

**Anexa I**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Medicamentele care conțin sartani reprezintă opțiuni importante de tratament pentru afecțiuni grave sau potențial grave, cum ar fi hipertensiunea arterială sau anumite boli ale inimii sau ale rinichilor. Eficacitatea și siguranța medicamentelor care conțin sartani în aceste indicații sunt bine stabilite *per se* și nu se pun în discuție în această sesizare. Subiectul principal al acestei sesizări se referă la depistarea unor contaminări cu *N*-nitrozamine (în special NDMA și/sau NDEA) în sartani, potențialul risc pe termen lung pentru pacienți asociat acestora și măsurile de reducere a acestor contaminări la minimum posibil.

Nitrozaminele sunt molecule simple din punct de vedere chimic și se pot forma în etapele de fabricație a medicamentelor atunci când sunt prezente amine secundare (sau terțiare) și nitriți, de obicei în condiții de aciditate. Acesta este contextul actualei proceduri de sesizare. Totuși, trebuie menționat că nitrozaminele se pot forma și în multe alte situații, inclusiv în cadrul proceselor biologice.

NDMA și NDEA sunt doi dintre cei mai puternici agenți cancerigeni și mutageni cunoscuți. De îndată ce s-a aflat despre problema contaminării cu nitrozamine, autoritățile competente din toată UE au luat imediat măsuri de precauție, cum ar fi retragerea loturilor afectate din farmacii. Inițial, această acțiune a fost necesară doar pentru IFA care conțineau valsartan și proveneau de la câțiva producători, dar ulterior măsura s-a luat și pentru o serie de alți sartani cu nucleu tetrazolic.

### Evaluarea riscului suplimentar de cancer

În prezent, impactul NDMA și al NDEA asupra sănătății umane se determină doar prin extrapolare de la studiile pe animale. Totuși, întrucât mecanismele de deteriorare a ADN-ului documentate în aceste studii sunt relevante și pentru om, iar datele obținute *in vitro* la celulele umane nu diferă în mod semnificativ față de cele de la celulele animale, se poate presupune, cu prudență, că efectele observate la animale pot apărea și la om după expunerea la cantități suficiente de mari din aceste nitrozamine.

Pe lângă NDMA și NDEA, în câteva medicamente care conțin sartani au fost detectate și alte *N*-nitrozamine. Se consideră că riscurile rezultate din expuneri multiple se cumulează la pacienți, întrucât în prezent se consideră că agenții cancerigeni și mutageni sunt toxine cumulative.

Ghidul ICH M7(R1) stabilește principiile de determinare a limitelor pentru impuritățile mutagene/care reacționează cu ADN-ul. Determinarea dozei acceptabile (DA) se bazează pe extrapolarea riscului de cancer din datele de carcinogenicitate obținute de la rozătoare, ca fiind doza care duce la un caz de cancer la 100 000 de indivizi expuși la impuritate pe întreaga durată a vieții. În acest ghid, *N*-nitrozaminele sunt încadrate printre compușii aparținând unei „cohortă care prezintă motive de îngrijorare”. Din aceste motive, trebuie reduse cât mai mult posibil impuritățile *N*-nitrozaminice din medicamentele destinate utilizării pe termen lung, precum sartanii.

Nu este posibilă o evaluare completă a riscului pentru pacienții expuși anterior la impuritățile NDMA și/sau NDEA din sartani, în special din valsartan, despre care s-a constatat că prezintă cea mai mare contaminare cu nitrozamină, întrucât nu este cunoscută amploarea reală a expunerii pacienților. Pentru o evaluare individuală a riscului ar fi necesare date privind medicamentele și loturile exacte utilizate de fiecare pacient în parte. Prin urmare, evaluarea riscului se bazează pe un potențial scenariu pesimist, care constă într-o expunere parțial combinată la cele mai mari niveluri raportate pentru un sartan ale substanțelor NDEA și NDMA, timp de 4 ani în cazul celei dintâi (2011-2015) și timp de 6 ani în cazul celei de-a doua (2012-2018), și are ca rezultat un risc suplimentar teoretic cumulat de cancer de 29,5:100 000 sau de 1:3 390 (0,029 %) atunci când este extrapolat din studiile disponibile la șobolani, conform ICH M7(R1). Comparativ cu riscul apariției cancerului pe parcursul vieții înregistrat la populația europeană, care este de aproximativ 50 %, acest risc suplimentar este considerat ca fiind foarte mic.

### Considerații privind monitorizarea pacienților expuși

Riscul teoretic foarte mic menționat mai sus trebuie cântărit în raport cu riscurile pe care le comportă măsurile potențiale de monitorizare a pacienților, cum ar fi colonoscopia sau gastroscopia, care pot depăși riscul teoretic suplimentar de cancer. De exemplu, o evaluare recentă a estimat riscurile asociate cu colonoscopia de screening: risc de perforație de 4 la 10 000 (interval de încredere 95 %, 2-5) și risc de hemoragie majoră de 8 la 10 000 (interval de încredere 95 %, 5-14). În plus, s-a constatat că înaintarea în vârstă, comorbiditățile și utilizarea anticoagulantelor sunt strâns asociate atât cu complicațiile gastrointestinale, cât și cu cele nelocalizate la nivelul tractului gastrointestinal. Mai mult, nu este încă suficient de clar care este (sunt) organul (organele) țintă pentru toxicitatea NDMA/NDEA la om.

Din aceste motive, CHMP nu a putut identifica metode de screening pentru cancer care să fie benefice pentru pacienți.

### Măsuri de reducere a riscului

Au fost întreprinse acțiuni de reglementare corespunzătoare (cum ar fi carantina sau retragerea loturilor) ori de câte ori a fost cazul.

Sunt necesare măsuri suplimentare de minimizare prospectivă a reapariției unor astfel de contaminări.

Pe baza tuturor datelor disponibile, CHMP solicită adoptarea următoarelor măsuri:

1. realizarea unor evaluări de risc obligatorii pentru procesele de fabricație a substanțelor active, în scopul evaluării riscului teoretic de formare a *N*-nitrozaminelor și de contaminare cu acestea;
2. modificarea proceselor de fabricație, atunci când este necesar, pentru a reduce contaminarea la minimum posibil;
3. punerea în aplicare a unei strategii de control în scopul depistării și ținerii sub control a impurităților *N*-nitrozaminice în IFA (sau în intermediari, dacă se justifică).

Mai precis, CHMP a considerat că limitele pentru NDMA și NDEA trebuie să fie cât mai scăzute, la minimum posibil din punct de vedere tehnic. În acest sens, conform datelor disponibile prin metode analitice, ar fi realizabilă o limită de cuantificare de 0,03 ppm pentru NDMA și NDEA. Se consideră că această limită este un prag suficient de solid pentru IFA, care poate fi atins din punct de vedere tehnic. În comparație cu nivelurile dozei zilnice calculate pe baza ICH M7(R1) prin evaluare toxicologică nonclinică, este posibil să se genereze factori de siguranță suplimentari, în intervalul 2,73-27,3 pentru NDMA și 10,0-100 pentru NDEA, prin definirea valorii de 0,03 ppm drept limită tehnică comună urmărită pentru NDEA și NDMA în IFA care conțin sartani cu nucleu tetrazolic. Conceptul care stă la baza abordării propuse este de a menține cantitatea de impurități *N*-nitrozaminice la limita de jos, indiferent de tipul de sartan sau de doză.

Limita de 0,03 ppm pentru NDMA și NDEA va fi aplicabilă obligatoriu după o perioadă de tranziție de 2 ani de la notificarea deciziei Comisiei. În această perioadă, se impune ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și producătorii să introducă modificări relevante în procesele de fabricare a substanțelor active, precum și să elaboreze metode analitice adecvate, asigurând în același timp aprovizionarea corespunzătoare a pieței cu aceste medicamente esențiale. Între timp, pentru a menține aceste impurități la un nivel acceptabil, se stabilesc limite provizorii, bazate pe dozele zilnice calculate conform principiilor din ICH M7(R1), cu folosirea datelor toxicologice. Aceste limite provizorii se bazează pe doza zilnică maximă autorizată în UE pentru fiecare sartan și în consecință variază între aceștia, conform cifrelor din tabelul de mai jos:

Substanța activă	Doza zilnică max. (mg)	NDEA Limita în ppm în IFA	NDMA Limita în ppm în IFA
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

În cazul în care într-un lot de IFA se depistează simultan NDMA și NDEA, lotul respectiv trebuie respins, având în vedere că o contaminare combinată ar duce la un risc combinat, care poate fi mai mare decât un caz suplimentar de cancer la 100 000 de indivizi.

Cu toate că măsurile se concentrează pe NDMA și NDEA, principiile utilizate în această procedură referitoare la evaluarea toxicologică, la strategia de control și la modificarea proceselor de fabricație a substanțelor active trebuie aplicate prin analogie și altor nitrozamine.

În cazul identificării altor nitrozamine, acest lucru trebuie raportat imediat autorităților competente, împreună cu evaluarea toxicologică a impurității, evaluarea clinică a pacienților expuși, analiza cauzelor principale și planul de măsuri corective (de exemplu, modificări ale procesului de fabricație).

În ansamblu, ținând cont de datele disponibile evaluate în cadrul acestei proceduri, raportul beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin un sartan cu nucleu tetrazolic rămâne pozitiv, cu condiția aplicării măsurilor impuse.

### Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamente care conțin sartani cu grupare tetrazolică (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- CHMP a reevaluat datele privind calitatea proceselor de fabricație ale sartanilor cu grupare tetrazolică, datele analitice, inclusiv rezultatele testelor și metodele disponibile, și datele toxicologice disponibile pentru N-nitrozaminele identificate în unele dintre aceste produse. De asemenea, CHMP a efectuat evaluarea riscurilor pentru pacienții expuși anterior la NDMA și la NDEA din sartani și a calculat nivelurile dozei zilnice pe baza principiilor din ICH M7(R1) care sunt asociate cu un risc suplimentar pe parcursul vieții de 1 la 100 000 de pacienți.
- Pornind de la analiza potențialelor cauze principale, CHMP a considerat că toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să efectueze o evaluare a riscurilor pe care le comportă procesele de fabricație utilizate pentru IFA în cazul produselor finite avute în vedere, pentru a evalua riscul de formare a N-nitrozaminei și de contaminare cu aceasta.
- Se consideră că o perioadă de tranziție de doi ani ar fi acceptabilă pentru modificarea proceselor de producție în scopul obținerii de sinteze în care să nu se formeze N-nitrozamine, pentru adoptarea de metode analitice cu privire la strategia de control și pentru evitarea penuriei de medicamente.
- În această perioadă de tranziție, trebuie să se controleze dacă impuritățile NDMA și NDEA din IFA se mențin în limitele calculate pe baza principiilor ICH M7(R1), folosindu-se teste validate.

- După perioada de tranziție trebuie aplicată o limită de cel mult 0,03 ppm pentru NDMA și NDEA, care reflectă cel mai mic nivel cuantificabil având în vedere capacitatea metodelor analitice disponibile.
- În cazul depistării altor N-nitrozamine, acest lucru trebuie raportat imediat autorităților competente, împreună cu evaluarea toxicologică a impurității, evaluarea clinică a pacienților expuși, analiza cauzelor principale și un plan de măsuri corective.
- CHMP nu a putut identifica metode de screening pentru cancer care să fie benefice pentru pacienți, având în vedere incertitudinea cu privire la organul (organele) țintă pentru toxicitatea NDMA/NDEA la om și riscurile pe care le presupun măsurile de monitorizare a pacienților, cum ar fi colonoscopia sau gastroscopia, care pot depăși riscul teoretic suplimentar de cancer.

#### **Avizul CHMP**

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan rămâne favorabil, sub rezerva măsurilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan.