

**Aneks IV**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W ramach oceny w trakcie procedury arbitrażowej na mocy art. 31 dotyczącej sartanów z pierścieniem tetrazolowym Komitet zalecił weryfikację warunków dotyczących sartanów z pierścieniem tetrazolowym z uwzględnieniem zaleceń z procedury na mocy art. 5 ust. 3 dotyczącej nitrozoamin. W dniu 29 lipca 2020 r. KE przekazała do EMA pismo, w którym zwróciła się o określenie wpływu wyniku oceny przeprowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 w zakresie nitrozoamin, przyjętej w dniu 25 czerwca 2020 r. zgodnie z opinią CHMP z dnia 31 stycznia 2019 r., na ocenę naukową i weryfikację przeprowadzone na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do antagonistów (blokerów) receptora angiotensynowego II (sartanów) zawierających podstawnik tetrazolowy (EMA/H/A-31/1471).

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Na podstawie wiedzy zgromadzonej na temat występowania nitrozoamin w produktach leczniczych od momentu przeprowadzenia procedury arbitrażowej dotyczącej sartanów i uwzględniając dane sprawdzane w ramach oceny na mocy art. 5 ust. 3, w szczególności na temat metodyki obliczania wartości granicznych (poli)zanieczyszczeń i określania podstawowych przyczyn ich powstawania, CHMP uznał, że wynik procedury arbitrażowej dotyczącej sartanów należy zmienić, tak aby uwzględniał wynik oceny na mocy art. 5 ust. 3. Mając na względzie, że przypadek sartanów jest bardzo dobrze zbadany, a procesy zachodzące w API uznano za główną i często jedyną podstawową przyczynę, CHMP uważa, że nie występuje konkretny aspekt usprawiedliwiający ogólne odstępstwo w przypadku sartanów z pierścieniem tetrazolowym.

W ramach oceny na mocy art. 5 ust. 3 CHMP nie poparł podejścia do kontroli nitrozoamin na podstawie możliwości analitycznych (tj. granica wynikająca z używanych rozwiązań technicznych stosowana na poziomie farmaceutycznego składnika czynnego), ponieważ nie uwzględnia ono danych toksykologicznych, a wartości graniczne różnych nitrozoamin mogą być inne; co więcej, takie podejście mogłoby prowadzić do różnego rzeczywistego narażenia, zależnego od dobowej dawki produktu leczniczego. Nitrozoaminy należy też zazwyczaj kontrolować na poziomie produktu gotowego, ponieważ pojawiło się kilka podstawowych przyczyn związanych z jego wytwarzaniem. Punkt kontroli nitrozoamin należy dobrać w taki sposób, aby dawał pewność, że w produkcie gotowym zawartość zanieczyszczenia znajduje się poniżej granicy akceptowalności.

CHMP uważa więc, że zalecenia przyjęte w ramach oceny na mocy art. 5 ust. 3 należy stosować także w przypadku sartanów z pierścieniem tetrazolowym.

W świetle powyższego CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku antagonistów (blokerów) receptora angiotensynowego II (sartanów) zawierających podstawnik tetrazolowy (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan) jest dodatni pod warunkiem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP uwzględnił pismo KE do EMA z dnia 29 lipca 2020 r.
- CHMP zapoznał się z warunkami procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącej antagonistów (blokerów) receptora angiotensynowego II (sartanów) zawierających podstawnik tetrazolowy (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan) w świetle zaleceń wynikających z oceny na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczących zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi.

- CHMP uznał, że nie istnieje konkretny aspekt usprawiedliwiający ogólne odstępstwo w przypadku sartanów z pierścieniem tetrazolowym, i zgodził się na zmianę obszaru stosowalności specyfikacji NDMA i NDEA z substancji czynnej na produkt gotowy, zgodnie z zasadami ICH M7(R1) dotyczącymi grupy substancji budzących obawy w przypadku narażenia trwającego całe życie.
- Co więcej, zastosowanie mają również zalecenia opracowane w ramach oceny na mocy art. 5 ust. 3, dotyczące zanieczyszczenia wieloma nitrozoaminami, pomijania oznaczeń i możliwości pominięcia oznaczeń.
- Ogólnie ocena ryzyka produktów gotowych zawierających sartany z pierścieniem tetrazolowym może być prowadzona w momencie oceny produktów zawierających substancje czynne wytwarzane na drodze chemicznej, z uwzględnieniem wysiłków niezbędnych do pełnego określenia potencjalnego ryzyka i przeprowadzenia oznaczeń, np. w kierunku innych nitrozoamin. Termin przedstawienia oceny ryzyka substancji czynnej można jednak utrzymać jako okres dwóch lat po wstępnej decyzji Komisji, ponieważ można oczekiwać, że podmioty odpowiedzialne rozpoczęły już spełnianie tego warunku.

### **Opinia CHMP**

W rezultacie CHMP stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku antagonistów (blokerów) receptora angiotensynowego II (sartanów) zawierających podstawnik tetrazolowy (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan) pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia opisanych powyżej zmian w pozwoleniach.

W związku z tym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu antagonistów (blokerów) receptora angiotensynowego II (sartanów) zawierających podstawnik tetrazolowy (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, walsartan).