamiseksi kontrollistrategiaa varten ja valmistepulan välttämiseksi.

- NDMA- ja NDEA-epäpuhtauksia vaikuttavassa aineessa on tällöin kontrolloitava siirtymäajan raja-arvojen mukaan, jotka lasketaan ICH M7(R1):n periaatteita noudattaen käyttäen validoituja määryksiä.
- Siirtymäajan jälkeen NDMA- ja NDEA-enimmäisraja 0,03 ppm on otettava käyttöön. Se heijastaa pienintä määritettävissä olevaa määrää käytettävissä olevien analyttisten menetelmien suorituskyvyn perusteella.
- Mikäli havaitaan muita N-nitrosamiineja, tästä on välittömästi ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle, ja ilmoitukseen on sisällytettävä epäpuhtauden toksikologinen arviointi, altistuneiden potilaiden kliininen arviointi, perussyyn analyysi ja korjaussuunnitelma.
- Lääkevalmistekomitea ei pystynyt tunnistamaan syöpäseulontamenetelmiä, joista potilaat hyötyisivät, kun otetaan huomioon NDMA/NDEA-toksisuuden kohde-elimen / kohde-elinten epävarmuus, ja potilaiden seurantaan käytettävien menetelmien, kuten kolonoskopia tai gastroskopia, riskit, jotka voivat olla suurempia kuin teoreettinen ylimääräinen syöpäriski.

#### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Lääkevalmistekomitea katsoo näin ollen, että kandesartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania, valsartaania sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa kun edellä kuvattuja ehtoja noudatetaan.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kandesartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania, valsartaania sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan ehtoja muutetaan.