

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar 31. pantu veiktās pārvērtēšanas procedūras par sartaņiem ar tetrazola gredzenu novērtējuma daļā komiteja ieteica pārskatīt sartaņiem ar tetrazola gredzenu piemērojamos nosacījumus, lai ņemtu vērā ieteikumus par nitrozamīniem, kas izriet no 5. panta 3. punkta. Eiropas Komisija (EK) 2020. gada 29. jūlijā nosūtīja EMA vēstuli, kurā lūdza izvērtēt, kā saskaņā ar 5. panta 3. punktu veiktās nitrozamīnu novērtēšanas iznākums, kas pieņemts 2020. gada 25. jūnijā, ietekmē *CHMP* 2019. gada 31. janvāra atzinumu, kas pieņemts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. panta veiktajā zinātniskās novērtēšanas un pārskatīšanas procedūrā par angiotensīna II receptoru antagonistiem (sartaņiem), kas satur tetrazola grupu (EMA/H/A-31/1471).

### Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pamatojoties uz zināšanām, kas iegūtas par nitrozamīnu klātbūtni zālēs kopš sartaņu pārvērtēšanas, un ņemot vērā datus, kas novērtēti saskaņā ar 5. panta 3. punktu, jo īpaši saistībā ar metodoloģiju (poli)piesārņojuma un iespējamo pamatcēloņu aprēķināšanai, *CHMP* uzskatīja, ka sartaņu pārvērtēšanas rezultāts būtu jāgroza, lai ņemtu vērā 5. panta 3. punkta pārskatīšanas iznākumu. Tā kā sartaņu gadījums ir ļoti labi izpētīts un kā galvenais un bieži vien vienīgais cēlonis tika identificēti API procesi, *CHMP* uzskata, ka nav neviena konkrēta aspekta, kura dēļ sartaņiem ar tetrazola gredzenu būtu piemērojams vispārējs izņēmums.

Saskaņā ar 5. panta 3. punktu veiktajā pārskatīšanā *CHMP* neatbalstīja pieeju nitrozamīnu kontrolei, pamatojoties uz analītisko spēju (t. i., tehnisko ierobežojumu, ko piemēro aktīvo farmaceitisko sastāvdaļu līmenī), jo tajā nav ņemti vērā toksikoloģiskie dati, un ierobežojumi dažādiem nitrozamīniem var būt atšķirīgi, turklāt tas var izraisīt atšķirīgu faktisko iedarbību atkarībā no zāļu dienas devas. Nitrozamīni arī parasti jākontrolē gatavā produkta līmenī, jo parādījās vairāki pamatcēloņi, kas saistīti ar gatavā produkta ražošanu. Nitrozamīnu kontroles punkts jāizvēlas tā, lai nodrošinātu, ka galaproduktā piemaisījums ir mazāks par pieņemamo robežu.

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka 5. panta 3. punkta pārskatīšanā pieņemtie ieteikumi attiecas arī uz sartaņiem ar tetrazola gredzenu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* secināja, ka angiotenzīna-II-receptoru antagonistu (sartaņu), kas satur tetrazola grupu (kandesartaņu, irbesartaņu, losartaņu, olmesartaņu, valsartaņu), ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek mainīti iepriekš aprakstītie tirdzniecības atļauju nosacījumi.

### *CHMP* atzinuma pamatojums

Tā kā:

- *CHMP* izskatīja EK 2020. gada 29. jūlija vēstuli Eiropas Zāļu aģentūrai;
- *CHMP* pārskatīja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā paredzētās procedūras nosacījumus attiecībā uz angiotensīna II receptoru antagonistiem (sartaņiem), kas satur tetrazola grupu (kandesartaņu, irbesartaņu, losartaņu, olmesartaņu, valsartaņu), ņemot vērā ieteikumus, kas sniegti pārskatīšanā, kura veikta saskaņā ar 5. panta 3. punktu Regulā (EK) Nr. 726/2004 par nitrozamīnu piemaisījumiem cilvēkiem paredzētās zālēs;
- *CHMP* uzskatīja, ka nav īpaša aspekta, kas pamatotu vispārēju izņēmumu attiecībā uz sartaņiem ar tetrazola gredzenu, un piekrita pārvietot NDMA un NDEA specifiskācijās no aktīvās vielas uz gatavo produktu, nosakot ierobežojumu saskaņā ar *ICH M7(R1)* principiem attiecībā uz vielu kohortu, kas rada bažas, iedarbībai mūža garumā;

- turklāt ir piemērojami arī 5. panta 3. punktā minētie ieteikumi par daudzkārtēju nitrozamīnu piesārņojumu, testēšanas neveikšanu un izlaiduma testēšanas iespēju;
- kopumā riska novērtējums attiecībā uz gataviem produktiem ar tetrazola gredzenu var notikt saskaņā ar termiņiem, kas noteikti uzaicinājumā pārskatīt produktus, kuri satur ķīmiski ražotas aktīvās vielas, ņemot vērā centienus, kas vajadzīgi, lai pilnībā noskaidrotu visus iespējamus riskus un veiktu testēšanu, piemēram, attiecībā uz citiem nitrozamīniem. Tomēr darbīgās vielas riska novērtējuma iesniegšanas termiņu var saglabāt divus gadus pēc sākotnējā Komisijas lēmuma, jo sagaidāms, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki jau ir izpildījuši šo nosacījumu.

### **CHMP atzinums**

Tāpēc CHMP uzskata, ka angiotensīna-II-receptoru antagonistu (sartānu), kas satur tetrazolu grupu (kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, valsartānu), ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek grozīti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc CHMP iesaka veikt izmaiņas reģistrācijas apliecības nosacījumos angiotensīna II receptoru antagonistiem (sartāniem), kas satur tetrazolu grupu (kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, valsartānu).