

Prilog I.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U okviru procjene u postupku upućivanja za sartane s tetrazolnim prstenom provedenog prema članku 31., Odbor je preporučio da se uvjeti za sartane s tetrazolnim prstenom pregledaju tako da se u obzir uzmu preporuke iz članka 5. stavka 3. o nitrozaminima. Europska komisija poslala je 29. srpnja 2020. EMA-i pismo kojim se traži procjena utjecaja koji rezultat procjene o nitrozaminima u skladu s člankom 5. stavkom 3. donesene 25. lipnja 2020. ima na mišljenje CHMP-a od 31. siječnja 2019., koje se odnosi na znanstvenu procjenu i pregled u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za antagoniste receptora angiotenzina II (sartani) koji sadrže tetrazolnu skupinu (EMEA/H/A-31/1471).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Na temelju saznanja o prisutnosti nitrozamina u lijekovima koja su prikupljena od početka postupka upućivanja za sartane i uzimajući u obzir podatke procijenjene u okviru pregleda u skladu s člankom 5. stavkom 3., a osobito one koji se odnose na metodologiju izračuna graničnih vrijednosti u slučaju (poli)kontaminacije i na potencijalne osnovne uzroke, CHMP smatra da je ishod postupka upućivanja za sartane potrebno izmijeniti tako da se u obzir uzmu rezultati pregleda u skladu s člankom 5. stavkom 3. Smatrajući da je slučaj sa sartanima vrlo dobro ispitan te da je ustanovljeno da su glavni i često jedini osnovni uzrok procesi povezani s aktivnim farmaceutskim sastojcima (API), mišljenje je CHMP-a da nema nekog specifičnog aspekta zbog kojega bi za sartane s tetrazolnim prstenom bila potrebna opća iznimka.

U pregledu u skladu s člankom 5. stavkom 3. CHMP nije podržao pristup prema kojemu se nitrozamine kontrolira analitičkim metodama (tj. da se granična vrijednost aktivnog farmaceutskog sastojka određuje nekom tehničkom metodom) jer se time ne uzimaju u obzir toksikološki podaci, a granične vrijednosti mogu biti različite za različite nitrozamine, što bi nadalje moglo dovesti do različitih stvarnih izloženosti ovisno o dnevnoj dozi lijeka. Nitrozamine treba redovito kontrolirati i na razini gotovog lijeka jer se pojavilo nekoliko osnovnih uzroka koji su povezani s postupkom proizvodnje gotovih lijekova. Kontrolnu točku za nitrozamine treba odabrati tako da će ona jamčiti da je prisutnost onečišćenja manja od prihvatljive granične koncentracije u gotovom lijeku.

Stoga CHMP smatra da su preporuke prihvaćene u pregledu prema članku 5. stavku 3. relevantne i za sartane s tetrazolnim prstenom.

S obzirom na navedeno, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za antagoniste receptora angiotenzina II (sartane) koji sadrže tetrazolnu skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) povoljan ako se izmijene uvjeti davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako je opisano u prethodnom tekstu.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio pismo Europske komisije od 29. srpnja 2020. upućeno EMA-i
- CHMP je pregledao uvjete iz postupka u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za antagoniste receptora angiotenzina II (sartani) koji sadrže tetrazolnu skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) u okviru preporuka danih u pregledu prema članku 5. stavku 3. Uredbe (EK) br. 726/2004 za nitrozaminska onečišćenja u lijekovima za humanu uporabu.

- CHMP smatra da nema specifičnog aspekta zbog kojega bi za sartane s tetrazolnim prstenom bila potrebna neka opća iznimka i prihvatio je da se specifikacije za tvari NDMA i NDEA iz specifikacije djelatne tvari prebace u specifikaciju gotovog lijeka, s graničnim vrijednostima prema načelima Smjernica ICH M7(R1) za kohortu tvari koje u slučaju cjeloživotne izloženosti izazivaju zabrinutost.
- Osim toga, mogu se primijeniti i preporuke iz članka 5. stavka 3. o višestrukim nitrozaminskim onečišćenjima, neprovedenom testiranju i opciji da se preskoči testiranje.
- Općenito, procjena rizika za gotove lijekove koji sadrže sartane s tetrazolnim prstenom može slijediti vremenski raspored pregleda za lijekove koji sadrže kemijski proizvedene djelatne tvari, uzimajući u obzir napore potrebne kako bi se potpuno razjasnili svi potencijalni rizici i provelo testiranje za npr. druge nitrozamine. Međutim, rok za davanje procjene rizika za djelatnu tvar može biti dvije godine nakon inicijalne Odluke Komisije jer se može očekivati da su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet već napredovali u ispunjenju toga uvjeta.

Mišljenje CHMP-a

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika za antagoniste receptora angiotenzina II (sartane) koji sadrže tetrazolnu skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) i dalje povoljan, pod uvjetom da se izmijene prethodno navedeni uvjeti.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za davanje odobrenja za stavljanje u promet antagonista receptora angiotenzina II (sartani) koji sadrže tetrazolnu skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).