

Anexo I

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Os medicamentos que contêm sartans são opções de tratamento importantes para doenças graves ou potencialmente graves, tais como a hipertensão arterial ou determinadas doenças cardíacas ou renais. A eficácia e a segurança dos medicamentos que contêm sartans nestas indicações estão, *per se*, bem estabelecidas e não são questionadas neste procedimento de consulta. A questão-chave deste procedimento de consulta diz respeito à deteção de contaminações por *N*-nitrosamina (esp. NDMA e/ou NDEA) em sartans, ao potencial risco a longo prazo para os doentes e às medidas para minimizar, tanto quanto possível, estas contaminações.

As nitrosaminas são moléculas quimicamente simples e podem formar-se durante as fases do fabrico farmacêutico sempre que exista a presença de amins e nitritos secundários (ou terciários), normalmente em condições ácidas. Este é o contexto do procedimento de consulta atual. No entanto, é necessário ter em conta que as nitrosaminas podem igualmente formar-se em muitas outras situações, incluindo em processos biológicos.

A NDMA e a NDEA são dois dos agentes cancerígenos mutagénicos mais potentes conhecidos. Assim que o problema da contaminação por nitrosamina se tornou conhecido, as autoridades competentes de toda a UE tomaram medidas de precaução imediatas, tais como a recolha dos lotes afetados das farmácias. Inicialmente, tal foi apenas necessário para princípios ativos (PA) contendo valsartan de alguns fabricantes, mas, mais tarde, também para outros sartans com um anel tetrazole.

Avaliação do risco excessivo de cancro

O impacto da NDMA e da NDEA na saúde humana é atualmente extrapolado apenas a partir de estudos em animais. No entanto, uma vez que os mecanismos dos danos no ADN documentados nestes estudos também são relevantes para o ser humano e os dados *in vitro* nas células humanas não são significativamente diferentes dos dados das células animais, é prudente assumir que os efeitos observados em animais também podem ocorrer no ser humano após a exposição a quantidades suficientemente elevadas destas nitrosaminas.

Além da NDMA e da NDEA, foram detetadas outras *N*-nitrosaminas em alguns medicamentos que contêm sartans. Considera-se que os riscos resultantes de exposições múltiplas se acumulam nos doentes, uma vez que os agentes cancerígenos mutagénicos são atualmente considerados toxinas somatórias.

A norma ICH M7(R1) estabelece os princípios para a determinação de limites para impurezas mutagénicas/reativas com o ADN. A determinação de uma ingestão aceitável (IA) baseia-se na extrapolação do risco carcinogénico a partir dos dados de carcinogenicidade em roedores, uma vez que a dose resulta num caso de cancro entre 100 000 indivíduos expostos à impureza durante o tempo de vida. Nesta norma, as *N*-nitrosaminas pertencem a uma «coorte de compostos que suscitam preocupação». Por estas razões, as impurezas de *N*-nitrosamina em fármacos, como os sartans destinados a utilização prolongada, devem ser reduzidas tanto quanto possível.

Não é possível realizar uma avaliação completa dos riscos nos doentes anteriormente expostos a impurezas de NDMA e/ou NDEA em sartans, especialmente no valsartan (que se verificou conter a maior contaminação por nitrosamina), uma vez que a extensão real da exposição dos doentes é desconhecida. Para uma avaliação individual dos riscos, seriam necessários dados sobre os medicamentos e os lotes exatos utilizados por cada doente individual. Assim, a avaliação dos riscos baseia-se num potencial «pior cenário», que seria uma exposição parcialmente combinada aos níveis mais elevados de NDEA durante 4 anos (2011 – 2015) e de NDMA durante 6 anos (2012 – 2018) comunicada relativamente a um sartan, resultando num risco cumulativo excessivo teórico de cancro de 29,5:100 000 ou 1:3390 (0,029 %) quando extrapolado dos estudos disponíveis em ratos, de

acordo com a norma ICH M7(R1). Em comparação com o risco de cancro na população europeia de aproximadamente 50 %, este risco adicional é considerado muito baixo.

Considerações sobre a monitorização dos doentes expostos

O risco teórico muito reduzido acima mencionado tem de ser ponderado face aos riscos de potenciais medidas de monitorização dos doentes, tais como a colonoscopia ou a gastroscopia, que podem exceder o risco excessivo teórico de cancro. Por exemplo, uma revisão recente estimou riscos de perfuração de 4 por 10 000 (intervalo de confiança de 95 %, 2-5) e de hemorragia major de 8 por 10 000 (intervalo de confiança de 95 %, 5-14) com a colonoscopia de rastreio. Além disso, verificou-se que o envelhecimento, as comorbilidades e a utilização de anticoagulantes estão fortemente associados a complicações gastrointestinais e não gastrointestinais. Além disso, o(s) órgão(s)-alvo de toxicidade por NDMA/NDEA em seres humanos ainda não é(são) suficientemente claro(s).

Por estas razões, o CHMP não conseguiu identificar métodos de rastreio do cancro dos quais os doentes pudessem beneficiar.

Medidas de mitigação do risco

Foram tomadas, quando relevantes, medidas regulamentares adequadas (tais como quarentena ou retirada de lotes).

São necessárias medidas adicionais para minimizar prospectivamente a recorrência de tal contaminação.

Com base em todos os dados disponíveis, o CHMP solicita o seguinte:

1. Realização de avaliações obrigatórias dos riscos nos processos de fabrico das substâncias ativas, a fim de avaliar o risco teórico de formação e contaminação por *N*-nitrosamina
2. Modificação dos processos de fabrico, se necessário, para minimizar a contaminação tanto quanto possível.
3. Implementação uma estratégia de controlo para a deteção e o controlo de impurezas de *N*-nitrosamina no PA (ou intermédio, se tal se justificar).

Especificamente, o CHMP considerou que os limites de NDMA e NDEA deviam ser tão baixos quanto tecnicamente possível. A este respeito, seria possível atingir um limite de quantificação de 0,03 ppm para a NDMA e a NDEA, de acordo com os dados disponíveis nos métodos analíticos. Este limite é considerado um limiar suficientemente robusto para os PA, que pode ser tecnicamente atingido. Em comparação com os níveis de ingestão diária calculados com base na norma ICH M7(R1) utilizando toxicologia não clínica, é possível gerar fatores de segurança adicionais que variam entre 2,73 – 27,3 para a NDMA e 10,0 – 100 para a NDEA, definindo o valor de 0,03 ppm como o limite técnico comum alvo para NDEA e NDMA nos PA dos sartans tetrazóis. O conceito subjacente à abordagem proposta consiste em manter a quantidade de impurezas de *N*-nitrosamina o mais baixa possível, independentemente do tipo de sartan ou dose.

O limite de 0,03 ppm para a NDMA e a NDEA será aplicável após um período transitório de 2 anos a contar da data de notificação da decisão da Comissão. Durante este período, os titulares das AIM e os fabricantes são convidados a introduzir alterações relevantes nos processos de fabrico das substâncias ativas, bem como a desenvolver métodos analíticos adequados, assegurando simultaneamente um abastecimento adequado ao mercado destes medicamentos essenciais. É estabelecido um limite provisório com base nas doses diárias de acordo com os princípios definidos na norma ICH M7(R1)

utilizando dados de toxicologia, a fim de controlar, entretanto, estas impurezas a um nível aceitável. Estes limites provisórios baseiam-se na dose diária máxima autorizada na UE para cada um dos sartans e, por conseguinte, variam entre si, tal como indicado na tabela seguinte:

Substância ativa	Dose diária máxima (mg)	NDEA Limite em ppm no PA	NDMA Limite em ppm no PA
Valsartan	320	0,082	0,300
Losartan	150	0,177	0,640
Olmesartan	40	0,663	2,400
Irbesartan	300	0,088	0,320
Candesartan	32	0,820	3,000

Caso a NDMA e a NDEA sejam detetadas simultaneamente num lote do PA, esta deteção deve levar à rejeição do respetivo lote, considerando que uma contaminação combinada se traduziria num risco combinado, que pode ser superior a um caso adicional de cancro em 100 000 indivíduos.

Embora as medidas se centrem na NDMA e na NDEA, os princípios utilizados neste procedimento em termos de avaliação toxicológica, estratégia de controlo e alterações dos processos de fabrico das substâncias ativas devem ser aplicados por analogia a outras nitrosaminas.

Em caso de identificação de outras nitrosaminas, este facto deve ser imediatamente comunicado às autoridades competentes, juntamente com uma avaliação toxicológica da impureza, uma avaliação clínica dos doentes expostos, uma análise da causa principal e um plano de medidas corretivas (por exemplo, alterações do processo de fabrico).

No geral, tendo em conta os dados disponíveis avaliados neste procedimento, a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm um sartan com um anel tetrazole permanece positiva, sob reserva das condições impostas.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O CHMP considerou o procedimento nos termos no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos que contêm sartans com um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- O CHMP analisou os dados relativos à qualidade dos processos de fabrico de sartans com um grupo tetrazole, dados analíticos que incluem resultados de ensaios e os métodos disponíveis, assim como os dados de toxicologia disponíveis para as N-nitrosaminas encontradas em alguns destes medicamentos. O CHMP realizou igualmente uma avaliação dos riscos para os doentes anteriormente expostos à NDMA e à NDEA nos sartans e calculou os níveis de ingestão diária com base nos princípios da norma ICH M7(R1) que estão associados a um risco adicional durante o tempo de vida de 1 em 100 000 doentes.
- Com base na análise das possíveis causas principais, o CHMP considerou que todos os titulares das AIM deveriam realizar uma avaliação dos riscos dos processos de fabrico utilizados para os PA nos seus produtos acabados, a fim de avaliar o risco de formação e contaminação por N-nitrosamina.
- O período de transição de dois anos é considerado aceitável para alterar os processos de produção de modo a alcançar sínteses nas quais não se formem N-nitrosaminas, para adotar métodos analíticos para a estratégia de controlo e para evitar a escassez de produtos.

- Durante este período, as impurezas de NDMA e NDEA no PA devem ser controladas durante um período de transição, com limites calculados com base nos princípios da norma ICH M7(R1), utilizando ensaios validados.
- Após o período de transição, deve ser implementado um limite máximo de 0,03 ppm para a NDMA e a NDEA, que reflete o nível quantificável mais baixo com base na capacidade dos métodos analíticos disponíveis.
- Em caso de deteção de outras N-nitrosaminas, este facto deve ser imediatamente comunicado às autoridades competentes, juntamente com uma avaliação toxicológica da impureza, uma avaliação clínica dos doentes expostos, uma análise da causa principal e um plano de medidas corretivas.
- O CHMP não conseguiu identificar métodos de rastreio do cancro dos quais os doentes pudessem beneficiar, tendo em conta a incerteza do(s) órgão(s)-alvo da toxicidade por NDMA/NDEA no ser humano e os riscos das medidas de monitorização dos doentes, tais como a colonoscopia ou a gastroscopia, que podem exceder o risco excessivo teórico de cancro.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan permanece favorável, sob reserva das condições descritas acima.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan.

Anexo II

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições para a AIM	Data-limite																																				
<p>O titular da AIM deve garantir que os processos de fabrico das substâncias ativas utilizadas nos seus medicamentos são revistos quanto ao potencial risco de formação de N-nitrosaminas e alterados, conforme necessário, para minimizar, tanto quanto possível, a contaminação por nitrosamina.</p>	<p>No prazo de 2 anos após a decisão da Comissão</p>																																				
<p>Para todas as N-nitrosaminas, o titular da AIM deve garantir que existe uma estratégia de controlo nos lotes das substâncias ativas utilizadas para os seus medicamentos.</p>	<p>No momento da decisão da Comissão</p>																																				
<p>Para a N-nitrosodimetilamina (NDMA) e a N-nitrosodietilamina (NDEA), o titular da AIM deve introduzir as seguintes especificações para a substância ativa:</p> <p>1) Os limites para a NDMA e a NDEA indicados abaixo devem ser implementados durante um período transitório de 2 anos:</p> <table border="1" data-bbox="167 705 1173 985"> <thead> <tr> <th>Substância ativa*</th> <th>Dose diária máxima (mg)</th> <th>NDEA Limite em ng/dia</th> <th>NDEA Limite em ppm no PA</th> <th>NDMA Limite em ng/dia</th> <th>NDMA Limite em ppm no PA</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>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Estes limites não se aplicam aos lotes em que se tenha identificado simultaneamente mais do que uma das N-nitrosaminas acima indicadas; esses lotes devem ser rejeitados.</p> <p>2) Após o período transitório de 2 anos, deve ser implementado um limite máximo de 0,03 ppm para a NDMA e a NDEA.</p>	Substância ativa*	Dose diária máxima (mg)	NDEA Limite em ng/dia	NDEA Limite em ppm no PA	NDMA Limite em ng/dia	NDMA Limite em ppm no PA	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	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>No momento da decisão da Comissão</p> <p>No prazo de 2 anos após a decisão da Comissão</p>
Substância ativa*	Dose diária máxima (mg)	NDEA Limite em ng/dia	NDEA Limite em ppm no PA	NDMA Limite em ng/dia	NDMA Limite em ppm no PA																																
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																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																