

Příloha I
Vědecké závěry

Vědecké závěry

V rámci hodnocení postupu přezkoumání podle článku 31 u sartanů s tetrazolovým kruhem doporučil výbor přezkoumat podmínky u sartanů s tetrazolovým kruhem s cílem zohlednit doporučení z čl. 5 odst. 3 týkající se nitrosaminů. Dne 29. července 2020 zaslala Evropská komise agentuře EMA dopis, v němž požádala o posouzení dopadu výsledku hodnocení podle čl. 5 odst. 3 na nitrosaminy přijatého dne 25. června 2020 o stanovisku výboru CHMP ze dne 31. ledna 2019 pro vědecké hodnocení a přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, pokud jde o antagonisty receptoru angiotenzinu II (sartany), které obsahují tetrazolovou skupinu (EMA/H/A-31/1471).

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Na základě poznatků získaných o přítomnosti nitrosaminů v léčivých přípravcích od předložení záležitosti k přezkoumání v souvislosti se sartany a s ohledem na údaje hodnocené v rámci přezkoumání podle čl. 5 odst. 3, zejména v souvislosti s metodikou výpočtu limitů v případě (poly)kontaminace a možných základních příčin, dospěl výbor CHMP k závěru, že výsledek předložení záležitosti k přezkoumání v souvislosti se sartany by měl být pozměněn tak, aby zohledňoval výsledek přezkoumání podle čl. 5 odst. 3. Poté, co vzal v úvahu, že záležitost sartanů je velmi dobře prostudována a že procesy API byly označeny za hlavní a často jedinou základní příčinu, je výbor CHMP toho názoru, že neexistuje žádný konkrétní aspekt, který by vyžadoval obecnou výjimku pro sartany s tetrazolovým kruhem.

V přezkoumání podle čl. 5 odst. 3 výbor CHMP nepodpořil přístup ke kontrole nitrosaminů na základě analytické schopnosti (tj. technického limitu používaného na úrovni farmakologicky účinné látky), jelikož nezohledňuje toxikologické údaje a limitní hodnoty se mohou u jednotlivých nitrosaminů lišit. Navíc by mohl vést k různým skutečným expozicím v závislosti na denní dávce léčivého přípravku. Nitrosaminy by rovněž měly být kontrolovány obvykle na úrovni konečného přípravku, jelikož se objevilo několik základních příčin, které souvisejí s výrobou konečného přípravku. Kontrolní bod pro nitrosaminy by měl být zvolen takovým způsobem, aby byla v konečném přípravku zajištěna přítomnost nečistot pod přijatelným limitem.

Výbor CHMP se tudíž domnívá, že doporučení přijatá v přezkoumání podle čl. 5 odst. 3 jsou rovněž relevantní pro sartany s tetrazolovým kruhem.

Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik antagonistů receptoru angiotenzinu II (sartanů) obsahujících tetrazolovou skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) je příznivý za předpokladu provedení výše uvedených změn podmínek registrace.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k těmto důvodům:

- Výbor CHMP zvážil dopis Evropské komise agentuře EMA ze dne 29. července 2020.
- Výbor CHMP přezkoumal podmínky z postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro antagonisty receptoru angiotenzinu II (sartany) obsahující tetrazolovou skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) v rámci doporučení z přezkoumání podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 ohledně nečistot nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích.

- Výbor CHMP usoudil, že neexistuje žádný konkrétní aspekt, který by vyžadoval obecnou výjimku pro sartany s tetrazolovým kruhem, a souhlasil s přesunem specifikací NDMA a NDEA z léčivé látky na konečný přípravek s limitem podle zásad ICH M7(R1) pro kohortu látek vzbuzujících obavy pro celoživotní expozici.
- Kromě toho jsou rovněž použitelná doporučení podle čl. 5 odst. 3 týkající se několikanásobné kontaminace nitrosaminy, opomenutí testování a možnosti vynechat testování.
- Posouzení rizik sartanů s tetrazolovým kruhem v konečných přípravných může obecně vycházet z časového harmonogramu výzvy k přezkoumání přípravků obsahujících chemicky vyráběné léčivé látky vzhledem k úsilí nutnému k úplnému objasnění jakýchkoli potenciálních rizik a k provedení testování, např. u jiných nitrosaminů. Lze nicméně zachovat lhůtu pro poskytnutí hodnocení rizik léčivé látky v trvání dvou let po prvním rozhodnutí Komise, jelikož lze očekávat, že držitelé rozhodnutí o registraci při plnění této podmínky již postoupili.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik antagonistů receptoru angiotensinu II (sartanů) obsahujících tetrazolovou skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan) zůstává i nadále příznivý za předpokladu, že budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v podmínkách registrace pro antagonisty receptoru angiotensinu II (sartany) obsahující tetrazolovou skupinu (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan).

Příloha II
Změny podmínek rozhodnutí o registraci

Podmínky pro rozhodnutí o registraci	Termín splnění
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní procesy léčivých látek používané pro jejich konečné přípravky přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a aby v případě potřeby byly změněny s cílem co nejvíce minimalizovat kontaminaci nitrosaminy v souladu s doporučeními přijatými Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 25. června 2020 v postupu podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 týkajícím se nečistot nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích (postup podle čl. 5 odst. 3).</p>	17. duben 2021
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní procesy konečného přípravku přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a aby v případě potřeby byly změněny s cílem co nejvíce minimalizovat kontaminaci nitrosaminy v souladu s doporučeními přijatými Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 25. června 2020 v postupu podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 týkajícím se nečistot nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích.</p>	26. září 2022
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě konečných přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.</p>	17. duben 2019 (poslední datum rozhodnutí Komise týkajících se předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 přijatých v roce 2019 ¹)
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>Pro konečný přípravek by měly být zavedeny limity pro NDMA (96 ng/den) a NDEA (26,5 ng/den). Limit je třeba vypočítat vydělením příslušného limitu (ng) maximální denní dávkou (mg) daného přípravku uvedenou v souhrnu údajů o přípravku.</p> <p>Tento limit je obvykle nutné zahrnout do specifikace konečného přípravku.</p> <p>Opomenutí ve specifikaci je opodstatněné pouze tehdy, pokud lze prokázat, že hladiny příslušných N-nitrosaminů činí konzistentně maximálně 10 % výše definovaného limitu a že je identifikována hlavní příčina, která je správně pochopena.</p> <p>Vynechání testování je opodstatněné pouze tehdy, pokud lze prokázat, že hladiny příslušných N-nitrosaminů činí konzistentně maximálně 30 % výše definovaných limitů a že je identifikována hlavní příčina, která je správně pochopena.</p> <p>V souladu s doporučeními přijatými ohledně nečistot N-nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích (postup podle čl. 5 odst. 3), kde byla</p>	30. června 2021

¹ Prováděcí rozhodnutí Komise C(2019)3157 (final) ze dne 17.4.2019 týkající se, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, registrace humánního léčivého přípravku „Amlodipin/Valsartan Mylan - Amlodipin/Valsartan“ udělené rozhodnutím C(2016)1906(final).

<p>v témže konečném přípravku zjištěna souběžná přítomnost N-nitrosaminů, musí být zajištěno, aby kumulativní riziko těchto N-nitrosaminů nepřevyšovalo riziko vzniku nádorového onemocnění během života (celoživotní expozice) 1:100 000. Rovněž může být použit alternativní přístup, kdy souhrn těchto dvou N-nitrosaminů nepřekračuje limit pro zjištěný nejúčinnější N-nitrosamin (NDEA). Přístup vybraný pro konkrétní případ musí být držitelem rozhodnutí o registraci řádně odůvodněn.</p>	
---	--

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla odpovídajícím způsobem aktualizována kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.