

Priloga I
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravila, ki vsebujejo sartan, so pomembna možnost za zdravljenje resnih in morebitno resnih stanj, kot so hipertenzija in določene bolezni srca ali ledvic. Učinkovitost in varnost zdravil, ki vsebujejo sartan, pri teh indikacijah sta sami po sebi dobro dokazani in v tej napotitvi nista sporni. Ključno vprašanje v tej napotitvi zadeva odkrivanje onesnaženja z *N*-nitrozaminom (zlasti NDMA in/ali NDEA) v sartanih, posledično dolgoročno tveganje za bolnike in ukrepe za čim večje zmanjšanje tovrstnega onesnaženja.

Nitrozamini so kemijsko preproste molekule in lahko nastajajo med farmacevtsko proizvodnjo, kadar koli so prisotni sekundarni (ali terciarni) amini in nitriti, običajno v kislih pogojih. To je ozadje trenutnega napotitvenega postopka. Treba pa je opozoriti, da lahko nitrozamini nastajajo tudi v številnih drugih razmerah, vključno z biološkimi procesi.

NDMA in NDEA sta dve od najmočnejših znanih mutagenih karcinogenih snovi. Takoj ko je problematika onesnaženja z nitrozamini postala znana, so pristojni organi v EU uvedli takojšnje previdnostne ukrepe, kot so odpoklici zadevnih serij iz lekarn. Na začetku je bilo to potrebno samo za valsartan, ki je vseboval učinkovine nekaterih proizvajalcev, pozneje pa tudi za nekatere druge sartane s tetrazolnim obročem.

Ocena čezmerne tveganja za raka

Vpliv NDMA in NDEA na zdravje človeka je trenutno samo ekstrapolirano iz študij pri živalih. Ker pa so dokumentirani mehanizmi poškodb DNK pomembni tudi za človeka in ker se podatki *in vitro* za človeške celice ne razlikujejo bistveno od podatkov za živalske celice, je razumno domnevati, da se učinki, opaženi pri živalih, po izpostavljenosti dovolj veliki količini teh nitrozaminov lahko pojavijo tudi pri človeku.

Poleg NDMA in NDEA so v nekaterih zdravilih, ki vsebujejo sartan, odkrili tudi druge *N*-nitrozamine. Tveganja, ki izhajajo iz večkratne izpostavljenosti, naj bi se pri bolnikih seštevata, saj se mutagene karcinogene snovi trenutno obravnavajo kot strupi, ki se seštevajo.

V smernicah ICH M7(R1) so podana načela za določanje mej za mutagene/DNK-reaktivne nečistote. Določanje dopustnega vnosa temelji na ekstrapolaciji tveganja za karcinogenost na podlagi podatkov o karcinogenosti pri glodavcih, in sicer kot odmere, ki privede do enega primera raka pri 100 000 posameznikov, ki so celo življenje izpostavljeni nečistoti. *N*-nitrozamini v navedenih smernicah spadajo med spojine iz „kohorte, ki vzbuja zaskrbljenost“. Zato je treba vsebnost *N*-nitrozaminskih nečistot v zdravilih, kot so sartani, namenjenih dolgotrajni uporabi, čim bolj zmanjšati.

Celovita ocena tveganja pri bolnikih, predhodno izpostavljenih nečistotam NDMA in/ali NDEA v sartanih, zlasti valsartanu, v katerem so našli najvišje vrednosti onesnaženja z nitrozamini, ni mogoča, saj je dejanski obseg izpostavljenosti bolnikov neznan. Pri oceni tveganja pri posamezniku bi bili potrebni podatki o točnih zdravilih in serijah, ki jih je uporabljal posamezni bolnik. Zato ocena tveganja temelji na morebitnem najslabšem možnem scenariju, kar je delno kombinirana izpostavljenost najvišjim ravnom NDEA v obdobju štirih let (2011–2015) in najvišjim ravnom NDMA v obdobju šestih let (2012–2018), o katerih so poročali za sartan; to ob ekstrapolaciji iz razpoložljivih študij pri podganah v skladu s smernicami ICH M7(R1) kumulativno privede do teoretičnega čezmerne tveganja za raka 29,5 : 100 000 ali 1 : 3 390 (0,029 %). V primerjavi z doživljenjskim tveganjem za raka v evropski populaciji, ki je približno 50-odstotno, je to dodatno tveganje zelo majhno.

Razmisleki o spremljanju izpostavljenih bolnikov

Zgoraj navedeno zelo majhno teoretično tveganje je treba pretehtati glede na tveganja morebitnih ukrepov za spremljanje bolnikov, kot sta kolonoskopija in gastrokopija, ki lahko presegajo teoretično čezmerno tveganje za raka. V nedavnem pregledu so na primer ocenili, da je med presejalno kolonoskopijo tveganje za predrtje 4 na 10 000 (95-odstotni interval zaupanja, 2–5), za večjo krvavitev pa 8 na 10 000 (95-odstotni interval zaupanja, 5–14). Poleg tega so ugotovili, da so višja starost, pridružena motnja in uporaba antikoagulantov močno povezani z zapleti v prebavilih in zunaj prebavil. Še vedno tudi ni dovolj jasno, kateri so tarčni organi toksičnosti NDMA/NDEA pri človeku.

Zato odbor CHMP ni mogel določiti metod za presejanje raka, ki bi bolnikom koristile.

Ukrepi za zmanjševanje tveganja

Kjer je bilo primerno, so bili izvedeni ustrezni regulativni ukrepi (kot so karantena in odpoklici serij).

Potrebni so dodatni ukrepi za zmanjšanje ponovnega pojava tovrstnega onesnaženja v prihodnje.

Na podlagi razpoložljivih podatkov odbor CHMP zahteva naslednje:

1. obvezna izvedba ocen tveganja za postopke proizvodnje učinkovin z namenom ovrednotenja teoretičnega tveganja za nastajanje *N*-nitrozaminov in onesnaženje z njimi;
2. po potrebi prilagoditev postopkov proizvodnje, da se onesnaženje čim bolj zmanjša;
3. uvedba strategije nadzora za odkrivanje in nadzor *N*-nitrozaminskih nečistot v učinkovini (ali intermediatu, če je to utemeljeno).

Odbor CHMP je menil, da morajo biti meje za NDMA in NDEA tako nizke, kot je to tehnično mogoče. V tem pogledu bi bila v skladu z razpoložljivimi podatki o analitskih metodah dosegljiva meja določljivosti za NDMA in NDEA 0,03 ppm. Ta meja velja za dovolj trden prag za učinkovine, ki ga je tehnično mogoče doseči. V primerjavi z ravnmi dnevnega vnosa, izračunanimi na podlagi smernic ICH M7(R1) z uporabo neklinične toksikologije, je mogoče ustvariti dodatne varnostne dejavnike v razponu od 2,73 do 27,3 za NDMA in od 10,0 do 100 za NDEA, pri čemer je raven 0,03 ppm opredeljena kot skupna tehnična ciljna meja za NDEA in NDMA v sartanskih učinkovinah s tetrazolom. Osnovno bistvo predlaganega pristopa je čim bolj zmanjšati količino *N*-nitrozaminskih nečistot, ne glede na vrsto sartana ali odmerka.

Meja 0,03 ppm za NDMA in NDEA se bo začela uporabljati po dveletnem prehodnem obdobju po uradnem obvestilu o sprejetju sklepa Komisije. V tem času bodo morali imetniki dovoljenj za promet z zdravili in proizvajalci uvesti potrebne spremembe postopkov proizvodnje učinkovin in razviti ustrezne analitske metode, hkrati pa zagotoviti ustrezno oskrbo trga s temi pomembnimi zdravili. Na podlagi dnevnih vnosov po načelih iz smernic ICH M7(R1) so bile z uporabo toksikoloških podatkov določene začasne meje, da bi v vmesnem času te nečistote zadrževali na sprejemljivi ravni. Te začasne meje temeljijo na največjem dnevnem odmerku, odobrenem v EU za vsakega od sartanov, zato se med seboj razlikujejo, kot je prikazano v spodnji preglednici:

Učinkovina	Največji dnevni odmerek (mg)	Meja za NDEA v ppm v učinkovini	Meja za NDMA v ppm v učinkovini
valsartan	320	0,082	0,300
losartan	150	0,177	0,640
olmesartan	40	0,663	2,400
irbesartan	300	0,088	0,320
kandesartan	32	0,820	3,000

Če se v določeni seriji učinkovine hkrati odkrijeta NDMA in NDEA, je treba zadevno serijo zavrniti, in sicer ob upoštevanju, da kombinirano onesnaženje pomeni kombinirano tveganje, ki je lahko večje od enega dodatnega primera raka na 100 000 posameznikov.

Ukrepi se sicer osredotočajo na NDMA in NDEA, vendar je treba načela, uporabljena v tem postopku v smislu toksikološke ocene, strategije nadzora in sprememb postopkov proizvodnje učinkovin, smiselno uporabiti tudi za druge nitrozamine.

Če se ugotovi prisotnost drugih nitrozaminov, je treba o tem takoj poročati pristojnim organom, skupaj s toksikološko oceno nečistote, klinično oceno pri izpostavljenih bolnikih, analizo osnovnih vzrokov in načrtom korektivnih ukrepov (npr. sprememb postopka proizvodnje).

Na splošno je z upoštevanjem razpoložljivih podatkov, ocenjenih v tem postopku, razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo sartan s tetrazolnim obročem, še naprej pozitivno ob upoštevanju zahtevanih pogojev.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo sartane s tetrazolnim obročem (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan);
- odbor CHMP je pregledal podatke o kakovosti v zvezi s postopki proizvodnje sartanov s tetrazolno skupino, analitske podatke, vključno z rezultati testov in razpoložljivimi metodami, ter razpoložljive toksikološke podatke za N-nitrozamine, prisotne v nekaterih od teh zdravil. Odbor CHMP je opravil tudi oceno tveganja za bolnike, predhodno izpostavljene NDMA in NDEA v sartanih, in po načelih iz smernic ICH M7(R1) izračunal ravni dnevnega vnosa, ki so povezane z dodatnim doživljenjskim tveganjem enega bolnika na 100 000;
- na podlagi analize morebitnih osnovnih vzrokov je odbor CHMP presodil, da morajo vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravili opraviti oceno tveganja postopkov proizvodnje, ki se uporabljajo za učinkovine v njihovih končnih zdravilih, in tako ovrednotiti tveganje za nastajanje N-nitrozaminov in onesnaženje z njimi;
- dveletno prehodno obdobje je sprejemljivo za spremembo postopkov proizvodnje, da se vzpostavijo sinteze, v katerih N-nitrozamini ne nastajajo, za uvedbo analitskih metod za strategijo nadzora ter za preprečitev pomanjkanja zdravil;
- v tem času je treba nečistoti NDMA in NDEA v učinkovini v sklopu prehodnega obdobja ohraniti v okviru mej, izračunanih na podlagi načel iz smernic ICH M7(R1) z validiranimi testi;
- po prehodnem obdobju je treba za NDMA in NDEA uvesti mejo največ 0,03 ppm, ki odraža najnižjo določljivo raven na podlagi zmogljivosti razpoložljivih analitskih metod;

- če se odkrije prisotnost drugih N-nitrozaminov, je treba o tem takoj poročati pristojnim organom, skupaj s toksikološko oceno nečistote, klinično oceno pri izpostavljenih bolnikih, analizo osnovnih vzrokov in načrtom korektivnih ukrepov;
- odbor CHMP ni mogel prepoznati metod za presejanje raka, ki bi bolnikom koristile, in sicer z upoštevanjem negotovosti tarčnih organov toksičnosti NDMA/NDEA pri človeku in tveganja ukrepov za spremljanje bolnikov, kot sta kolonoskopija in gastrokopija, ki lahko presegajo teoretično čezmerno tveganje za raka.

Mnenje odbora CHMP

Odbor CHMP je posledično menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan ali valsartan, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisani pogoji.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan ali valsartan.