

## **IV. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A sartan tartalmú gyógyszerek fontos kezelési lehetőséget jelentenek olyan súlyos, vagy potenciálisan súlyos betegségek esetében, mint a magas vérnyomás vagy egyes szív-, illetve vesebetegségek. A sartan tartalmú gyógyszerek biztonságossága és hatásossága önmagában jól megalapozott és nem képezi vita tárgyát ebben az ajánlásban. Az ajánlás legfontosabb kérdései az *N*-nitrózamin-szennyeződés (különösen az NDMA és/vagy az NDEA) kimutatása a sartanokban, az ehhez kapcsolódó potenciális hosszú távú kockázat a betegekre nézve, és az ilyen szennyeződések lehető legnagyobb mértékű csökkentése érdekében teendő intézkedések.

A nitrózaminok kémiai egyszerű molekulák, és a gyógyszergyártás lépései során is képződhetnek, ha másodlagos (vagy harmadlagos) aminok és nitritek jelen, általában savas környezetben. Ez a jelen felülvizsgálati eljárás háttere. Megjegyzendő azonban, hogy nitrózaminok számtalan más helyzetben is képződhetnek, például biológiai folyamatok során is.

Az NDMA és az NDEA a két legerősebb ismert mutagén hatású karcinogén. Amint ismertté vált a nitrózamin-szennyeződés problémája, az EU illetékes hatóságai azonnal megelőző intézkedéseket tettek, például visszahívták az érintett gyártási tételket a gyógyszertárakból. Eredetileg, ez csak néhány gyártótól származó valzartán tartalmú gyógyszerhatóanyagok (API) esetében volt szükséges, de később más, tetrazol-gyűrűs sartanra is vonatkozott.

### A daganatos betegségek megnövekedett kockázatának felmérése

Az NDMA-nak és az NDEA-nak az emberi egészségre gyakorolt hatására jelenleg csak az állatokon végzett vizsgálatokból lehet következtetni. Mivel az ezekben a vizsgálatokban megállapított DNS-károsító mechanizmus az embereknél is fennáll, és az emberi sejtek *in vitro* vizsgálatainak adatai nem különböznek jelentősen az állati sejtek vizsgálati adataitól, ezért jogosan feltételezhető, hogy a megfelelően nagy mennyiségű ilyen nitrózammal történő expozíció után az állatokon tapasztalt hatások az embereknél is kialakulhatnak.

Az NDMA-n és az NDEA-n túl egyéb *N*-nitrózaminokat is kimutattak egyes sartan-tartalmú gyógyszerekben. A többszöri expozícióból származó kockázat vélhetően összeadódik a betegeknel, mivel a mutagén hatású karcinogéneket additív toxinoknak tekintik.

Az ICH M7(R1) útmutató részletezi, hogy a mutagén / DNS-reaktív szennyeződések határértékeit hogyan kell meghatározni. A megengedhető bevitel (acceptable intake - AI), aminek a meghatározása a rágcsálókon végzett rákkeltő hatással kapcsolatos vizsgálatok adataiból kikövetkeztetett karcinogenitási kockázaton alapul, az a dózis, amely 100 000, a szennyeződés élethosszig tartó expozíciójának kitett ember közül egynél okoz daganatos megbetegedést. Az *N*-nitrózaminokat az „aggályos kohorsz”-ba tartozó vegyületek közé sorolja ez az útmutató. Ezen okból, a hosszan tartó alkalmazásra szolgáló gyógyszerek *N*-nitrózamin-szennyeződését a lehető legkisebb szintre kell csökkenteni.

A sartanok, különösen a valzartán, amelynél a legsúlyosabb nitrózamin-szennyeződést mutatták ki, NDMA- és/vagy NDEA-szennyeződésnek korábban kitett betegeknel nem lehetséges teljes kockázatelemzést végezni, mivel a betegek tényleges expozíciója ismeretlen. Egyedi esetekben a kockázatelemzéshez ismerni kell az adott beteg által használt gyógyszer és gyártási tétel pontos adatait. Így a kockázatelemzés a potenciálisan legkedvezőtlenebb eseten alapul, vagyis a sartan esetében jelentett NDEA legnagyobb mennyiségével történő 4 éves (2011-2015) expozíciót részlegesen kombinálva az NDMA 6 éves (2012-2018) expozíciójával, amelynek eredményeként a daganatos betegség megnövekedett kockázatának összesített elméleti értéke 29,5:100 000 vagy 1:3390 (0,029%) a rendelkezésre álló, patkányokon végzett vizsgálatok adataiból az ICH M7(R1) szerint következtetve. A rák kialakulásának az egész életre vetített kockázata Európában 50%; ehhez képest ez a további kockázat nagyon alacsonynak tekinthető.

### Az expozíció áttesett betegek monitorozásával kapcsolatos szempontok

A fent megállapított nagyon alacsony elméleti kockázattal szemben kell mérlegelni a betegek monitorozásához kapcsolódó olyan potenciális vizsgálatok kockázatát, mint a kolonoszkópia vagy a gasztroszkópia, mely meghaladhatja a daganatos betegség elméleti többletkockázatát. Például, egy nemrégiben végzett áttekintés szerint a kolonoszkópiás szűrővizsgálatnál a perforáció becsült kockázata 4 a 10 000-ból (95%-os konfidenciaintervallum 2-5), míg a komolyabb vérzésé 8 a 10 000-ból (95%-os konfidenciaintervallum 5-14). Ezen felül, az életkor előrehaladtával a társbetegségek és a véralvadásgátlók használata a vizsgálatok szerint szoros kapcsolatban áll mind az emésztőrendszeri, mind a nem emésztőrendszeri szövődeményekkel. Ráadásul, még mindig nem eléggé tisztázott, hogy mely célszer(ek)re nézve toxikus az NDMA/NDEA az embereknek.

Ezen okokból a CHMP nem tudott olyan rákszűrési módszereket meghatározni, melyekből előnyük származna a betegeknek.

### A kockázat csökkentése érdekében tett intézkedések

Ahol szükséges volt, ott a szabályozó hatóság megtette a megfelelő lépéseket (például karanténba helyezés vagy a gyártási tétel visszahívása).

További intézkedések szükségesek, hogy a jövőre nézve is minimalizálni lehessen az ilyen szennyeződések újbóli megjelenését.

A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP a következőket írja elő:

1. Kötelező kockázatbecslés elvégzése a hatóanyagok gyártási folyamatainál az *N*-nitrozamin képződésének és a szennyeződés elméleti kockázatának felméréséhez.
2. A gyártási folyamat szükség szerinti módosítása, hogy a lehető legnagyobb mértékben minimalizálható legyen a szennyeződés.
3. Ellenőrzési stratégia bevezetése, hogy kimutatható és ellenőrizhető legyen az *N*-nitrozamin-szennyeződés a gyógyszerhatóanyagban (vagy a köztes termékben, ha indokolt).

A konkrét esetben pedig, a CHMP szükségesnek tartja, hogy az NDMA és NDEA határértékei a technológiailag lehetséges legalacsonyabb szinten legyenek. Ebben a tekintetben a 0,03 ppm-es meghatározási határ a megvalósítható az NDMA és az NDEA esetében, az analitikai módszerek elérhető adatai szerint. Ez a határérték egy technológiailag is megvalósítható, kellően megbízható küszöbérték a gyógyszerhatóanyagok esetében. A nemklinikai toxikológiai vizsgálatokkal az ICH M7(R1) szerint számolt napi beviteli szinthez képest az NDMA esetében 2,73 – 27,3, az NDEA esetében pedig a 10,0 – 100 újabb biztonsági tényezőt lehet létrehozni azzal, hogy a 0,03 ppm-es szintet határozzák meg közös technológiai határértékként az NDEA-nál és az NDMA-nál a tetrazol-gyűrűs sartan gyógyszerhatóanyagok esetében. A javasolt megközelítés mögötti elgondolás az, hogy a lehető legalacsonyabb szinten tartsa az *N*-nitrozamin-szennyeződés mennyiségét, függetlenül a sartan típusától, vagy adagjától.

A 0,03 ppm-es határérték az NDMA és az NDEA esetében érvényesíthető lesz a Bizottság határozatának bejelentésétől számított 2 éves átmeneti időszakot követően. Ezalatt az időszak alatt a forgalombahozatali engedély jogosultjait (MAH-k) és a gyártókat arra kéri, hogy lényeges változásokat vezessenek be a hatóanyagok gyártási folyamatainál, valamint megfelelő analitikai módszereket fejlesszenek ki, miközben elegendő mennyiséggel látják el a piacot ezekből a létfontosságú gyógyszerekből. A toxikológiai vizsgálatok adataiból az ICH M7(R1) elvei szerint számolt napi beviteli szint alapján egy ideiglenes határértéket állapítanak meg, hogy a szennyeződés mértékét az elfogadható szinten tudják tartani. Ezek az ideiglenes határértékek minden sartan esetében az EU-

ban engedélyezett maximális napi adagon alapulnak, ezért ez hatóanyagoként más és más, ahogy az a lenti táblázatban is látható:

Hatóanyag	Max. napi adag (mg)	NDEA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban	NDMA Ppm-határérték a gyógyszerhatóanyagban
Valzartán	320	0,082	0,300
Lozartán	150	0,177	0,640
Olmezartán	40	0,663	2,400
Irbezartán	300	0,088	0,320
Kandezartán	32	0,820	3,000

Ha egy gyógyszerhatóanyag gyártási tételében párhuzamosan mutatják ki az NDMA-t és az NDEA-t is, akkor az adott tételt el kell utasítani, mivel a kombinált szennyeződés kombinált kockázatot okozhat, ami meghaladhatja a 100 000 emberből egy újabb daganatos eset értékét.

Míg az intézkedések az NDMA-ra és az NDEA-ra összpontosulnak, az eljárásban alkalmazott toxikológiai értékeléssel, az ellenőrzési stratégiával és a hatóanyag gyártási folyamatainak megváltoztatásával kapcsolatos alapelvek analógiaként más nitrózaminoknál is alkalmazhatóak.

Az egyéb nitrózaminok kimutatása esetében ezt azonnal jelenteni kell az illetékes hatóságoknál a szennyeződés toxikológiai értékelésével, az expozícióról átesett betegek klinikai vizsgálatával, a kiváltó ok elemzésével és az annak kijavítására szolgáló akciótervvel (pl. a gyártási folyamat megváltoztatása) együtt.

Összességében, figyelembe véve a jelen eljárásban értékelt rendelkezésre álló adatokat, a tetrazol-gyűrűs sartan-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad az előírt feltételek esetén.

#### **A CHMP véleményének indoklása**

Tekintettel arra, hogy

- A CHMP a tetrazol-gyűrűs sartanokat (kandezartán, irbezartán, lozartán, olmezartán, valzartán) tartalmazó termékek tekintetében mérlegelte a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást
- A CHMP áttekintette a tetrazol-gyűrűs sartanok gyártási folyamatainak minőségével kapcsolatos adatokat, az analitikai adatokat a teszteredményekkel és a rendelkezésre álló módszerekkel együtt, valamint az egyes ilyen termékekben talált N-nitrózaminokkal kapcsolatosan elérhető toxikológiai adatokat. A CHMP kockázatbecslést is végzett a sartanokban lévő NDMA- és NDEA-expozícióban korábban érintett betegeknél, és az ICH M7(R1) alapelvei szerint kiszámolta azokat a napi beviteli szinteket, melyek 100 000 betegből további 1 esetben jelentenek élettartam alatti többletkockázatot.
- A potenciális kiváltó okok elemzése alapján a CHMP úgy vélte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjainak kockázatbecslést kell végeznie a végtermékekben megtalálható gyógyszerhatóanyagoknál alkalmazott gyártási folyamatoknál, hogy felmérhessék az N-nitrózaminok képződésének, és a velük történő szennyeződésnek a kockázatát.
- A két éves átmeneti időszak elfogadhatónak tekinthető a termelési folyamatok megváltoztatásához oly módon, hogy a szintézis során nem képződnek N-nitrózaminok, az ellenőrzési stratégiának megfelelő analitikai módszerek megválasztásához, valamint ahhoz, hogy elkerülhető legyen a termék hiánya.

- Ebben az időszakban a gyógyszerhatóanyagok NDMA- és NDEA-szennyeződését az ICH M7(R1) alapelvei alapján számított átmeneti időszaki határértékeken belül kell tartani a validált tesztek alkalmazásával.
- Az átmeneti időszak után a maximálisan 0,03 ppm-es NDMA-és NDEA-határértékek kell bevezetni, amely a rendelkezésre álló analitikai módszerek képességei alapján a legalacsonyabb mérhető szint.
- Az egyéb N-nitrozaminok kimutatása esetében ezt azonnal jelenteni kell az illetékes hatóságoknál a szennyeződés toxikológiai értékelésével, az expozíció átesett betegek klinikai vizsgálatával, a kiváltó ok elemzésével és az annak kijavítására szolgáló akciótervvel együtt.
- A CHMP nem tudott meghatározni olyan rákszűrési módszert, amely előnyös lenne a beteg számára, mivel bizonytalan, hogy mely célszervekre nézve toxikus az NDMA/NDEA, és a betegek monitorozásánál használt vizsgálatok, mint a kolonoszkópia vagy a gasztroszkópia kockázata meghaladja a daganatos betegség megnövekedett elméleti kockázatát.

### **A CHMP véleménye**

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a kandezartán-, irbezartán-, lozartán-, olmezartán- és valzartán-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért a kandezartán-, irbezartán-, lozartán-, olmezartán- és valzartán-tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.