

Bilaga I
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Läkemedel som innehåller sartan är viktiga behandlingsalternativ för allvarliga eller potentiellt allvarliga tillstånd såsom hypertoni eller vissa hjärt- eller njursjukdomar. Effekt och säkerhet för läkemedel som innehåller sartan vid dessa indikationer är i sig väletablerade och ifrågasätts inte i denna hänskjutning. Huvudfrågan i denna hänskjutning rör detektionen av kontamineringar med *N*-nitrosamin (särskilt NDMA och/eller NDEA) i sartaner, den resulterande potentiella långsiktiga risken för patienter och åtgärder för att så mycket som möjligt minimera dessa kontamineringar.

Nitrosaminer är kemiskt enkla molekyler och kan bildas i läkemedelstillverkningssteg närhelst det förekommer sekundära (eller tertiära) aminer och nitriter, vanligtvis i sura förhållanden. Detta är bakgrunden till det aktuella hänskjutningsförfarandet. Det bör dock noteras att nitrosaminer även kan bildas i många andra situationer, däribland i biologiska processer.

NDMA och NDEA är två av de mest potenta mutagena karcinogenerna man känner till. Så snart problemet med nitrosaminkontaminering blev känt, vidtogs omedelbara försiktighetsåtgärder av behöriga myndigheter i hela EU såsom att återkalla berörda tillverkningsstatser från apotek. Först var detta endast nödvändigt för API:er (aktiva läkemedelssubstanser) som innehöll valsartan från några få tillverkare men senare även för vissa andra sartaner med en tetrazolring.

Bedömning av den ökade risken för cancer

Påverkan av NDMA och NDEA på människans hälsa är för närvarande endast extrapolerad från djurstudier. Men eftersom mekanismerna för DNA-skador som dokumenterats i dessa studier även är relevanta för människor och *in vitro*-data i humana celler inte skiljer sig signifikant från de i djurceller, är det välbetänkt att anta att effekterna som setts hos djur även kan uppkomma hos människor efter exponering för tillräckligt stora mängder av dessa nitrosaminer.

Förutom NDMA och NDEA, har andra *N*-nitrosaminer detekterats i några få läkemedel som innehåller sartan. Riskerna som blir följderna av multipla exponeringar anses vara additiva hos patienter eftersom mutagena karcinogener för närvarande betraktas som toxiner som ackumuleras.

ICH M7(R1)-riktlinjen anger principer för bestämning av gränsvärden för mutagena/DNA-reaktiva orenheter. Bestämningen av ett acceptabelt intag (AI) baseras på extrapolering av karcinogen risk från karcinogenicitetsdata från råttor, som dosen som resulterar i ett cancerfall bland 100 000 individer som exponerats för orenheten under en livstid. *N*-nitrosaminer tillhör en förening av typen "cohort of concern" i denna riktlinje. Av dessa skäl bör orenheter av *N*-nitrosamin i läkemedel såsom sartaner avsedda för långvarig användning reduceras så mycket som möjligt.

En fullständig riskbedömning för patienter som tidigare exponerats för orenheter i form av NDMA och/eller NDEA i sartaner, särskilt valsartan som visade sig innehålla den högsta nitrosaminkontamineringen, är inte möjlig eftersom den verkliga omfattningen av patientexponering är okänd. För en individuell riskbedömning skulle det krävas data om exakt vilka läkemedel och tillverkningsstatser som använts av varje enskild patient. Därför baseras riskbedömningen på ett potentiellt värsta scenario, vilket skulle vara en partiellt kombinerad exponering för de högsta nivåerna av NDEA i 4 år (2011–2015) och för NDMA i 6 år (2012–2018) rapporterat från en sartan, vilket resulterar i en kumulativ teoretisk ökad cancerrisk på 29,5:100 000 eller 1:3 390 (0,029 %) vid extrapolering från de tillgängliga rättstudierna enligt ICH M7(R1). Jämfört med livstidscancerrisken i den europeiska populationen på cirka 50 %, anses denna extra risk vara mycket låg.

Överväganden om övervakning av exponerade patienter

Den ovan angivna mycket begränsade teoretiska risken måste vägas mot riskerna med potentiella åtgärder för att övervaka patienter såsom koloskopi eller gastroskopi vilka kan överskrida den teoretiska ökade cancerrisken. Exempelvis har man i en färsk granskning uppskattat riskerna för perforation till 4 per 10 000 (95 % konfidensintervall, 2-5) och större blödning till 8 per 10 000 (95 % konfidensintervall, 5-14) med screeningkoloskopi. Dessutom fann man att stigande ålder, komorbiditet och användning av antikoagulanter hade ett starkt samband med både gastrointestinala och icke-gastrointestinala komplikationer. Vidare är det fortfarande inte tillräckligt utrett vilket/vilka som är målorgan för NDMA/NDEA-toxicitet hos människa.

Av dessa skäl kunde inte kommittén för humanläkemedel (CHMP) identifiera cancerscreeningsmetoder som patienter skulle ha nytta av.

Åtgärder för att minska risken

Lämpliga reglerande åtgärder (såsom att avskilja eller återkalla tillverkningssatser) har vidtagits där det var relevant.

Fler åtgärder behövs för att prospektivt minimera ny uppkomst av sådan kontaminering.

Baserat på alla tillgängliga data kräver CHMP följande:

1. Obligatoriska riskbedömningar ska utföras för tillverkningsprocesser för läkemedelssubstanser i syfte att utvärdera den teoretiska risken för *N*-nitrosaminbildning och -kontaminering.
2. Modifiering av tillverkningsprocesser, där det behövs, för att minimera kontaminering så mycket som möjligt.
3. Införande av en kontrollstrategi för att detektera och kontrollera orenheter av *N*-nitrosamin i API:n (eller intermediärt, om det är motiverat).

Specifikt ansåg CHMP att gränsvärdena för NDMA och NDEA bör vara så låga som det är tekniskt möjligt. I detta avseende skulle ett kvantifieringsgränsvärde på 0,03 ppm för NDMA och NDEA vara möjligt att uppnå enligt tillgängliga data om analysmetoder. Detta gränsvärde betraktas som en tillräckligt robust tröskel för API:er som tekniskt kan uppnås. Jämfört med nivåerna för dagligt intag som beräknats baserat på ICH M7(R1) med användning av icke-klinisk toxikologi, är det möjligt att generera ytterligare säkerhetsfaktorer som varierar från 2,73 till 27,3 för NDMA och från 10,0 till 100 för NDEA, genom att definiera 0,03 ppm som det gemensamma tekniska målet för NDEA och NDMA i tetrazolsartan-API:er. Det bakomliggande konceptet för den föreslagna metoden är att hålla mängden av orenheter av *N*-nitrosamin så låg som möjligt, oavsett typen av sartan eller dos.

Gränsvärdet på 0,03 ppm för NDMA och NDEA kommer att kunna genomdrivas efter en övergångsperiod på 2 år från meddelandet om kommissionens beslut. Under denna tidsperiod måste innehavarna av tillståndet för försäljning och tillverkarna införa relevanta ändringar i tillverkningsprocesserna för läkemedelssubstanserna, samt utveckla lämpliga analysmetoder samtidigt som de säkerställer adekvat leverans till marknaden av dessa viktiga läkemedel. Ett tillfälligt gränsvärde baserat på dagliga intag enligt principerna i ICH M7(R1) med användning av toxikologiska data fastställs för att kunna hålla dessa orenheter på en godtagbar nivå under tiden. Dessa tillfälliga gränsvärden baseras på den maximala dagliga dos som är godkänd inom EU för varje sartan och varierar därför mellan dem, så som beskrivs i nedanstående tabell:

| Läkemedelssubstans | Max. daglig dos (mg) | NDEA Gränsvärde i ppm i API | NDMA Gränsvärde i ppm i 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 |
| Kandesartan | 32 | 0,820 | 3,000 |

Om NDMA och NDEA skulle detekteras parallellt i en API-tillverkningsprocess, skulle detta leda till att tillverkningsprocessen inte godkänns, med tanke på att en kombinerad kontaminering skulle leda till en kombinerad risk, vilken kanske skulle vara högre än ett extra cancerfall hos 100 000 individer.

Dessa åtgärder är inriktade på NDMA och NDEA, men principerna som används i denna procedur i termer av toxikologisk bedömning, kontrollstrategi och ändringar i tillverkningsprocesserna för läkemedelssubstanser ska även tillämpas analogt på andra nitrosaminer.

Om andra nitrosaminer identifieras ska detta genast rapporteras till de behöriga myndigheterna, tillsammans med en toxikologisk bedömning av orenheten, en klinisk bedömning för de exponerade patienterna, en analys av grundorsaken och en plan för korrigerande åtgärd (t.ex. ändringar i tillverkningsprocessen).

Totalt sett, med beaktande av de tillgängliga data som bedömts i detta förfarande, är nyttariskförhållandet för läkemedel som innehåller en sartan med en tetrazolring oförändrat positivt under förutsättning att villkoren införs.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- CHMP har bedömt förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för produkter som innehåller sartaner med en tetrazolgrupp (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- CHMP granskade data om kvalitet avseende tillverkningsprocesserna för sartaner med en tetrazolgrupp, analysdata inklusive testresultat och tillgängliga metoder, och toxikologiska data som är tillgängliga för de N-nitrosaminer som hittades i vissa av dessa produkter. CHMP gjorde även en riskbedömning för patienter som tidigare hade exponerats för NDMA och NDEA i sartaner och beräknade dagliga intagsnivåer baserat på principerna i ICH M7(R1) vilka associeras med en extra livstidsrisk på 1 hos 100 000 patienter.
- Baserat på analysen av potentiella grundorsaker ansåg CHMP att alla innehavare av godkännande för försäljning bör göra riskbedömningar av tillverkningsprocesserna som används för API:erna i sina färdiga produkter för att utvärdera risken för bildande och kontaminering av N-nitrosamin.
- En tvåårig övergångsperiod betraktas som godtagbar för att ändra produktionsprocesser för att uppnå synteser i vilka det inte bildas N-nitrosaminer, införa analysmetoder för kontrollstrategin och undvika produktbrister.
- Under denna period bör NDMA- och NDEA-orenheter i API kontrolleras under en övergångsperiod med gränsvärden som beräknats på grundval av principerna i ICH M7(R1) med användning av validerade testmetoder.

- Efter övergångsperioden bör ett gränsvärde för NDMA och NDEA på högst 0,03 ppm införas, vilket återger den lägsta kvantifierbara nivån baserat på kapaciteten hos de tillgängliga analysmetoderna.
- Om andra N-nitrosaminer detekteras ska detta genast rapporteras till de behöriga myndigheterna, tillsammans med en toxikologisk bedömning av orenheten, en klinisk bedömning för de exponerade patienterna, en analys av grundorsaken och en plan för korrigerande åtgärder.
- CHMP kunde inte identifiera cancerscreeningsmetoder som patienter skulle ha nytta av, med tanke på osäkerheten om vilka målorganen är för NDMA/NDEA-toxicitet hos människa och riskerna med åtgärderna för att övervaka patienter, såsom koloskopi eller gastroskopi, vilka kan överskrida den teoretiska extra cancerrisken.

CHMP:s yttrande

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan fortfarande är gynnsamt i enlighet med de villkor som beskrivs ovan.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan eller valsartan.