

I. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A sartan tartalmú gyógyszerek fontos kezelési lehetőséget jelentenek olyan súlyos, vagy potenciálisan súlyos betegségek esetében, mint a magas vérnyomás vagy egyes szív-, illetve vesebetegségek. A sartan tartalmú gyógyszerek biztonságossága és hatásossága önmagában jól megalapozott és nem képezi vita tárgyát ebben az ajánlásban. Az ajánlás legfontosabb kérdései az *N*-nitrozamin-szennyeződés (különösen az NDMA és/vagy az NDEA) kimutatása a sartanokban, az ehhez kapcsolódó potenciális hosszú távú kockázat a betegekre nézve, és az ilyen szennyeződések lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében teendő intézkedések.

A nitrozaminok kémiai egyszerű molekulák, és a gyógyszergyártás lépései során is képződhetnek, ha másodlagos (vagy harmadlagos) aminok és nitritek vannak jelen, általában savas környezetben. Ez a jelen felülvizsgálati eljárás háttere. Megjegyzendő azonban, hogy nitrozaminok számtalan más helyzetben is képződhetnek, például biológiai folyamatok során is.

Az NDMA és az NDEA a két legerősebb ismert mutagén hatású karcinogén. Amint ismertté vált a nitrozamin-szennyeződés problémája, az EU illetékes hatóságai azonnal megelőző intézkedéseket tettek, például visszahívták az érintett gyártási tételket a gyógyszertárakból. Eredetileg, ez csak néhány gyártótól származó valzartán tartalmú gyógyszerhatóanyagok (API) esetében volt szükséges, de később más, tetrazol-gyűrűs sartanra is vonatkozott.

A daganatos betegségek megnövekedett kockázatának felmérése

Az NDMA-nak és az NDEA-nak az emberi egészségre gyakorolt hatására jelenleg csak az állatokon végzett vizsgálatokból lehet következtetni. Mivel az ezekben a vizsgálatokban megállapított DNS-károsító mechanizmus az embereknél is fennáll, és az emberi sejtek *in vitro* vizsgálatainak adatai nem különböznek jelentősen az állati sejtek vizsgálati adataitól, ezért jogosan feltételezhető, hogy a megfelelően nagy mennyiségű ilyen nitrozaminnal történő expozíció után az állatokon tapasztalt hatások az embereknél is kialakulhatnak.

Az NDMA-n és az NDEA-n túl egyéb *N*-nitrozaminokat is kimutattak egyes sartan-tartalmú gyógyszerekben. A többszöri expozícióból származó kockázat vélhetően összeadódik a betegeknel, mivel a mutagén hatású karcinogéneket additív toxinoknak tekintik.

Az ICH M7(R1) útmutató részletezi, hogy a mutagén / DNS-reaktív szennyeződések határértékeit hogyan kell meghatározni. A megengedhető bevitel (acceptable intake - AI), aminek a meghatározása a rágcslókon végzett rákkeltő hatással kapcsolatos vizsgálatok adataiból kikövetkeztetett karcinogenitási kockázaton alapul, az a dózis, amely 100 000, a szennyeződés élethosszig tartó expozíciójának kitett ember közül egynél okoz daganatos megbetegedést. Az *N*-nitrozaminokat az „aggályos kohorsz”-ba tartozó vegyületek közé sorolja ez az útmutató. Ezen okból, a hosszan tartó alkalmazásra szolgáló gyógyszerek *N*-nitrozamin-szennyeződését a lehető legkisebb szintre kell csökkenteni.

A sartanok, különösen a valzartán, amelynél a legsúlyosabb nitrozamin-szennyeződést mutatták ki, NDMA- és/vagy NDEA-szennyeződésnek korábban kitett betegeknel nem lehetséges teljes kockázatfelmérést végezni, mivel a betegek tényleges expozíciója ismeretlen. Egyedi esetekben a kockázatfelméréshez ismerni kell az adott beteg által használt gyógyszer és gyártási tétel pontos adatait. Így a kockázatfelmérés a potenciálisan legkedvezőtlenebb eseten alapul, vagyis a sartan esetében jelentett NDEA legnagyobb mennyiségével történő 4 éves (2011-2015) expozíciót részlegesen kombinálva az NDMA 6 éves (2012-2018) expozíciójával, amelynek eredményeként a daganatos betegség megnövekedett kockázatának összesített elméleti értéke 29,5:100 000 vagy 1:3390 (0,029%) a rendelkezésre álló, patkányokon végzett vizsgálatok adataiból az ICH M7(R1) szerint következtetve. A rák kialakulásának az egész életre vetített kockázata Európában 50%; ehhez képest ez a további kockázat nagyon alacsonynak tekinthető.

Az expozíció áttesett betegek monitorozásával kapcsolatos szempontok

A fent megállapított nagyon alacsony elméleti kockázattal szemben kell mérlegelni a betegek monitorozásához kapcsolódó olyan potenciális vizsgálatok kockázatát, mint a kolonoszkópia vagy a gasztroszkópia, mely meghaladhatja a daganatos betegség elméleti többletkockázatát. Például, egy nemrégiben végzett áttekintés szerint a kolonoszkópiás szűrővizsgálatnál a perforáció becsült kockázata 4 a 10 000-ból (95%-os konfidenciaintervallum 2-5), míg a komolyabb vérzésé 8 a 10 000-ból (95%-os konfidenciaintervallum 5-14). Ezen felül, az életkor előrehaladtával a társbetegségek és a véralvadásgátlók használata a vizsgálatok szerint szoros kapcsolatban áll mind az emésztőrendszeri, mind a nem emésztőrendszeri szövődeményekkel. Ráadásul, még mindig nem eléggé tisztázott, hogy mely célszer(ek)re nézve toxikus az NDMA/NDEA az embereknek.

Ezen okokból a CHMP nem tudott olyan rákszűrési módszereket meghatározni, melyekből előnyük származna a betegeknek.

A kockázat csökkentése érdekében tett intézkedések

Ahol szükséges volt, ott a szabályozó hatóság megtette a megfelelő lépéseket (például karanténba helyezés vagy a gyártási tétel visszahívása).

További intézkedések szükségesek, hogy a jövőre nézve is minimalizálni lehessen az ilyen szennyeződések újbóli megjelenését.

A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP a következőket írja elő:

1. Kötelező kockázatbecslés elvégzése a hatóanyagok gyártási folyamatainál az *N*-nitrozamin képződésének és a szennyeződés elméleti kockázatának felméréséhez.
2. A gyártási folyamat szükség szerinti módosítása, hogy a lehető legnagyobb mértékben minimalizálható legyen a szennyeződés.
3. Ellenőrzési stratégia bevezetése, hogy kimutatható és ellenőrizhető legyen az *N*-nitrozamin-szennyeződés a gyógyszerhatóanyagban (vagy a köztes termékben, ha indokolt).

A konkrét esetben pedig, a CHMP szükségesnek tartja, hogy az NDMA és NDEA határértékei a technológiailag lehetséges legalacsonyabb szinten legyenek. Ebben a tekintetben a 0,03 ppm-es meghatározási határ a megvalósítható az NDMA és az NDEA esetében, az analitikai módszerek elérhető adatai szerint. Ez a határérték egy technológiailag is megvalósítható, kellően megbízható küszöbérték a gyógyszerhatóanyagok esetében. A nemklinikai toxikológiai vizsgálatokkal az ICH M7(R1) szerint számolt napi beviteli szinthez képest az NDMA esetében 2,73 – 27,3, az NDEA esetében pedig a 10,0 – 100 újabb biztonsági tényezőt lehet létrehozni azzal, hogy a 0,03 ppm-es szintet határozzák meg közös technológiai határértékként az NDEA-nál és az NDMA-nál a tetrazol-gyűrűs sartan gyógyszerhatóanyagok esetében. A javasolt megközelítés mögötti elgondolás az, hogy a lehető legalacsonyabb szinten tartsa az *N*-nitrozamin-szennyeződés mennyiségét, függetlenül a sartan típusától, vagy adagjától.

A 0,03 ppm-es határérték az NDMA és az NDEA esetében érvényesíthető lesz a Bizottság határozatának bejelentésétől számított 2 éves átmeneti időszakot követően. Ezalatt az időszak alatt a forgalombahozatali engedély jogosultjait (MAH-k) és a gyártókat arra kéri, hogy lényeges változásokat vezessenek be a hatóanyagok gyártási folyamatainál, valamint megfelelő analitikai módszereket fejlesszenek ki, miközben elegendő mennyiséggel látják el a piacot ezekből a létfontosságú gyógyszerekből. A toxikológiai vizsgálatok adataiból az ICH M7(R1) elvei szerint számolt napi beviteli szint alapján egy ideiglenes határértéket állapítanak meg, hogy a szennyeződés mértékét az elfogadható szinten tudják tartani. Ezek az ideiglenes határértékek minden sartan esetében az EU-

ban engedélyezett maximális napi adagon alapulnak, ezért ez hatóanyagoként más és más, ahogy az a lenti táblázatban is látható:

| Hatóanyag | Max. napi adag (mg) | NDEA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban | NDMA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban |
|-------------|---------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Valzartán | 320 | 0,082 | 0,300 |
| Lozartán | 150 | 0,177 | 0,640 |
| Olmezartán | 40 | 0,663 | 2,400 |
| Irbezartán | 300 | 0,088 | 0,320 |
| Kandezartán | 32 | 0,820 | 3,000 |

Ha egy gyógyszerhatóanyag gyártási tételében párhuzamosan mutatják ki az NDMA-t és az NDEA-t is, akkor az adott tételt el kell utasítani, mivel a kombinált szennyeződés kombinált kockázatot okozhat, ami meghaladhatja a 100 000 emberből egy újabb daganatos eset értékét.

Míg az intézkedések az NDMA-ra és az NDEA-ra összpontosulnak, az eljárásban alkalmazott toxikológiai értékeléssel, az ellenőrzési stratégiával és a hatóanyag gyártási folyamatainak megváltoztatásával kapcsolatos alapelvek analógiaként más nitrózaminoknál is alkalmazhatóak.

Az egyéb nitrózaminok kimutatása esetében ezt azonnal jelenteni kell az illetékes hatóságoknál a szennyeződés toxikológiai értékelésével, az expozícióról átesett betegek klinikai vizsgálatával, a kiváltó ok elemzésével és az annak kijavítására szolgáló akciótervvel (pl. a gyártási folyamat megváltoztatása) együtt.

Összességében, figyelembe véve a jelen eljárásban értékelt rendelkezésre álló adatokat, a tetrazol-gyűrűs sartan-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad az előírt feltételek esetén.

A CHMP véleményének indoklása

Tekintettel arra, hogy

- A CHMP a tetrazol-gyűrűs sartanokat (kandezartán, irbezartán, lozartán, olmezartán, valzartán) tartalmazó termékek tekintetében mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást
- A CHMP áttekintette a tetrazol-gyűrűs sartanok gyártási folyamatainak minőségével kapcsolatos adatokat, az analitikai adatokat a teszteredményekkel és a rendelkezésre álló módszerekkel együtt, valamint az egyes ilyen termékekben talált N-nitrózaminokkal kapcsolatosan elérhető toxikológiai adatokat. A CHMP kockázatbecslést is végzett a sartanokban lévő NDMA- és NDEA-expozícióban korábban érintett betegeknél, és az ICH M7(R1) alapelvei szerint kiszámolta azokat a napi beviteli szinteket, melyek 100 000 betegből további 1 esetben jelentenek élettartam alatti többletkockázatot.
- A potenciális kiváltó okok elemzése alapján a CHMP úgy vélte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjainak kockázatbecslést kell végeznie a végtermékekben megtalálható gyógyszerhatóanyagoknál alkalmazott gyártási folyamatoknál, hogy felmérhessék az N-nitrózaminok képződésének, és a velük történő szennyeződésnek a kockázatát.
- A két éves átmeneti időszak elfogadhatónak tekinthető a termelési folyamatok megváltoztatásához oly módon, hogy a szintézis során nem képződnek N-nitrózaminok, az ellenőrzési stratégiának megfelelő analitikai módszerek megválasztásához, valamint ahhoz, hogy elkerülhető legyen a termék hiánya.

- Ebben az időszakban a gyógyszerhatóanyagok NDMA- és NDEA-szennyeződését az ICH M7(R1) alapelvei alapján számított átmeneti időszaki határértékeken belül kell tartani a validált tesztek alkalmazásával.
- Az átmeneti időszak után a maximálisan 0,03 ppm-es NDMA-és NDEA-határértékek kell bevezetni, amely a rendelkezésre álló analitikai módszerek képességei alapján a legalacsonyabb mérhető szint.
- Az egyéb N-nitrozaminok kimutatása esetében ezt azonnal jelenteni kell az illetékes hatóságoknál a szennyeződés toxikológiai értékelésével, az expozíció átesett betegek klinikai vizsgálatával, a kiváltó ok elemzésével és az annak kijavítására szolgáló akciótervvel együtt.
- A CHMP nem tudott meghatározni olyan rákszűrési módszert, amely előnyös lenne a beteg számára, mivel bizonytalan, hogy mely célszervekre nézve toxikus az NDMA/NDEA, és a betegek monitorozásánál használt vizsgálatok, mint a kolonoszkópia vagy a gasztroszkópia kockázata meghaladja a daganatos betegség megnövekedett elméleti kockázatát.

A CHMP véleménye

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a kandezartán-, irbezartán-, lozartán-, olmezartán- és valzartán-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért a kandezartán-, irbezartán-, lozartán-, olmezartán- és valzartán-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.