

Anexo I
Conclusões científicas

Conclusões científicas

No quadro da avaliação do procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º para os sartans com um anel tetrazole, o Comité recomendou que as condições para os sartans com um anel tetrazole deviam ser revistas para ter em consideração as recomendações do artigo 5.º, n.º 3, sobre as nitrosaminas. Em 29 de julho de 2020, a CE enviou uma carta à EMA a solicitar a avaliação do impacto do resultado da avaliação nos termos do artigo 5.º, n.º 3, sobre as nitrosaminas, adotada em 25 de junho de 2020, sobre o parecer do CHMP, de 31 de janeiro de 2019, relativo à avaliação e revisão científica nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (EMEA/H/A-31/1471).

Resumo da avaliação científica

Com base nos conhecimentos adquiridos sobre a presença de nitrosaminas em medicamentos desde o procedimento de consulta para os sartans e tendo em conta os dados avaliados no âmbito da revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, em particular relacionados com a metodologia para calcular os limites em caso de (poli)contaminação e potenciais causas principais, o CHMP considerou que o resultado do procedimento de consulta para os sartans deveria ser alterado para ter em consideração o resultado da revisão do artigo 5.º, n.º 3. Tendo considerado que o caso dos sartans está muito bem estudado e que os processos dos PA foram identificados como a causa principal e, muitas vezes, a única raiz do problema, o CHMP é da opinião que não existe um aspeto específico que justifique uma exceção geral para os sartans com um anel tetrazole.

Na revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, o CHMP não apoiou a abordagem de controlo das nitrosaminas com base na capacidade analítica (ou seja, limite técnico aplicado a nível do princípio ativo farmacêutico), uma vez que esta abordagem não tem em consideração os dados toxicológicos, e os limites podem ser diferentes para diferentes nitrosaminas, podendo, além disso, conduzir a diferentes exposições reais, dependendo da dose diária do medicamento. As nitrosaminas devem também ser controladas geralmente ao nível do produto acabado, uma vez que surgiram várias causas principais relacionadas com o fabrico do produto acabado. O ponto de controlo das nitrosaminas deve ser selecionado de modo a que garanta a presença da impureza abaixo do limite aceitável no produto acabado.

Por conseguinte, o CHMP considera que as recomendações adotadas na revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, também são relevantes para os sartans com um anel tetrazole.

Tendo em conta o que precede, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) é favorável, sob reserva das alterações às condições das autorizações de introdução no mercado descritas anteriormente.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O CHMP teve em consideração a carta que CE enviou EMA em 29 de julho de 2020.
- O CHMP reviu as condições do procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) no âmbito das recomendações da revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3 do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre as impurezas de nitrosaminas em medicamentos humanos.

- O CHMP considerou que não existe um aspeto específico que justifique uma exceção geral para os sartans com um anel tetrazole, e concordou em transferir as especificações da NDMA e da NDEA da substância ativa para o produto acabado, com um limite de acordo com os princípios na norma ICH M7(R1) para a coorte de substâncias que suscitam preocupação por exposição ao longo da vida.
- Além disso, são igualmente aplicáveis as recomendações do artigo 5.º, n.º 3, sobre contaminações múltiplas por nitrosaminas, omissão de testes e a opção de *skip testing*.
- Em geral, a avaliação do risco para os sartans em produtos acabados sartans com um anel tetrazole pode seguir os calendários do pedido de revisão para produtos que contenham substâncias ativas fabricadas quimicamente, considerando o esforço necessário para elucidar completamente quaisquer riscos potenciais e realizar testes, por ex., para outras nitrosaminas. A data-limite para a apresentação da avaliação do risco da substância ativa pode, no entanto, ser mantida em dois anos após a decisão inicial da Comissão, uma vez que se pode esperar que os titulares das AIM já tenham progredido no cumprimento desta condição.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) permanece favorável, sob reserva das alterações às condições descritas acima.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan)

Anexo II
Alterações às condições relativas à(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Condições para a AIM	Data-limite
O titular da AIM deve garantir que os processos de fabrico das substâncias ativas utilizadas para os seus produtos acabados são revistos relativamente ao potencial risco de formação de N-nitrosaminas e alterados, conforme necessário, para minimizar tanto quanto possível a contaminação por nitrosaminas, em conformidade com as recomendações adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano em 25 de junho de 2020 no procedimento em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre as impurezas de nitrosaminas em medicamentos humanos (procedimento do artigo 5.º, n.º 3).	17 de abril de 2021
O titular da AIM deve garantir que os processos de fabrico do produto acabado são revistos relativamente ao potencial risco de formação de N-nitrosaminas e alterados, conforme necessário, para minimizar tanto quanto possível a contaminação por nitrosaminas, em conformidade com as recomendações adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano em 25 de junho de 2020 no procedimento em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre as impurezas de nitrosaminas em medicamentos humanos.	26 de setembro de 2022
Para todas as N-nitrosaminas, o titular da AIM deve garantir que existe uma estratégia de controlo para os lotes das substâncias ativas utilizadas para os seus produtos acabados.	17 de abril de 2019 (última data das decisões da Comissão relacionadas com o procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º adotado em 2019 ¹)
Para a N-nitrosodimetilamina (NDMA) e a N-nitrosodietilamina (NDEA), o titular da AIM deve introduzir as seguintes especificações: Devem ser implementados limites para a NDMA (96 ng/dia) e a NDEA (26,5 ng/dia) para o produto acabado. O limite deve ser calculado dividindo o respetivo limite (ng) pela dose diária máxima (mg) de um determinado medicamento, tal como refletido no RCM. O limite terá geralmente de ser incluído na especificação do produto acabado. A omissão da especificação justifica-se apenas se for possível demonstrar que os níveis das respetivas N-nitrosaminas são consistentemente $\leq 10\%$ do limite acima definido e que a causa principal é identificada e bem compreendida. O <i>skip testing</i> justifica-se apenas se for possível demonstrar que os níveis das respetivas N-nitrosaminas são consistentemente $\leq 30\%$ dos limites acima definidos e que a causa principal é identificada e bem compreendida. Em conformidade com as recomendações adotadas sobre as impurezas de N-nitrosaminas em medicamentos humanos (procedimento do artigo 5.º, n.º 3), sempre que a presença conjunta das N-nitrosaminas acima referidas tenha	30 de junho de 2021

¹ Decisão de Execução C(2019)3157 (final) da Comissão, de 17.4.2019, relativa à autorização de introdução no mercado concedida pela Decisão C(2016)1906(final) do medicamento para uso humano «Amlodipina/Valsartan Mylan - Amlodipina/Valsartan» ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho

se for identificada no mesmo produto acabado, é necessário garantir que o risco cumulativo destas N-nitrosaminas não excede um risco de cancro ao longo do tempo de vida (exposição ao longo da vida) de 1:100 000. Pode também ser utilizada uma abordagem alternativa quando a soma destas duas N-nitrosaminas não exceder o limite da N-nitrosamina mais potente identificada (NDEA). A abordagem escolhida para um caso específico deve ser devidamente justificada pelo titular da AIM.	
---	--

O titular da AIM deve garantir que a estratégia de controlo para todas as N-nitrosaminas é atualizada em conformidade.