

**Anexo I**  
**Conclusiones científicas**

## **Conclusiones científicas**

Como parte de la evaluación del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 para los «sartanes» con un anillo de tetrazol, el Comité recomendó la revisión de las condiciones para los «sartanes» con un anillo de tetrazol para tener en consideración las recomendaciones del artículo 5, apartado 3, sobre las nitrosaminas. El 29 de julio de 2020, la Comisión Europea envió una carta a la EMA en la que solicitaba la evaluación del impacto del resultado de la evaluación conforme al artículo 5, apartado 3, sobre las nitrosaminas, adoptada el 25 de junio de 2020, con respecto al dictamen del CHMP, de 31 de enero de 2019, para la evaluación científica y la revisión, en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, en relación con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II («sartanes») que contienen un grupo tetrazol (EMEA/H/A-31/1471).

### **Resumen general de la evaluación científica**

De acuerdo con los conocimientos adquiridos sobre la presencia de nitrosaminas en los medicamentos desde el arbitraje de los «sartanes» y teniendo en consideración los datos evaluados en la revisión conforme al artículo 5, apartado 3, en particular en relación con la metodología para calcular los límites en caso de (poli)contaminación y las posibles causas raíz, el CHMP consideró que el resultado del arbitraje de los «sartanes» debe modificarse para tener en cuenta el resultado de la revisión conforme al artículo 5, apartado 3. Tras considerar que el caso de los «sartanes» se ha estudiado en profundidad y que los procesos de IFA se identificaron como la causa raíz principal, y con frecuencia exclusiva, el CHMP opina que no hay ningún aspecto específico que justifique una excepción general para los «sartanes» con un anillo de tetrazol.

En la revisión conforme al artículo 5, apartado 3, el CHMP no estuvo conforme con el enfoque para controlar las nitrosaminas basado en la capacidad analítica (es decir, límite técnico aplicado al nivel del ingrediente farmacéutico activo), ya que este no tiene en cuenta los datos toxicológicos y los límites pueden ser diferentes para las diferentes nitrosaminas, además, podría dar lugar a diferentes exposiciones en función de la dosis diaria del medicamento. Las nitrosaminas también deberían controlarse normalmente en el nivel del producto acabado, ya que han aparecido varias causas raíz que están relacionadas con la fabricación del producto acabado. El punto de control para las nitrosaminas debe seleccionarse de tal modo que asegure una presencia de la impureza por debajo del límite aceptable en el producto acabado.

Por esta razón, el CHMP considera que las recomendaciones adoptadas en la revisión del artículo 5, apartado 3, también son pertinentes para los «sartanes» con anillo de tetrazol.

En vista de lo anterior, el CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II («sartanes») que contienen un grupo tetrazol (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán) es favorable, sujeta a los cambios en las condiciones para las autorizaciones de comercialización que se han descrito anteriormente.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El CHMP tuvo en consideración la carta de la Comisión Europea a la EMA con fecha de 29 de julio de 2020.
- El CHMP revisó las condiciones del procedimiento en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los antagonistas de los receptores de la angiotensina II («sartanes») que contienen un grupo tetrazol (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán) en el

marco de las recomendaciones de la revisión en virtud del artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para las impurezas de nitrosaminas en medicamentos de uso humano.

- El CHMP consideró que no existe ningún aspecto específico que justifique una excepción general para los «sartanes» con anillo de tetrazol y acordó traspasar las especificaciones sobre la NDMA y la NDEA del principio activo al producto acabado, con un límite conforme a los principios de ICH M7 (R1) para la cohorte de sustancias de posible riesgo para una exposición a lo largo de la vida.
- Asimismo, las recomendaciones del artículo 5, apartado 3, sobre contaminaciones por múltiples aminas, omisión de ensayos y la opción de omitir pruebas también son aplicables.
- En general, la evaluación de riesgos para los «sartanes» en productos acabados con anillo de tetrazol puede seguir el calendario de la solicitud de revisión para los productos que contienen principios activos fabricados químicamente, considerando el esfuerzo necesario para esclarecer por completo cualquier posible riesgo y realizar ensayos, por ejemplo, para otras nitrosaminas. La fecha límite para presentar evaluaciones de riesgos para el principio activo, no obstante, se puede mantener en dos años tras la decisión inicial de la Comisión, ya que cabe esperar que los TAC ya habrán avanzado para cumplir esta condición.

### **Dictamen del CHMP**

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II («sartanes») que contienen un grupo tetrazol (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán) sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de las condiciones descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II («sartanes») que contienen un grupo tetrazol (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán).