

**Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Prodotti mediċinali li fihom sartan huma għażliet importanti ta' kura għal kundizzjonijiet serji jew potenzjalment serji bħal pressjoni għolja jew ċertu mard tal-qalb jew tal-kliewi. L-effikaċja u s-sigurtà tal-mediċini li fihom sartan f'dawn l-indikazzjonijiet huma *per se* stabbiliti sew u mhumiex iddubitati f'din ir-referenza. Il-kwistjoni ewlenija ta' din ir-referenza tikkonċerna l-identifikazzjoni ta' kontaminazzjonijiet ta' *N*-nitrosamina (speċ. NDMA u/jew NDEA) f'sartani, ir-riskju potenzjali li jirriżulta fit-tul għall-pazjenti u l-miżuri biex jimminimizzaw kemm jista' jkun dawn il-kontaminazzjonijiet.

In-nitrosamini huma molekuli kimikament sempliċi u jistgħu jiġu ffurmati fi stadji tal-manifattura farmaċewtiċi kull meta jkun hemm preżenza ta' amini u nitriti sekondarji (jew terzjarji), ġeneralment f'kundizzjonijiet aċidużi. Dan huwa l-isfond tal-proċedura ta' referenza attwali. Madankollu, ta' min jinnota li *n*-nitrosamini jistgħu jiġu ffurmati wkoll f'ħafna sitwazzjonijiet oħra, inkluż fi proċessi bijoloġiċi.

NDMA u NDEA huma tnejn mill-karċinoġeni mutaġeniċi l-aktar b'saħħithom. Hekk kif il-problema tal-kontaminazzjoni tan-nitrosamina saret magħrufa, ittiegħu miżuri ta' prekawżjoni immedjati mill-awtoritajiet kompetenti madwar l-UE bħalma huma l-irtirar tal-lottijiet affettwati mill-ispizeriji. Inizjalment, dan kien neċessarju biss għal valsartan li fih APIs minn ftit manifatturi iżda iktar tard ukoll għal xi sartani oħra b'ċirku ta' tetrazole.

### Valutazzjoni tar-riskju żejjed tal-kanċer

L-impatt tal-NDMA u l-NDEA fuq is-saħħa tal-bniedem bħalissa huwa estrapolat biss minn studji fuq l-annimali. Madankollu, billi l-mekkaniżmi ta' ħsara tad-DNA dokumentati f'dawn l-istudji huma wkoll rilevanti fil-bnedmin u data *in vitro* fiċ-ċelloli umani mhijiex differenti b'mod sinifikanti minn dik fiċ-ċelloli tal-annimali, huwa prudenti li wieħed jassumi li l-effetti li jidhru fuq l-annimali jistgħu jsejtnu wkoll fil-bniedem wara l-espożizzjoni għal ammonti kbar biżżejjed ta' dawn in-nitrosamini.

Minbarra l-NDMA u n-NDEA, *N*-nitrosamini oħra ġew skoperti fi ftit prodotti mediċinali li fihom is-sartan. Ir-riskji li jirriżultaw minn espożizzjonijiet multipli huma kkunsidrati li jżiedu f'pazjenti minħabba li karċinoġeni mutaġeniċi bħalissa huma kkunsidrati bħala tossini totali.

Il-linja gwida tal-ICH M7(R1) tistipula prinċipji għad-determinazzjoni tal-limiti għall-impuritajiet mutaġeniċi/reattivi għad-DNA. Id-determinazzjoni ta' konsum aċċettabbli (AI, acceptable intake) hija bbażata fuq estrapolazzjoni ta' riskju karċinoġeniku minn data ta' karċinoġenicità ta' roditori, bħala d-doża li tirriżulta f'każ ta' kanċer wieħed fost 100,000 individwu esposti tul il-ħajja kollha għall-impurità. *N*-nitrosamini jappartjenu għal komposti ta' "koorti ta' tħassib" f'din il-linja gwida. Għal dawn ir-raġunijiet, l-impuritajiet *N*-nitrosamina fil-farmaċewtiċi bħal sartani maħsuba għal użu fit-tul għandhom jitnaqqsu kemm jista' jkun.

Valutazzjoni sħiħa tar-riskju għal pazjenti li qabel kienu esposti għal impuritajiet ta' NDMA u/jew NDEA f'sartani, speċjalment valsartan li nstab li kien fiha l-ogħla kontaminazzjoni ta' nitrosamina, mhijiex possibbli minħabba li l-estent ta' espożizzjoni tal-pazjenti mhuwiex magħruf. Għal valutazzjoni tar-riskju individwali, id-data dwar il-prodotti u l-lottijiet eżatti tal-mediċina użati minn kull pazjent individwali tkun meħtieġa. Għalhekk, il-valutazzjoni tar-riskju hija bbażata fuq l-aġar xenarju possibbli, li jkun l-espożizzjoni parzjali magħquda mal-ogħla livelli ta' NDEA għal 4 snin (2011 - 2015) u mal-NDMA għal 6 snin (2012 - 2018) irrappurtati minn sartan, li tirriżulta f'riskju kumulattiv teoretiku eċċessiv ta' kanċer ta' 29.5:100,000 jew 1:3390 (0.029%) meta estrapolat mill-istudji tal-firien disponibbli skont ICH M7(R1). Meta mqabbel mar-riskju ta' kanċer tul il-ħajja fil-popolazzjoni Ewropea ta' madwar 50%, dan ir-riskju addizzjonali huwa kkunsidrat baxx ħafna.

### Konsiderazzjonijiet dwar il-monitoraġġ ta' pazjenti esposti

Ir-riskju teoretiku zgħir ħafna ddikjarat hawn fuq għandu jiġi bbilanċjat mar-riskji ta' miżuri potenzjali għall-monitoraġġ ta' pazjenti bħal kolonoskopija jew gastrokopija li jistgħu jaqzbu r-riskju teoretiku eċċessiv tal-kanċer. Pereżempju, reviżjoni riċenti stmat ir-riskji ta' perforazzjoni ta' 4 għal kull 10,000 (intervall ta' kunfidenza ta' 95%, 2-5) u emorraġija maġġuri ta' 8 għal kull 10,000 (intervall ta' kunfidenza ta' 95%, 5-14) bi skrinjar ta' kolonoskopija. Barra minn hekk, l-età avvanzata, il-komorbidity u l-użu ta' antikoagulanti nstabu li huma assoċjati sew kemm mal-kumplikazzjonijiet gastrointestinali kif ukoll dawk mhux gastrointestinali. Barra minn hekk, l-organu/organi fil-mira tat-tossicità ta' NDMA/NDEA fil-bnedmin għadhu/għadhom mhux ċar(i) biżżejjed.

Għal dawn ir-raġunijiet, is-CHMP ma setax jidentifika metodi ta' skrinjar tal-kanċer li minnhom jibbenefikaw il-pazjenti.

### Miżuri biex jittaffa r-riskju

Azzjonijiet regolatorji xierqa (bħal kwarantina jew ġbir lura tal-lott) ittiegħdu fejn relevanti.

Miżuri addizzjonali huma meħtieġa biex prospettivament jimminimizzaw ir-ripetizzjoni ta' tali kontaminazzjoni.

Abbażi tad-data kollha disponibbli, is-CHMP jeħtieġ dan li ġej:

1. Valutazzjonijiet obbligatorji tar-riskju li għandhom jitwettqu għall-proċessi tal-manifattura tas-sustanzi tal-medicina sabiex jiġi evalwat ir-riskju teoretiku tal-formazzjoni u l-kontaminazzjoni ta' *N*-nitrosamina
2. Modifikazzjoni tal-proċessi tal-manifattura, fejn meħtieġ, biex titnaqqas kemm jista' jkun il-kontaminazzjoni.
3. L-implimentazzjoni ta' strategija ta' kontroll biex jiġu skoperti u kkontrollati impuritajiet *N*-nitrosamina fl-API (jew intermedji, jekk iġġustifikati).

Speċifikament, is-CHMP ikkunsidra li l-limiti ta' NDMA u NDEA għandhom ikunu baxxi kemm jista' jkun teknikament possibbli. F'dan ir-rigward, limitu ta' kwantifikazzjoni ta' 0.03 ppm għal NDMA u NDEA jista' jinkiseb skont id-data disponibbli dwar metodi analitiċi. Dan il-limitu huwa kkunsidrat bħala limitu robust biżżejjed għall-APIs li teknikament jista' jintlahaq. Meta mqabbel mal-livelli ta' konsum ta' kuljum ikkalkulati abbażi ta' ICH M7(R1) bl-użu ta' tossikoloġija mhux klinika, huwa possibbli li jiġu ġġenerati fatturi ta' sigurtà addizzjonali li jvarjaw minn 2.73 - 27.3 għal NDMA u 10.0-100 għal NDEA, billi jiġu definiti 0.03 ppm bħala l-limitu ta' mira teknika komuni għal NDEA u NDMA f'APIs tat-tetrazole sartan. Il-kunċett sottostanti tal-approċċ propost huwa li l-ammont ta' impuritajiet ta' *N*-nitrosamina jinżamm baxx kemm jista' jkun, irrispettivament mit-tip ta' sartan jew mid-doża.

Il-limitu ta' 0.03 ppm għall-NDMA u l-NDEA għandu jkun infurzabbli wara perjodu tranżitorju ta' sentejn min-notifika tad-Deciżjoni tal-Kummissjoni. Matul dan il-perjodu ta' żmien, l-MAHs u l-manifatturi huma mitluba jintroduċu bidliet rilevanti fil-proċessi ta' manifattura tas-sustanzi tal-medicina, kif ukoll li jiżviluppaw metodi analitiċi xierqa filwaqt li jiżguraw provvista adegwata tas-suq għal dawn il-prodotti mediċinali essenzjali. Limitu interim ibbażat fuq konsum ta' kuljum skont il-prinċipji fl-ICH M7(R1) bl-użu ta' data tossikoloġika huwa stabbilit sabiex sadanittant dawn l-impuritajiet jiġu kkontrollati f'livell aċċettabbli. Dawn il-limiti interim huma bbażati fuq id-doża massima ta' kuljum awtorizzata fl-UE għal kull wieħed mis-sartani u għalhekk ivarjaw bejniethom, kif deskritt fit-tabella hawn taħt:

Sustanza medicinali	Id-doża massima f'gurnata (mg)	NDEA Limitu f'ppm fl-API	NDMA Limitu f'ppm fl-API
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

Jekk l-NDMA u n-NDEA jinstabu b'mod parallel f'lott API, dan għandu jwassal għal rifjut tal-lott rispettiv, meta jitqies li kontaminazzjoni kkombinata tissarraf f'riskju kombinat, li jista' jkun ogħla minn każ addizzjonali ta' kanċer f'100,000 individwu.

Filwaqt li l-miżuri huma ffokati fuq NDMA u NDEA, il-prinċipji użati f'din il-proċedura f'termini ta' valutazzjoni tossikoloġika, strateġija ta' kontroll u bidliet fil-proċessi ta' manifattura għal sustanzi medicinali għandhom jiġu applikati b'analoġija għal nitrosamini oħra.

Fil-każ ta' identifikazzjoni ta' nitrosamini oħra, dan għandu jiġi rrapportat minnufih lill-awtoritajiet kompetenti, flimkien ma' valutazzjoni tossikoloġika tal-impurità, valutazzjoni klinika għall-pazjenti esposti, analiżi tal-għeruw tal-kawża u pjan ta' azzjoni korrettiva (eż. bidliet fil-proċess ta' manifattura).

B'mod ġenerali, meta titqies id-data disponibbli evalwata f'din il-proċedura, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' mediċini li fihom sartan b'ċirku ta' tetrazole jibqa' pożittiv soġġett għall-kundizzjonijiet imposti.

## Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti li fihom sartani bi grupp tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan)
- Is-CHMP irreveda data dwar il-kwalità rigward il-proċessi ta' manifattura ta' sartani bi grupp tetrazole, data analitika inklużi r-riżultati tat-test u l-metodi disponibbli, u data tossikoloġika disponibbli għan-N-nitrosamini misjuba f'xi wħud minn dawn il-prodotti. Is-CHMP wettaq ukoll valutazzjoni tar-riskju għal pazjenti li qabel kienu esposti għal NDMA u NDEA f'sartani u kkalkula livelli ta' konsum ta' kuljum ibbażati fuq il-prinċipji ta' ICH M7(R1) li huma assoċjati ma' riskju addizzjonali matul il-ħajja ta' 1 minn kull 100,000 pazjent.
- Abbażi tal-analiżi tal-kawżi potenzjali tal-għeruw, is-CHMP ikkunsidra li l-MAHs kollha għandhom iwettqu valutazzjoni tar-riskju tal-proċessi ta' manifattura użati għall-APIs fil-prodotti lesti tagħhom biex jevalwaw ir-riskju ta' formazzjoni u kontaminazzjoni ta' N-nitrosamina.
- Perjodu ta' transizzjoni ta' sentejn huwa kkunsidrat aċċettabbli biex jinbidlu l-proċessi tal-produzzjoni biex jinkisbu sintezi li fihom in-N-nitrosamini ma jiġux iffurmati, biex jiġu adottati metodi analitiċi għall-istrateġija ta' kontroll u biex jiġu evitati nuqqasijiet ta' prodotti.
- Matul dan il-perjodu, l-impuritajiet NDMA u NDEA fl-API għandhom ikunu kkontrollati għal perjodu ta' transizzjoni fil-limiti kkalkulati bbażati fuq il-prinċipji ta' ICH M7(R1) bl-użu ta' analiżi vvalidati
- Wara l-perjodu ta' transizzjoni, għandu jiġi implimentat limitu għall-NDMA u l-NDEA ta' massimu ta' 0.03 ppm, li jirrifletti l-inqas livell kwantifikabbli bbażat fuq il-kapaċità tal-metodi analitiċi disponibbli.

- Fil-każ ta' identifikazzjoni ta' N-nitrosamini oħra, dan għandu jiġi rrapportat minnufih lill-awtoritajiet kompetenti, flimkien ma' valutazzjoni tossikoloġika tal-impurità, valutazzjoni klinika għall-pazjenti esposti, analiżi tal-għeruw tal-kawża u pjan ta' azzjoni korrettiva.
- Is-CHMP ma setax jidentifika metodi ta' skrinjar tal-kanċer li minnhom jibbenefikaw il-pazjenti, meta titqies l-inċertezza tal-organu/organi fil-mira tat-tossiċità NDMA/NDEA fil-bnedmin u r-riskji ta' miżuri biex jissorveljaw pazjenti bħal kolonoskopija jew gastrokopija li jistgħu jaqbbu r-riskju teoretiku eċċessiv ta' kanċer.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Is-CHMP, bħala konsegwenza, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li jkun fihom candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan jibqa' favorevoli soġġett għall-kondizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan.