

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

## Zinātniskie secinājumi

Sartānus saturošas zāles ir nozīmīgi nopietnu vai potenciāli nopietnu slimību (piemēram, hipertensijas vai noteiktu sirds vai nieru slimību) ārstēšanas līdzekļi. Sartānus saturošu zāļu efektivitāte un drošums, lietojot tās šīm indikācijām, ir pēc būtības vispārāzīti un šajā vērtēšanas procedūrā netiek apstrīdēti. Šajā vērtēšanas procedūrā galvenā problēma ir saistīta ar N-nitrozoamīnu (jo īpaši NDMA (nitrozodimetilamīna) un/vai NDEA (nitrozodietilamīna)) piemaisījumu konstatāciju sartānos, to potenciāli radīto risku pacientiem ilgtermiņā un pasākumiem maksimālai šo piemaisījumu daudzuma mazināšanai.

Nitrozoamīni ir ķīmiski vienkāršas molekulas, kas farmaceitisko preparātu ražošanas etapos sastopami ik reizi, kad ir otrējo (vai trešējo) amīnu un nitrītu klātbūtne — parasti skābā vidē. Šī ir šajā vērtēšanas procedūrā izmantotā pamatinformācija. Tomēr jāpiebilst, ka nitrozoamīni var veidoties arī daudzās citās situācijās, tostarp bioloģiskos procesos.

NDMA un NDEA ir divas no spēcīgākajām zināmām mutagēnām kancerogēnām vielām. Tiklīdz nitrozoamīnu piemaisījumu problēma kļuva zināma, kompetentās iestādes visā ES veica tūlītējus piesardzības pasākumus, piemēram, atsaucot izbrāķētās partijas no aptiekām. Sākotnēji tas bija nepieciešams attiecībā uz dažu ražotāju ražoto valsartānu, kas satur aktīvajās farmaceitiskās vielas, taču vēlāk arī attiecībā uz dažiem citiem sartāniem ar tetrazola gredzenu.

### Pārmērīga vēža riska izvērtējums

NDMA un NDEA ietekme uz cilvēka veselību pašlaik ir tikai ekstrapolēta no pētījumiem ar dzīvniekiem. Tomēr, ņemot vērā, ka šajos pētījumos dokumentētie DNS bojājumu mehānismi ir attiecināmi arī uz cilvēkiem un *in vitro* iegūtie dati par cilvēka šūnām būtiski neatšķiras no datiem par dzīvnieku šūnām, piesardzības nolūkos ir lietderīgi pieņemt, ka, iedarbojoties pietiekami lielam šo nitrozoamīnu daudzumam, konstatētā ietekme uz dzīvniekiem ir iespējama arī cilvēkiem.

Dažās sartānus saturošās zālēs bez NDMA un NDEA ir konstatēti arī citi N-nitrozoamīni. Uzskata, ka vairākkārtējās iedarbības rezultātā riski pacientiem akumulējas, jo mutagēnās kancerogēnās vielas pašlaik tiek uzskatītas par summējošiem toksīniem.

Mutagēno/DNS reaktīvo piemaisījumu robežvērtību noteikšanas principi ir izklāstīti *ICH M7(R1)* pamatnostādņēs. Maksimāli pieļaujamo devu (MPD) nosaka, datus par kancerogenitātes risku ekstrapolējot no datiem par kancerogenitāti grauzējiem, lai rezultātā noteiktu devu, kas izraisa vēzi vienam no 100 000 indivīdiem, kuri visu dzīves laiku pakļauti piemaisījuma iedarbībai. N-nitrozoamīni šajās pamatnostādņēs pieder pie "bažas radošas kohortas" savienojumiem. Šā iemesla dēļ ir maksimāli jāsamazina N-nitrozoamīnu piemaisījumu daudzums ilgstošai lietošanai paredzētās zālēs, piemēram, sartānos.

Pilnībā izvērtēt risku pacientiem, kuri iepriekš bijuši pakļauti sartānos (jo īpaši valsartānā, kurā konstatētais nitrozoamīnu piemaisījumu daudzums bija vislielākais) esošo NDMA un/vai NDEA piemaisījumu iedarbībai, nav iespējams, jo nav zināms faktiskais iedarbības apmērs uz pacientiem. Individuālai riska novērtēšanai būtu nepieciešami dati par konkrētām zālēm un partijām, ko lieto katrs atsevišķais patients. Tādējādi riska novērtēšanas pamatā ir sliktākā iespējamā gadījuma scenārijs, kas saskaņā ar ziņojumiem par kādu no sartāniem būtu daļēji kombinēta lielākās NDEA koncentrācijas iedarbība 4 gadu garumā (2011.–2015. gadā) un lielākās NDMA koncentrācijas iedarbība 6 gadu garumā (2012.–2018. gadā), kā rezultātā kumulatīvais teorētiskais pārmērīgais vēža risks būtu 29,5:100,000 vai 1:3390 (0,029 %), datus saskaņā ar *ICH M7(R1)* ekstrapolējot no pieejamajiem pētījumiem ar žurkām. Salīdzinot ar apmēram 50 % vēža risku dzīves laikā Eiropas iedzīvotājiem, šis papildu risks tiek uzskatīts par ļoti zemu.

### Apsvērumi attiecībā uz iedarbībai pakļauto pacientu uzraudzību

Iepriekš norādītajam ļoti nelielajam teorētiskajam riskam ir jābūt sabalansētam ar riskiem saistībā ar iespējamajiem pacientu uzraudzības pasākumiem (piemēram, kolonoskopiju vai gastrokopiju), kas varētu būt lielāki nekā teorētiski pārlicekais vēža risks. Piemēram, nesēnā apskatā aplēsts, ka, veicot kolonoskopiju atlases laikā, perforācijas risks ir 4 no 10 000 (95 % ticamības intervāls, 2-5), bet nopietnas asiņošanas risks ir 8 no 10 000 (95 % ticamības intervāls, 5-14). Papildus tika konstatēts, ka pastāv izteikta saistība starp ar kuņģa–zarnu traktu saistītām un ar kuņģa–zarnu traktu nesaistītām komplikācijām un vecumu, komorbīdām slimībām un antikoagulantu lietošanu. Turklāt NDMA/NDEA toksicitātes mērķorgāns(-i) pagaidām nav pārliciecināši noskaidrots(-i).

Šo iemeslu dēļ *CHMP* nespēja noteikt vēža skrīninga metodes, kas varētu nodrošināt ieguvumus pacientiem.

### Riska mazināšanas pasākumi

Gadījumos, kad tas ir bijis nepieciešams, ir veikti attiecīgi reglamentējoši pasākumi (piemēram, karantīna vai partiju atsaukšana).

Ir nepieciešami papildu pasākumi, lai savlaicīgi mazinātu šādu piemaisījumu atkārtosanos.

Ņemot vērā pieejamos datus, *CHMP* nepieciešams:

1. obligāti izvērtēt ar zāļu vielu ražošanas procesiem saistītos riskus, lai novērtētu teorētisko N-nitrozoamīna veidošanās un kontaminācijas risku;
2. gadījumos, kad tas nepieciešams, veikt izmaiņas ražošanas procesos, lai maksimāli mazinātu kontamināciju;
3. ieviest kontroles stratēģiju N-nitrozoamīnu piemaisījumu noteikšanai un kontrolei aktīvajās farmaceitiskajās vielās (vai starpproduktos, ja ir attiecīgs pamatojums).

*CHMP* jo īpaši ņēma vērā, ka pieļaujamajiem NDMA un NDEA daudzumiem jābūt tik maziem, cik vien tehniski iespējams. Šajā ziņā, pamatojoties uz pieejamajiem datiem par analītiskajām metodēm, pieļaujamajam kvantitatīvi nosakāmajam NDMA un NDEA daudzumam, kas jāsasniedz, būtu jābūt 0,03 ppm. Šo pieļaujamo daudzumu uzskata aktīvajām farmaceitiskajām vielām par pietiekami pamatotu noteiktu robežvērtību, ko tehniski iespējams panākt. Salīdzinājumā ar diennaktī uzņemamajiem daudzumiem, kas aprēķināti saskaņā ar *ICH M7(R1)*, pielietojot neklīnisku toksikoloģiju, ir iespējams izstrādāt papildu drošuma faktoros diapazonā no 2,73 līdz 27,3 attiecībā uz NDMA un diapazonā no 10,0 līdz 100 attiecībā uz NDEA, kā vienoto tehnisko mērķa vērtību attiecībā uz NDEA un NDMA saturu sartaņus saturošās aktīvajās farmaceitiskajās vielās ar tetrazola gredzenu nosakot 0,03 ppm. Piedāvātās pieejas pamatā ir koncepcija, ka N-nitrozoamīnu piemaisījumiem jābūt iespējami mazākā daudzumā neatkarīgi no sartaņa tipa vai devas.

Pieļaujamais NDMA un NDEA daudzums 0,03 ppm būs obligāts pēc 2 gadu pārejas perioda no Komisijas lēmuma izziņošanas brīža. Reģistrācijas apliecību īpašnieki un ražotāji tiek aicināti šajā laikposmā ieviest nepieciešamās izmaiņas zāļu vielu ražošanas procesos, kā arī izstrādāt attiecīgas analītiskās metodes, vienlaikus nodrošināt pietiekamu šo svarīgo zāļu piedāvājumu tirgū. Lai šajā laikā kontrolētu šo piemaisījumu līmeņa pieņemamību, ir noteikts pagaidu pieļaujams daudzums, pamatojoties uz diennaktī uzņemamajiem daudzumiem saskaņā ar *ICH M7(R1)* izklāstītajiem principiem, kuros izmanto toksikoloģijas datus. Šie pagaidu pieļaujamie daudzumi ir noteikti, ņemot vērā ES atļauto katra sartaņa maksimālo diennakts devu, un šā iemesla dēļ tie ir savstarpēji atšķirīgi (skatīt tabulu):

Zāļu viela	Maks. diennakts deva (mg)	NDEA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā	NDMA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceitiskajā vielā
Valsartāns	320	0,082	0,300
Losartāns	150	0,177	0,640
Olmesartāns	40	0,663	2,400
Irbesartāns	300	0,088	0,320
Kandesartāns	32	0,820	3,000

Ja aktīvās farmaceitiskās vielas partijā vienlaikus konstatē gan NDMA, gan NDEA, attiecīgā partija ir uzskatāma par brāķi, jo kombinēta kontaminācija nozīmētu kombinētu risku, kas var būt lielāks nekā viens papildu vēža gadījums uz 100 000 indivīdiem.

Lai arī pasākumi ir orientēti uz NDMA un NDEA, šajā procedūrā izmantotie principi toksikoloģiskā izvērtējuma, kontroles stratēģijas un zāļu vielu ražošanas procesos ieviešamo izmaiņu ziņā analogiski ir attiecināmi arī uz citiem nitrozoamīniem.

Konstatējot citus nitrozoamīnus, par to nekavējoties jāpaziņo kompetentajām iestādēm, papildus iesniedzot piemaisījumu toksikoloģisko izvērtējumu, iedarbībai pakļauto pacientu klīnisko izvērtējumu, cēloņu analīzi un korektīvo pasākumu plānu (piem., izmaiņām ražošanas procesā).

Kopumā, ņemot vērā pieejamos šajā procedūrā izvērtētos datus, ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur sartānu ar tetrazola gredzenu, saglabājas pozitīva, ja tiek izpildīti noteiktie nosacījumi.

### **CHMP atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- CHMP saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veica procedūru attiecībā uz zālēm, kas satur sartānus ar tetrazola grupu (kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, valsartānu).
- CHMP pārskatīja kvalitātes datus par sartānu ar tetrazola grupu ražošanas procesiem, analītiskos datus, tostarp pārbaužu rezultātus un pieejamās metodes, kā arī toksikoloģijas datus, kas pieejami par dažās no šīm zālēm konstatētajiem N-nitrozoamīniem. CHMP izvērtēja arī riskus pacientiem, kuri iepriekš bijuši pakļauti sartānos esošo NDMA un NDEA iedarbībai, un saskaņā ar ICH M7(R1) noteiktajiem principiem aprēķināja diennakti uzņemamos daudzumus, kas saistīti ar papildu risku dzīves garumā 1 no 100 000 pacientiem.
- Pamatojoties uz iespējamo cēloņu analīzes datiem, CHMP uzskatīja, ka visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāveic riska izvērtējums attiecībā uz ražošanas procesiem, ko izmanto to ražoto gatavo zāļu sastāvā esošo aktīvo farmaceitisko vielu izgatavošanā, lai novērtētu N-nitrozoamīnu veidošanās un kontaminācijas risku.
- Divu gadu pārejas periodu uzskata par pieņemamu, lai izmainītu ražošanas procesus un nodrošinātu sintēzes, kuru laikā neveidojas N-nitrozoamīni, noteiktu analītiskās metodes kontroles stratēģijai un izvairītos no zāļu trūkuma.
- Šajā laikposmā ir jākontrolē, lai NDMA un NDEA piemaisījumu daudzums aktīvajās farmaceitiskajās vielās pārejas periodā nepārsniedz maksimālos daudzumus, kas aprēķināti pēc ICH M7(R1) principiem, izmantojot validētus testus.

- Pēc pārejas perioda ir jāpanāk, ka maksimālais pieļaujamais NDMA un NDEA daudzums ir 0,03 ppm, kas ir mazākais kvantitatīvi nosakāmais daudzums, izmantojot pieejamās analītiskās metodes.
- Konstatējot citus N-nitrozoamīnus, par to nekavējoties jāpaziņo kompetentajām iestādēm, papildus iesniedzot piemaisījumu toksikoloģisko izvērtējumu, iedarbībai pakļauto pacientu klīnisko izvērtējumu, cēloņu analīzi un korektīvo pasākumu plānu.
- Ņemot vērā neskaidrības par NDMA/NDEA toksicitātes mērķorgānu(-iem) cilvēkiem un ar pacientu uzraudzības pasākumiem (piemēram, kolonoskopiju vai gastrokopiju) saistītajiem riskiem, kas var būt lielāki par teorētiski pārmērīgo vēža risku, *CHMP* nevarēja noteikt vēža skrīninga metodes, kas varētu nodrošināt ieguvumus pacientiem.

### ***CHMP* atzinums**

*CHMP* uzskata, ka kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, valsartānu saturošu zāļu ieguvumu un riska līdzsvars saglabājas pozitīvs, ja tiek nodrošināta iepriekš tekstā izklāstīto nosacījumu izpilde.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, valsartānu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.