

Příloha I
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčivé přípravky obsahující sartany jsou důležitou možností léčby závažných nebo potenciálně závažných onemocnění, jako je hypertenze nebo některá onemocnění srdce či ledvin. O účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících sartany jako takových není v případě těchto indikací pochyb a nejsou v tomto přezkoumání zpochybňovány. Toto přezkoumání se týká zejména skutečnosti, že byla zjištěna kontaminace sartanů N-nitrosaminy (zejména NDMA nebo NDEA), z toho vyplývajícího dlouhodobého rizika pro pacienty a opatření k co největší minimalizaci uvedené kontaminace.

Nitrosaminy jsou z chemického hlediska jednoduché molekuly, které mohou vznikat při farmaceutickém výrobním postupu, kdykoli jsou přítomny sekundární (či terciární) aminy a dusitany, zpravidla v kyselém prostředí. To jsou souvislosti tohoto postupu přezkoumání. Je však třeba poznamenat, že nitrosaminy mohou vznikat také v mnoha jiných situacích včetně biologických procesů.

NDMA a NDEA patří mezi nejsilnější známé mutagenní karcinogeny. Jakmile byl problém kontaminace nitrosaminy zjištěn, přijaly příslušné orgány v celé EU okamžitá předběžná opatření, např. stažení dotčených šarží z lékáren. Zpočátku to bylo nutné pouze v případě léčivých přípravků s obsahem valsartanu od několika výrobců, později se však jednalo o některé další sartany s tetrazolovou kruhovou strukturou.

Posouzení nadměrného rizika nádorového onemocnění

Dopad NDMA a NDEA na lidské zdraví se v současnosti vyvozuje pouze ze studií na zvířatech. Mechanismy poškození DNA, které byly při těchto studiích pozorovány, jsou ovšem relevantní i u lidí a údaje z pokusů na lidských buňkách prováděných *in vitro* se významně neliší od údajů z pokusů na buňkách zvířat, je tedy prozíravé předpokládat, že účinky pozorované u zvířat se mohou po expozici dostatečně velkým množstvím nitrosaminů vyskytnout také u lidí.

Kromě NDMA a NDEA byly v několika léčivých přípravcích s obsahem sartanů zjištěny i jiné N-nitrosaminy. Má se za to, že rizika vyplývající z vícenásobné expozice se u pacientů sčítají, neboť mutagenní karcinogeny jsou v současné době považovány za toxiny se sumací účinku.

Pokyny ICH M7 (R1) stanoví zásady pro určení mezních hodnot pro mutagenní / DNA ovlivňující nečistoty. Přijatelná dávka se určí na základě odvození z karcinogenního rizika z údajů o kancerogenitě u hlodavců, a to jako dávka, která způsobí nádorové onemocnění u jednoho jedince ze 100 000, kteří byli dané nečistotě celoživotně vystaveni. Tyto pokyny řadí N-nitrosaminy do skupiny sloučenin vzbuzujících obavy. Výskyt N-nitrosaminových nečistot v léčivých látkách, jako jsou sartany, jež jsou určeny k dlouhodobému užívání, by proto měl být snížen na minimum.

Není možné provést úplné posouzení rizik u pacientů, kteří byli v minulosti vystaveni nečistotám NDMA nebo NDEA v sartanech, zejména v látce valsartan, u níž byla zjištěna nejvyšší kontaminace nitrosaminy, neboť skutečný rozsah expozice pacientů není znám. Pro posouzení rizika u jednotlivců by byly zapotřebí údaje o konkrétních léčivých přípravcích a jejich šaržích, které každý jednotlivý pacient užíval. Posouzení rizik proto vychází z potenciálně nejhoršího scénáře, jímž by byla částečně kombinovaná expozice nejvyšším hlášeným hodnotám NDEA po dobu čtyř let (2011–2015) a NDMA po dobu šesti let (2012–2018) ze sartanů, která by na základě odvození z výsledků studií na potkanech podle pokynů ICH M7 (R1) vedla k teoretickému kumulativnímu nadměrnému riziku vzniku nádorového onemocnění 29,5 : 100 000, resp. 1 : 3 390 (0,029 %). Vzhledem k tomu, že celoživotní riziko vzniku nádorového onemocnění u evropské populace je přibližně 50 %, považuje se toto další riziko za velmi nízké.

Úvahy o sledování exponovaných pacientů

Výše uvedené velmi malé teoretické riziko je třeba porovnat s riziky možných opatření ke sledování pacientů, např. koloskopie nebo gastrokopie, které by mohly teoretické nadměrné riziko nádorového onemocnění převyšovat. Například nedávný přezkum odhadl riziko perforace v případě screeningové koloskopie na 4 z 10 000 případů (interval spolehlivosti 95 %, 2–5) a riziko rozsáhlého krvácení na 8 z 10 000 případů (interval spolehlivosti 95 %, 5–14). Dalšími zjištěnými významnými faktory, jež jsou spojeny jak s gastrointestinálními, tak jinými komplikacemi, jsou pokročilý věk, komorbidita a užívání antikoagancií. Kromě toho stále není dostatečně objasněno, na které orgány mají NDMA a NDEA u lidí toxické účinky.

Z těchto důvodů nemohl výbor CHMP identifikovat metody screeningu nádorových onemocnění, které by pro pacienty byly prospěšné.

Opatření k zmírnění rizika

V příslušných případech byla přijata vhodná regulační opatření (např. karanténa nebo stažení šarží).

Aby se v budoucnu minimalizovalo riziko opakování podobné kontaminace, je potřeba přijmout další opatření.

Výbor CHMP na základě všech dostupných údajů požaduje:

1. povinné posuzování rizik výrobních postupů léčivých látek s cílem vyhodnotit teoretické riziko vzniku N-nitrosaminů a kontaminace jimi;
2. v případě potřeby změnu výrobních postupů s cílem snížit kontaminaci na minimum;
3. zavedení kontrolní strategie pro odhalování a omezení N-nitrosaminových nečistot v léčivých látkách (příp. v odůvodněných případech v jejich složkách).

Konkrétně výbor CHMP usoudil, že mezní hodnoty NDMA a NDEA by měly být tak nízké, jak je to technicky možné. V tomto ohledu by bylo podle dostupných údajů o analytických metodách možné u NDMA a NDEA dosáhnout mezní hodnoty kvantifikace 0,03 ppm. Tato mezní hodnota je považována za dostatečně spolehlivý práh pro léčivé látky, jehož lze technicky dosáhnout. Oproti hodnotám denní dávky, které byly vypočteny na základě pokynů ICH M7 (R1) za pomoci neklinické toxikologie, je možné dosáhnout přidaných bezpečnostních faktorů v rozmezí 2,73–27,3 pro NDMA a 10,0–100 pro NDEA tak, že se 0,03 ppm určí jako společná technická cílová mezní hodnota pro NDEA a NDMA u léčivých látek obsahujících tetrazolové sartany. Daný přístup má za cíl udržet množství N-nitrosaminových nečistot co nejnižší, bez ohledu na typ sartanu nebo na dávku.

Limit 0,03 ppm pro NDPA a NDEA bude vymahatelný po uplynutí dvouletého přechodného období od oznámení rozhodnutí Komise. Během tohoto období mají držitelé rozhodnutí o registraci a výrobci povinnost zavést příslušné změny výrobních postupů léčivých látek a vypracovat vhodné analytické metody a zároveň zajistit dostatečné zásobování trhu těmito nezbytnými léčivými přípravky. Podle zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) se na základě toxikologických údajů stanoví prozatímní mezní hodnoty s cílem udržovat v přechodném období tyto nečistoty na přijatelné úrovni. Tyto prozatímní mezní hodnoty vycházejí z maximální denní dávky povolené v EU pro jednotlivé typy sartanů, a proto jsou mezi nimi rozdíly, viz tabulka:

Léčivá látka	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce
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

Pokud by byl v jedné šarži léčivé látky zjištěn současný výskyt NDMA i NDEA, měla by být daná šarže zamítnuta, neboť kombinovaná kontaminace by vedla ke kombinovanému riziku, které může být vyšší než zvýšení výskytu nádorového onemocnění o jeden případ ze 100 000.

Ačkoli se tato opatření soustředí na NDMA a NDEA, měly by být zásady použité v rámci tohoto postupu, pokud jde o toxikologické posouzení, kontrolní strategii a změny výrobních postupů léčivých látek, obdobně použity i v případě ostatních nitrosaminů.

Pokud by byl zjištěn výskyt jiných nitrosaminů, měly by být příslušné orgány o této skutečnosti neprodleně informovány spolu s toxikologickým posouzením nečistoty, klinickým posouzením exponovaných pacientů, analýzou hlavních příčin a plánem nápravných opatření (např. změn výrobního postupu).

S ohledem na dostupné údaje posuzované v rámci tohoto postupu zůstává poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících sartany s tetrazolovou kruhovou strukturou celkově příznivý za předpokladu, že budou splněny stanovené podmínky.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravky obsahující sartany s tetrazolovou strukturou (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- Výbor CHMP přezkoumal údaje o kvalitě výrobních postupů sartanů s tetrazolovou strukturou, analytické údaje včetně výsledků testů a dostupných metod a toxikologické údaje dostupné pro N-nitrosaminy, jejichž výskyt byl v některých z těchto přípravků zjištěn. Výbor CHMP rovněž provedl posouzení rizik u pacientů, kteří byli dříve vystaveni NDMA a NDEA v sartanech, a na základě zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) pomocí výpočtu stanovil hodnoty denních dávek, které jsou spojeny s přidaným celoživotním rizikem výskytu nádorového onemocnění u jednoho ze 100 000 pacientů.
- Na základě analýzy potenciálních hlavních příčin dospěl výbor CHMP k závěru, že všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli provést posouzení rizik výrobních postupů léčivých látek použitých v jejich konečných přípravcích s cílem vyhodnotit riziko vzniku N-nitrosaminů a kontaminace jimi.
- Dvouleté přechodné období se jeví jako přijatelné k tomu, aby byly přijaty změny výrobních postupů za účelem dosažení syntézy, při níž nedochází ke vzniku N-nitrosaminů, aby byly schváleny analytické metody pro kontrolní strategii a aby nedošlo k nedostatku léčivých přípravků.

- Během tohoto období by měl být přechodně udržován výskyt nečistot NDMA a NDEA v léčivých látkách na hodnotách, které byly vypočteny na základě zásad uvedených v pokynech ICH M7 (R1) s použitím ověřených chemických analýz.
- Po uplynutí přechodného období by měla být pro NDMA a NDEA zavedena maximální mezní hodnota 0,03 ppm, která odráží nejnižší kvantifikovatelnou hodnotu vycházející z možností dostupných analytických metod.
- V případě, že bude zjištěn výskyt jiných N-nitrosaminů, měly by být o této skutečnosti neprodleně informovány příslušné orgány spolu s toxikologickým posouzením nečistoty, klinickým hodnocením exponovaných pacientů, analýzou hlavních příčin a plánem nápravných opatření.
- S ohledem na nejistotu ohledně toho, na které orgány mají NDMA/NDEA u lidí toxické účinky, a s ohledem na rizika spojená s opatřeními ke sledování pacientů, např. kolonoskopií nebo gastrokopií, jež mohou přesahovat teoretické nadměrné riziko vzniku nádorového onemocnění, nemohl výbor CHMP určit metody screeningu nádorových onemocnění, které by pro pacienty byly prospěšné.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících 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 léčivé přípravky obsahující kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan.

Příloha II

Podmínky registrace (registrací)

Podmínky pro rozhodnutí o registraci	Termín splnění																																				
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní postupy léčivých látek, které jsou používány pro výrobu léčivých přípravků, přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a v případě potřeby změněny za účelem snížení kontaminace nitrosaminy na minimum.</p>	<p>Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise</p>																																				
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě léčivých přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.</p>	<p>V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise</p>																																				
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci pro danou léčivou látku zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>1) Pro přechodné dvouleté období by měly být zavedeny tyto mezní hodnoty pro NDMA a NDEA:</p> <table border="1" data-bbox="165 779 1174 1115"> <thead> <tr> <th>Léčivá látka*</th> <th>Maximální denní dávka (v mg)</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ng/den</th> <th>NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tyto mezní hodnoty se nevztahují na šarže, u nichž byl zjištěn současný výskyt více než jednoho z uvedených N-nitrosaminů; takové šarže by měly být zamítnuty.</p> <p>2) Po uplynutí dvouletého přechodného období by měla být zavedena maximální mezní hodnota pro NDMA a NDEA 0,03 ppm.</p>	Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>V okamžiku přijetí rozhodnutí Komise</p> <p>Do dvou měsíců od rozhodnutí Komise</p>
Léčivá látka*	Maximální denní dávka (v mg)	NDEA Mezní hodnota v ng/den	NDEA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce	NDMA Mezní hodnota v ng/den	NDMA Mezní hodnota v ppm v léčivé látce																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																