

**I priedas**

**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra sartanų, yra svarbūs galimi vaistai nuo rimtų arba galimai rimtų sutrikimų, kaip antai hipertenzijos, arba tam tikrų širdies arba inkstų ligų. Pagal šias indikacijas vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra sartanų, veiksmingumas ir saugumas yra *per se* plačiai pripažįstami, dėl jų nepareikšta jokių abejonių šios kreipimosi procedūros metu. Pagrindinis probleminis klausimas, iškeltas šios kreipimosi procedūros metu, susijęs su nustatytais sartanų užteršimo N-nitrozaminais (ypač NDMA ir (arba) NDEA) atvejais, su ilgalaike rizika pacientams, kurią gali kelti sartanų užteršimas N-nitrozaminais, ir priemonėmis, kuriomis siekiama, kad tokio užteršimo atvejų būtų kuo mažiau.

Nitrozaminai yra cheminiu požiūriu paprastos molekulės ir jie gali susiformuoti tam tikruose vaistų gamybos etapuose, kai yra antrinių (arba tretinių) aminų ir nitritų, paprastai rūgštinėmis sąlygomis. Tokios yra šios kreipimosi procedūros aplinkybės. Vis dėlto reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nitrozaminai taip pat gali susiformuoti esant daugeliui kitų aplinkybių, be kita ko, vykstant tam tikriems biologiniams procesams.

NDMA ir NDEA yra du iš žinomų stipriausių mutageninį poveikį turinčių kancerogenų. Vos tik sužinojusios apie taršos nitrozaminais problemą, ES valstybių narių kompetentingos institucijos nedelsdamos ėmėsi atitinkamų atsargumo priemonių, pvz., atšaukė susijusias vaistų partijas iš vaistinių. Iš pradžių šias priemones buvo būtina taikyti tik kelių gamintojų pagamintoms veikliosioms medžiagoms su valsartanu, bet vėliau jos imtos taikyti ir kai kuriems kitiems sartanams, turintiems tetrazolo žiedą.

### Padidėjusios vėžio rizikos vertinimas

NDMA ir NDEA poveikis žmonių sveikatai šiuo metu tik ekstrapoliuojamas, remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais. Vis dėlto, kadangi šių tyrimų metu nustatyti DNR pažeidimo mechanizmai veikia ir žmogaus organizme, o žmogaus ląstelių *in vitro* tyrimų duomenys reikšmingai nesiskiria nuo tokių tyrimų su gyvūnų ląstelėmis duomenų, apdairu daryti prielaidą, kad, pakankamai dideliame šių nitrozaminų kiekiui patekus į žmogaus organizmą, gyvūnams nustatytas jų poveikis gali pasireikšti ir žmonėms.

Be NDMA ir NDEA, keliuose vaistiniuose preparatuose, kurių sudėtyje yra sartanų, nustatyta ir kitų N-nitrozaminų. Laikoma, kad pacientams keliama rizika tuo didesnė, kuo daugiau kartų šių medžiagų patenka į jų organizmą, kadangi šiuo metu manoma, kad mutageninį poveikį turintys kancerogenai yra suminį poveikį turintys toksinai.

Tarptautinės tarybos dėl žmonių skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairių Nr. M7 priede Nr. R1 (toliau – TSK Nr. M7(R1)) išdėstyti mutageninį poveikį turinčių priemaišų ir (arba) priemaišų, į kurias reaguoja DNR, ribų nustatymo principai. Leidžiama dozė (LD) nustatoma remiantis kancerogenine rizika, ekstrapoliuota pagal graužikų kancerogeniškumo tyrimų duomenis, kaip dozė, kurią naudojant 100 000 individų, į kurių organizmą ta priemaiša patenka visą jų gyvenimo trukmę, grupėje nustatomas vienas vėžio atvejis. Šiose gairėse N-nitrozaminai priskiriami prie susirūpinimą keliančių junginių kohortos. Dėl šių priežasčių reikėtų stengtis kuo labiau sumažinti tokių vaistų, kaip ilgalaikiam vartojimui skirti sartanai, užteršimo N-nitrozaminų grupės priemaišomis atvejų skaičių.

Visapusiškai įvertinti riziką pacientams, kurie praeityje vartojo sartanų su NDMA ir (arba) NDEA, ypač valsartaną, kurio užteršimo priemaišomis atvejų nustatyta daugiausia, neįmanoma, nes nežinoma, kiek pacientų iš tikrųjų vartojo vaistus su tokiais priemaišomis. Siekiant įvertinti riziką kiekvienam pacientui atskirai, reikėtų tikslių duomenų apie jo vartotą vaistinį preparatą ir vaistinio preparato partijas. Taigi, rizikos vertinimas pagrįstas galimu blogiausio atvejo scenarijumi, kuris iš dalies atitiktų bendrą per 4 metus (2011–2015 m.) nustatytą sartanų su didžiausiu NDEA kiekiu vartojimo atvejų ir

per 6 metus (2012–2018 m.) nustatytų sartinų su didžiausiu NDMA kiekiu vartojimo atvejų skaičių, tad remiantis su žiurkėmis atliktais tyrimais, pagal TSK Nr. M7(R1) nustatytus principus ekstrapoliuota kumuliacinė teorinė padidėjusi vėžio rizika siektų 29,5:100 000 arba 1:3 390 (0,029 proc.). Palyginti su maždaug 50 proc. viso gyvenimo vėžio rizika europiečių populiacijoje, ši papildoma rizika laikoma labai maža.

#### Svarstymai dėl vaistus su priemaišomis vartojusių pacientų stebėsenos

Pirmiau minėtą labai nedidelę teorinę riziką reikia vertinti atsižvelgiant į galimų pacientų sveikatos tikrinimo priemonių, pvz., kolonoskopijos arba gastrokopijos, keliamą riziką, kuri gali būti didesnė už teorinę vėžio riziką. Pavyzdžiui, neseniai atliktos peržiūros duomenimis, atliekant kolonoskopiją sveikatos tikrinimo tikslais, apskaičiuotoji perforacijos rizika siekia 4:10 000 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 2–5), o sunkios hemoragijos – 8:10 000 (95 proc. PI: 5–14). Be to, nustatyta, kad didėjantis amžius, gretutinės ligos ir antikoagulantų vartojimas labai glaudžiai susiję tiek su virškinamojo trakto, tiek su kitų organų sistemų komplikacijomis. Be kita ko, vis dar nepakankamai aišku, kurį (-iuos) organą (-us) NDMA ir NDEA veikia toksiškai.

Dėl šių priežasčių Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) nepavyko nustatyti sveikatos tikrinimo dėl vėžio metodų, kurie būtų naudingi pacientams.

#### Priemonės, kuriomis numatoma mažinti šią riziką

Pagal poreikį imtasi atitinkamų reguliavimo veiksmų (pvz., nustatytas karantinas arba atšauktos tam tikros vaistų partijos).

Siekiant išvengti tokio užteršimo atvejų pasikartojimo ateityje, reikia imtis papildomų priemonių.

Remdamasis turimais duomenimis, CHMP reikalauja, kad:

1. būtų atliekami privalomi vaistinių medžiagų gamybos procesų rizikos vertinimai, kad būtų įvertinta teorinė N-nitrozaminų susidarymo ir užteršimo jais rizika;
2. esant būtinybei, būtų pakoreguoti gamybos procesai, kad būtų kuo labiau sumažinta vaistų užteršimo minėtais junginiais rizika;
3. būtų įgyvendinta kontrolės strategija, kuria vadovaujantis būtų nustatomos ir kontroliuojamos N-nitrozaminų grupės priemaišos veikliojoje medžiagoje (arba tarpinėje medžiagoje, jei pagrįsta).

Visų pirma CHMP laikėsi nuomonės, kad NDMA ir NDEA ribos būtų mažiausios techniškai galimos ribos. Šiuo požiūriu, atsižvelgiant į turimus duomenis apie analizės metodus, mažiausias nustatomas NDMA ir NDEA kiekis yra 0,03 ppm. Ši riba laikoma pakankamai patikima veikliosioms medžiagoms taikytina slenkstine riba, kurią techniškai įmanoma nustatyti. Be paros dozės, apskaičiuotos pagal TSK Nr. M7(R1), remiantis neklinikiniais toksikologiniais tyrimais, taip pat galima nustatyti papildomus saugumo koeficientus, svyruojančius nuo 2,73 iki 27,3 NDMA atveju ir nuo 10,0 iki 100 NDEA atveju, nustatant 0,03 ppm kaip bendrą techninę tikslinę NDEA ir NDMA ribą veikliosiose medžiagose su tetrazolo žiedą turinčiais sartiniais. Pagrindinis pasiūlyto metodo tikslas – išlaikyti N-nitrozaminų grupės priemaišų kiekį kuo mažesni, nesvarbu, kokia sartinio rūšis ar dozė.

NDMA ir NDEA 0,03 ppm riba bus taikoma pasibaigus 2 metų pereinamajam laikotarpiui po pranešimo apie Komisijos sprendimą. Per tą laikotarpį registruotojai ir gamintojai turės padaryti atitinkamus vaistinių medžiagų gamybos procesų pakeitimus, taip pat parengti tinkamus analizės metodus ir kartu užtikrinti pakankamą šių itin svarbių vaistinių preparatų pasiūlą rinkai. Siekiant, kad minėtu laikotarpiu šių priemaišų kiekis vaistinėse medžiagose nebūtų per didelis, remiantis toksikologinių tyrimų duomenimis, pagal TSK Nr. M7(R1) nustatytus principus nustatyta paros dozėmis pagrįsta laikina priemaišų riba. Šios laikinos ribos nustatytos remiantis ES įregistruota didžiausia kiekvieno iš sartinų paros doze, todėl yra skirtingos, kaip matyti iš toliau pateiktos lentelės.

Vaistinė medžiaga	Didžiausia paros dozė (mg)	NDEA Riba (ppm veikliojoje medžiagoje)	NDMA Riba (ppm veikliojoje medžiagoje)
Valsartanas	320	0,082	0,300
Losartanas	150	0,177	0,640
Olmesartanas	40	0,663	2,400
Irbesartanas	300	0,088	0,320
Kandesartanas	32	0,820	3,000

Veikliosios medžiagos partijoje tuo pat metu nustačius ir NDMA, ir NDEA, atitinkama partija turėtų būti atšaukta, turint omeny, kad užteršimas šiais abiem junginiais lemtų bendrą riziką, kuri gali būti didesnė nei vienas papildomas vėžio atvejis 10 000 individų.

Nors šios priemonės numatytos NDMA ir NDEA, šios procedūros metu taikyti principai, susiję su toksikologiniu vertinimu, kontrolės strategija ir vaistinių medžiagų gamybos proceso pakeitimais, turėtų būti taikomi ir kitiems nitrozaminams.

Nustačius kitų nitrozaminų, apie tai nedelsiant turėtų būti pranešta kompetentingoms institucijoms, ir kartu turėtų būti pateiktas priemaišos toksikologinis tyrimas, pacientų, į kurių organizmą pateko šių junginių, klinikinis vertinimas, pagrindinių priešasčių analizė ir taisomųjų veiksmų planas (pvz., gamybos proceso pakeitimai).

Apskritai, atsižvelgiant į šios procedūros metu vertintus turimus duomenis, vaistų, kurių sudėtyje yra tetrazolo žiedą turinčio sartano, naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, bet turi būti laikomasi nustatytų sąlygų.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- CHMP apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sartanų su tetrazolų grupe (kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano, valsartano);
- CHMP peržiūrėjo kokybės duomenis, susijusius su sartanų su tetrazolų grupe gamybos procesais, taip pat analizės duomenis, įskaitant bandymų rezultatus ir esamus metodus, ir atliktų kai kuriuose iš šių preparatų rastų N-nitrozaminų toksikologinių tyrimų duomenis. CHMP taip pat atliko rizikos vertinimą pacientams, į kurių organizmą praeityje pateko NDMA ir NDEA vartojant sartanus, ir, remdamasis TSK Nr. M7(R1) išdėstytais principais, apskaičiavo paros dozes, kurios siejamos su padidėjusia rizika kada nors gyvenime susirgti vėžiu 1–am iš 100 000 pacientų;
- remdamasis galimų pagrindinių priešasčių analize, CHMP nusprendė, kad visi registruotojai turėtų atlikti jų registruotuose galutiniuose produktuose naudojamoms veikliosioms medžiagoms taikomų gamybos procesų rizikos vertinimą, kad galėtų įvertinti N-nitrozaminų susidarymo ir taršos šiais junginiais riziką;
- manoma, kad dvejų metų pereinamojo laikotarpio pakaks gamybos procesams pakeisti taip, kad sintezės metu nesusidarytų N-nitrozaminai, taip pat patvirtinti kontrolės strategijos metodus ir išvengti vaistinių preparatų stygiaus;
- šiuo laikotarpiu priemaišų NDMA ir NDEA kiekis veikliojoje medžiagoje turėtų būti kontroliuojamas, t. y. pereinamuoju laikotarpiu turėtų būti taikomos pagal TSK Nr. M7(R1) išdėstytus principus, naudojant patvirtintus tyrimo metodus, apskaičiuotos ribos;

- pasibaigus pereinamajam laikotarpiui, NDMA ir NDEA turėtų būti taikoma didžiausios 0,03 ppm dozės riba, kuri atitinka mažiausią turimais analizės metodais kiekybiškai nustatomą dozę;
- aptikus kitų N-nitrozaminų, apie tai nedelsiant turėtų būti pranešta kompetentingoms institucijoms, ir kartu turėtų būti pateiktas priemaišos toksikologinis tyrimas, pacientų, į kurių organizmą pateko šių junginių, klinikinis vertinimas, pagrindinių priežasčių analizė ir taisomųjų veiksmų planas;
- CHMP nepavyko nustatyti sveikatos tikrinimo dėl vėžio metodų, kurie būtų naudingi pacientams, atsižvelgiant į tai, kad neaišku, kuriam (-iems) žmogaus organui (-ams) pasireiškia toksinis NDMA ir NDEA poveikis, taip pat į sveikatos tikrinimo priemonių, pvz., kolonoskopijos arba gastrokopijos, keliamą riziką, kuri gali būti didesnė už teorinę padidėjusią vėžio riziką.

### **CHMP nuomonė**

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano ir valsartano, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti laikomasi pirmiau nurodytų sąlygų.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano, valsartano, registracijos pažymėjimų sąlygas.