

**IV lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Sartaani sisaldavad ravimid on olulised raskete või potentsiaalselt raskete seisundite, näiteks hüpertensiooni ja teatavate südame ja neeruhaiguste ravimisel. Sartaani sisaldavate ravimite efektiivsus ja ohutus nendel näidustustel on juba eelnevalt kindlaks tehtud ja käesolevas esildises seda kahtluse alla ei seata. Käesoleva esildise põhiküsimused on N-nitrosamiini (eelkõige NDMA ja/või NDEA) saaste tuvastamine sartaanides, sellest tulenev võimalik pikaajaline risk patsientidele ja meetmed saaste minimeerimiseks.

Nitrosamiinid on lihtsa keemilise struktuuriga molekulid, mis võivad moodustuda ravimite tootmisel sekundaarsete (või tertsaarsete) amiinide ja nitritite juuresolekul, enamasti happelistes tingimustes. See on käesoleva esildismenetluse taustteave. Samas võivad nitrosamiinid tekkida ka paljudes teistes olukordades, sealhulgas bioloogiliste protsesside käigus.

NDMA ja NDEA on kaks kõige tugevama mõjuga teadaolevat mutageenset kantserogeeni. Nitrosamiinidega saastumise probleemi ilmnemisel võtsid kogu Euroopa Liidu pädevad asutused koheseid ettevaatusmeetmed, sealhulgas kutsusid saastunud partiid apteekidest tagasi. Esialgu oli see vajalik üksnes teatud tootjate valsartaani sisaldavate toimeainete puhul, aga hiljem ka mõningate teiste tetrasooli tsükliga sartaanide puhul.

### Suurenenud vähiriski hindamine

NDMA ja NDEA mõju inimtervisele on praegu üksnes loomkatsetest ekstrapoleeritud. Nendes uuringutes kirjeldatud DNA kahjustumise mehhanismid on asjakohased ka inimorganismidel ja inimrakkude *in vitro* andmed ei erine oluliselt loomarakkude andmetest. Seega võib eeldada, et pärast kokkupuudet piisavalt suure koguse nitrosamiinidega võib loomadel täheldatud toime esineda ka inimestel.

Lisaks NDMA-le ja NDEA-le on sartaane sisaldavatest teatud meditsiiniproduktidest leitud ka teisi N-nitrosamiine. Mutageenseid kantserogeene peetakse summeeruvateks toksiinideks ja seetõttu arvatakse, et kokkupuude mitme ainega suurendab patsientide koguriski.

Mutageensete / DNA-reaktiivsete lisandite piirnormide määramise põhimõtted on esitatud juhendis ICH M7(R1). Aktsepteeritav kogus tuvastatakse näriliste kantserogeensusandmetest tuleneva kantserogeense riski ekstrapoleerimisel ja see põhjustab ühe vähijuhtumi 100 000 isiku kohta, kes puutuvad lisandiga kokku eluaja jooksul. Selle juhendi järgi on N-nitrosamiinid nn muret tekitava kohordi ühendid. Nendel põhjustel tuleks pikaajaliseks kasutamiseks ette nähtud ravimites, näiteks sartaanides N-nitrosamiinide lisandite koguseid minimeerida.

Patsientidel, kes on eelnevalt kokku puutunud NDMA ja/või NDEA lisanditega sartaanides, eriti valsartaanis, mille puhul tuvastati kõige ulatuslikum nitrosamiiniga saastumine, ei ole täielik riskihindamine võimalik, sest patsientide kokkupuute tegelik ulatus ei ole teada. Individuaalseks riskihindamiseks oleks vaja teada iga patsiendi tarbitud täpseid ravimeid ja partiinumbreid. Seetõttu põhineb riskihindamine halvimal potentsiaalsel stsenaariumil, mis on osaliselt kombineeritud kokkupuude sartaani kohta teatatud kõige kõrgema NDEA tasemega 4 aasta jooksul (2011–2015) ja NDMA tasemega 6 aasta jooksul (2012–2018). Selle tulemusel suureneb vähirisk teoreetiliselt kumulatiivselt 29,5:100 000 või 1:3390 (0,029%), kui ekstrapoleerida rottidel tehtud uuringute andmeid ICH M7(R1) alusel. Võrreldes Euroopa rahvastiku eluaegse vähiriskiga (umbes 50%) peetakse seda lisariski väga madalaks.

### Kaalutlused kokku puutunud patsientide jälgimiseks

Eespool nimetatud väga väikest teoreetilist riski tuleb tasakaalustada patsientide potentsiaalsete jälgimismeetmete riskidega, näiteks kolonoskoopia või gastroskoopiaga seotud riskid võivad ületada teoreetilist suurenenud vähiriski. Näiteks on ühe hiljutise uuringu kohaselt kolonoskoopia sõeluuringu korral hinnanguline soole perforatsiooni risk 4 juhtumit 10 000 kohta (95% usaldusvahemik, 2–5) ja suurema verejooksu risk 8 juhtumit 10 000 kohta (95% usaldusvahemik, 5–14). Lisaks leiti, et kõrgem vanus, kaasnevad haigused ja antikoagulantide kasutamine on tihedalt seotud nii seedetrakti kui ka muude tüsistustega. Samuti ei ole NDMA/NDEA toksilisuse sihtorgan(id) inimorganismis piisavalt selge(d).

Seetõttu ei suutnud inimravimite komitee tuvastada vähi sõeluuringu meetodit, mis oleks patsientidele kasulik.

### Riski leevendusmeetmed

Asjakohastel juhtudel on võetud nõuetekohaseid regulatiivmeetmeid (näiteks karantiin ja partiide tagasikutsumine).

Sarnaste saastejuhtumite kordumise tõenäosuse minimeerimiseks tulevikus tuleb võtta lisameetmeid.

Teadaolevate andmete põhjal nõuab inimravimite komitee järgmist.

1. Toimeainete tootmisprotsesside kohustuslik riskihindamine, et mõõta N-nitrosamiini tekke ja saaste teoreetilist riski.
2. Tootmisprotsessi muutmine vajalikes etappides, minimeerimaks saasteriski.
3. Kontrollistrateegia rakendamine N-nitrosamiini lisandite tuvastamiseks ja kõrvaldamiseks toimeainetes (või põhjendatud juhtudel vahevormides).

Inimravimite komitee leidis, et NDMA ja NDEA piirmäärad peaksid olema nii madalad kui tehniliselt võimalik. Seetõttu võiks saadaolevate analüütiliste meetodite andmete kohaselt NDMA ja NDEA koguseline piirmäär olla 0,03 ppm. Seda piirmäära peetakse ravimite jaoks piisavalt kindlaks ja tehniliselt saavutatavaks. Lisaks ICH M7(R1) juhendi alusel mittekliiniliste toksikoloogiuringutega arvutatud päevasele tarbimisele on võimalik kehtestada teisi ohutustegureid vahemikus 2,73–27,3 NDMA ja 10,0–100 NDEA jaoks, määrates tetrasool sartaani sisaldavates toimeainetes NDEA ja NDMA tavapäraseks tehniliseks sihtväärtuseks 0,03 ppm. Selle mõtte on minimeerida N-nitrosamiini lisandite hulka, olenemata sartaani tüübist või annusest.

NDMA ja NDEA piirmäär 0,03 ppm-i pööratakse täitmisele pärast 2-aastast üleminekuperioodi alates komisjoni otsusest teavitamisest. Selle perioodi jooksul peavad müügiloo hoidjad ja tootjad tegema toimeainete tootmisprotsessis olulisi muudatusi, töötama välja sobivaid analüütilisi meetodeid ja samas tagama turu piisava ravimitega varustamise. Seni sätestatakse lisandite lubatud sisalduse tagamiseks kooskõlas ICH M7(R1) põhimõtetega toksikoloogiaandmete kohaselt päevasel tarbimisel põhinev vahepealne piirmäär. Need ajutised piirmäärad põhinevad ELis iga sartaani kohta lubatud maksimaalsetel päevastel annustel ja seetõttu need varieeruvad (vt allpool toodud tabel):

Toimeaine	Maksimaalne päevane annus (mg)	NDEA piirmäär toimeaines (ppm)	NDMA piirmäär toimeaines (ppm)
Valsartaan	320	0,082	0,300
Losartaan	150	0,177	0,640
Olmesartaan	40	0,663	2,400
Irbesartaan	300	0,088	0,320
Kandesartaan	32	0,820	3,000

Kui nii NDMA kui ka NDEA esinevad samas ravimipartiiis, tuleks vastav partii kõrvaldada, sest kombineeritud saaste tähendaks kombineeritud riski, mis võib olla kõrgem kui üks lisa vähijuhtum 100 000 isiku kohta.

Kuigi meetmetes keskendutakse NDMA-le ja NDEA-le, tuleks menetluses kasutatavaid toksikoloogilise hindamise, kontrollistrateegia ja toimeainete tootmisprotsessi muutmise põhimõtteid rakendada analoogselt teistele nitrosamiinidele.

Teiste nitrosamiinide tuvastamisel tuleks sellest koos lisandi toksikoloogilise hinnangu, kokkupuutunud patsientide kliinilise hinnangu, algpõhjuse analüüsi ja parandusmeetmete kavaga (nt muutused tootmisprotsessis) viivitamata teatada pädevatele asutustele.

Võttes arvesse käesolevas menetluses hinnatud andmeid, jääb tetrasoolitsükliga sartaani sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivseks, eeldusel et täidetakse kehtestatud tingimusi.

### Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus tetrasoolitsükliga sartaane (kandesartaan, irbesartaan, losartaan, olmesartaan, valsartaan) sisaldavate ravimitega seoses direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust;
- inimravimite komitee analüüsis tetrasooli tsükliga sartaanide tootmisprotsessi kvaliteediandmeid, analüütilisi andmeid, sh katsetulemusi ja olemasolevaid meetodeid, ning neist mõnes tootes leiduvate N-nitrosamiinide toksikoloogiaandmeid; inimravimite komitee korraldas varem sartaanides leiduvate NDMA ja NDEA-ga kokku puutunud patsientide riskihindamise ja arvutas vastavalt ICH M7(R1) põhimõtetele päevase tarbimistaseme, mis on seotud eluaegse lisariskiga ühel patsiendil 100 000st;
- potentsiaalsete algpõhjuste analüüsi põhjal jõudis inimravimite komitee järeldusele, et kõik müügiloa hoidjad peaksid korraldama oma valmistoodete toimeainete tootmisprotsessi riskianalüüsi, et hinnata N-nitrosamiinide tekke ja saasteriski;
- 2-aastast üleminekuperioodi peetakse sobivaks, muutmaks tootmisprotsesse nii, et saavutada süntees, kus N-nitrosamiine ei teki, ja võtta kasutusele analüütilised kontrollimeetodid, samal ajal vältides tootenappust;
- selle üleminekuperioodi jooksul tuleks kontrollida toimeainete NDMA ja NDEA lisandite sisaldust, kasutades ICH M7(R1) põhimõtete kohaselt arvutatud piirmäärasid ja valideeritud katsemeetodeid;
- pärast üleminekuperioodi tuleks rakendada NDMA ja NDEA piirmäära 0,03 ppm, mis näitab madalaimat mõõdetavat taset olemasolevate analüütiliste meetodite järgi;

- teiste N-nitrosamiinide tuvastamisel tuleks sellest koos lisandi toksikoloogilise hinnangu, kokku puutunud patsientide kliinilise hinnangu, algpõhjuse analüüsi ja parandusmeetmete kavaga viivitamata teatada pädevatele asutustele;
- ei suutnud inimravimite komitee tuvastada vähi sõeluuringu meetodeid, millest võiks patsientidel kasu olla, võttes arvesse, et NDMA/NDEA toksilise mõju sihtorgan(id) on inimestel ebaselge(d), ja võttes arvesse patsientide jälgimismeetmetega seonduvaid riske, näiteks võivad kolonoskoopia ja gastroskoopia riskid ületada teoreetilist suurenenud vähiriski.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et kandesartaani, irbesartaani, losartaani, olmesartaani või valsartaani sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb positiivseks, kui täidetakse eespool nimetatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta kandesartaani, irbesartaani, losartaani, olmesartaani ja valsartaani sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.