

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

През юли 2019 г. данните от частна лаборатория в Съединените щати (САЩ) показват, че ранитидин може да генерира N-нитрозодиметиламин (NDMA) като продукт на разпадане. През август 2019 г. предварителните резултати при случаен подбор и тестване от официални лаборатории за контрол на лекарствата (OMCL) на партиди от активната фармацевтична съставка (API) ранитидин и готови продукти, налични в ЕС, показаха нива на NDMA в диапазон, който буди притеснение съгласно принципите на ICH-M7. В допълнение са проведени *in vitro* проучвания с различни рН разтвори на ранитидин със и без нитрит, за да се оцени дали сходни рН среди, подобни на *in vivo* условията, ще доведат до образуването на NDMA. Въпреки че използваните нива на нитрити са били далеч над тези, които обикновено са налични в човешкия стомах, резултатите изглежда показват, че NDMA може да се образува от ранитидин при киселинно рН в присъствието на нитрит. Въз основа на аналитичните резултати, налични в началото на процедурата по сезиране, изглежда, че NDMA може да се образува и от ранитидин по време на определени аналитични процедури, особено тези, които използват високи температури.

Като цяло се счита, че е възможно NDMA да се образува при определени условия, когато диметиламин (DMA), освободен от ранитидин, е изложен на източник на нитрит (например натриев нитрит).

Европейската комисия счита за необходимо да оцени колко значими са тези данни, потенциалните първопричини и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ранитидин.

С оглед на гореизложеното, на 12 септември 2019 г. Европейската комисия задейства процедура по сезиране съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, за да се оцени колко значими са тези данни, потенциалните първопричини и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ранитидин, и да се предприемат последващи действия според изискванията.

Цялостно обобщение на научната оценка

NDMA е мощен мутагенен канцероген при редица различни животински видове и въз основа на данни от животни, е класифициран от Международната агенция за изследвания на рака (IARC) като „вероятно канцерогенен за хората“. Въпреки факта, че въздействието на NDMA върху човешкото здраве в момента се екстраполира само от изследвания върху животни, е разумно да се предполага, че ефектите, наблюдавани при животни, могат да се проявят и при хора.

Почти всички партиди ранитидин API и лекарствени продукти, които са тествани за NDMA, съдържат NDMA над 0,16 ppm, което се основава на приемлив прием от 96 ng/дневно и максимална дневна доза ранитидин от 600 mg през целия живот. Все още липсва необходимата информация, свързана с наличието на NDMA в крайния продукт, включително образуването на NDMA като продукт на разграждане и/или метаболит. Рискът от замърсяване с потенциални канцерогенни нитрозамини, особено с NDMA, над допустимия дневен прием, е неразрешен.

Въз основа на прегледа на всички налични данни за безопасност и ефикасност и допълнителна информация, получена по време на устните обяснения, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) счита, че на този етап рискът от наличие на NDMA не може да бъде адекватно оценен и следователно избягването на употребата на продукти, съдържащи ранитидин, е единствената приемлива дейност за минимизиране на риска, докато не се оценят горепосочените неопределености. CHMP стигна до заключението, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи ранитидин, е отрицателно с оглед на неопределеността относно първопричините за наличието на NDMA в активното вещество и лекарствените продукти и с оглед на факта, че рискът от ендогенно образуване на NDMA след прилагане на ранитидин на пациенти не може да бъде изключен на този етап.

На тези въпроси, свързани с образуването на NDMA като продукт на разграждане и/или метаболит и възможността за ендогенно образуване, трябва да се предостави отговор. В резултат на това CHMP препоръчва да се спрат временно всички разрешения за употреба за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин. CHMP отбелязва, че съществуват алтернативи на ранитидин за лечение.

За да се отмени временното спиране на разрешението за употреба (МА), трябва да бъдат изпълнени всички следни условия:

- ПРУ трябва да изследва потенциалното ендогенно образуване и да докаже, че то подкрепя положително съотношение полза/риск,
- да въведе в досието на разрешението за употреба адекватно ограничение за контрол на наличието на нитрозамини, и
- да въведе стратегия за контрол.
- Ограничението при освобождаване трябва да се основава на максималната дневна доза ранитидин на свободна база, като се взема предвид начинът на приложение в съответствие с указанието ICH M7 (R1), с максимален дневен прием на NDMA от 96 ng/дневно. Това ограничение при освобождаване трябва да отчита всяко увеличение на нивата на NDMA, наблюдавано по време на проучвания за стабилност. ПРУ трябва да предостави и партидни данни за лекарствените продукти, за да докаже, че разграждането на лекарственото вещество се контролира през целия срок на годност.

В насоките на ICH M7 (R1) са изложени принципите за определяне на граници за мутагенни/ДНК-реактивни примеси. В това указание N-нитрозамините принадлежат към „група съединения, бъдещи притеснение“. Въз основа на принципите в ICH M7 ежедневната експозиция на NDMA от 96 ng е предварително зададена като приемлив прием (AI), което е свързано с допълнителен риск от тумор от 10⁻⁵. Ако приемем максимална дневна доза от 600 mg за цял живот (или над 10 години), този AI води до ограничение от 0,16 ppm в лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.

Ограничението, базирано на AI, би било токсикологично оправдано, тъй като излишният риск от развитие на тумор не би надхвърлял 10⁻⁵ (или 1:100 000 пациенти). Като се има предвид, че NDMA е отпадъчен продукт, е малко вероятно да са постижими по-ниски ограничения при ранитидин. Това е различно от случая на сартаните, където промяна в методите на синтез може достатъчно да заобикаля образуването на N-нитрозамини.

Това ограничение се основава на експозиция през целия живот. Подходът „Less-than-Lifetime“ (по-малко от доживот) (LTL), който би включвал корекционен коефициент, водещ до по-високо ограничение, не е приемлив с оглед на рисковете от NDMA, неясния профил на разграждане, ползите от ранитидин и потенциалната многократна употреба през целия живот или хронична употреба.

ПРУ трябва да въведе стратегия за контрол, която да включва настоящи и бъдещи мерки за минимизиране на риска от образуване/замърсяване с който и да е нитрозамин (например промяна на производствения процес, въвеждане на подходящи спецификации и разработване на подходящи методи, мерки за помещението и оборудването, като процедури за почистване, мониторинг на околната среда) и да контролира всяка бъдеща промяна, която може да повлияе на този риск (напр. смяна на доставчика, промяна на производствения процес, смяна на опаковката).

Като част от стратегията за контрол ПРУ трябва да въвежда всяка необходима промяна, за да контролира риска от наличие на N-нитрозамини и да намали, доколкото е възможно, тяхното наличие под ограничението въз основа на приемливия прием.

Процедура на преразглеждане

След приемане на становището на CHMP по време на срещата на PRAC през април 2020 г., един ПРУ (S.A.L.F.) изрази несъгласието си с първоначалното становище на CHMP и впоследствие към искането за преразглеждане, S.A.L.F. подаде подробни основания за преразглеждане. CHMP потвърди, че е взел предвид всички данни, представени от ПРУ в контекста на първоначалната процедура по сезиране. Независимо от това и предвид подробните основания, предоставени от ПРУ, CHMP извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

Заклучения на CHMP относно основанията за преразглеждане

Клинични аспекти

Научно правдоподобно е, че основното заболяване повишава риска от рак на стомаха и панкреаса при пациенти, лекувани с H₂-рецепторни антагонисти. Въздействието на NDMA върху здравето на човека следователно се екстраполира само от проучвания върху животни. Механизмите за увреждане на ДНК, документирани в проучванията при животни, също са приложими при хората, поради което е приемливо да се допуска, че ефекти, наблюдавани при животни, могат да възникнат и при хора след излагане на достатъчно големи количества от този нитрозамин. Освен експозицията през ранитидин, когато съдържа NDMA като примес, не може да се изключи допълнителна експозиция на NDMA поради ендогенно образуване на NDMA от ранитидин. Те трябва да се разглеждат като допълнителни рискови фактори, добавени към общия риск от тумор, свързан с фоновата експозиция на нитрозамин. Въпреки това всеки потенциален риск от рак, дължащ се на експозиция на NDMA, свързан с употребата на ранитидин, е с ниско ниво и вероятно няма да бъде установен при конвенционални изпитвания при животни или при епидемиологични проучвания с оглед на латентността на началото на рака, както и че всеки потенциален риск от рак, дължащ се на експозиция на NDMA, свързан с употребата на ранитидин, е с ниско ниво в сравнение с основния риск от рак в продължение на целия живот. Следователно въпреки че данните от епидемиологичните или клиничните изпитвания не показват повишен риск от рак при хората след употреба на ранитидин, теоретичен риск не може да се изключи.

Подходът „Less-than-Lifetime“ (по-малко от доживот) (LTL)

С оглед на предложението на ПРУ за използване на подхода LTL при отчитане на продължителността на употреба за Ranitidina S.A.L.F., CHMP отново потвърди своята позиция, че този подход се приема само за N-нитрозаминови замърсявания при извънредни обстоятелства. В този случай CHMP не установи такива извънредни обстоятелства. Отбелязва се също, че има неопределености относно потенциалното ендогенно образуване на NDMA от приема на ранитидин, което предотвратява прилагането на подхода LTL.

Съгласно предишното становище на CHMP, границата за NDMA при ранитидин въз основа на максималната дневна доза, предполагаща експозиция през целия живот, се счита за научно надеждна. Когато продължителността на употреба е по-кратка, това би намалило допълнително действителните рискове за пациентите, но не позволява да се поставят по-високи граници. CHMP отбелязва също, че за еднократна доза, предвид границата от 96 ng/ден за NDMA и еднократната доза от 50 mg, използвана в условията на прилагане на еднократна доза преди операция за предотвратяване на синдрома на Mendelson, границата би била 1,92 ppm NDMA.

NDMA е наличен не само в ранитидиновите готови продукти като примес, но и изглежда нараства с времето като следствие от разграждането на активното вещество през срока на годност на готовия продукт. Освен това не може да се изключи възможността ендогенно образуване на NDMA да възникне от приложение на ранитидин. Поради това оценката на клиничната безопасност на ранитидиновите продукти не може да бъде напълно изяснена и трябва да се проведат допълнителни изследвания върху ендогенното образуване на NDMA.

Поради горепосочените причини СНМР счита, че предложението на ПРУ за използване на подхода LTL не може да бъде прието поради причините, обяснени в горните параграфи, и че след като са налице подходящи данни за разграждането, всички граници трябва да се управляват като експозиция през целия живот, т.е. 96 ng NDMA/ден.

Използване на парентерален ранитидин за предотвратяване само на синдрома на Mendelson

ПРУ предлага като алтернатива при определянето на ограничението за NDMA за своите продукти на база подхода LTL да се ограничат настоящите терапевтични показания само до премедикацията за анестезия за пациенти, при които има риск от развитие на киселинен аспирационен синдром (синдром на Mendelson). ПРУ твърди, че тъй като е еднократно приложение, съдържанието на нитрозамин не е от значение.

В процедурата по преразглеждане единствената мярка за минимизиране на риска, определена от ПРУ за намаляване на експозицията на NDMA, е ограничаване на употребата на ранитидин до еднократно приложение за премедикация за анестезия до пациенти, при които има риск от развитие на киселинен аспирационен синдром (синдром на Mendelson). Както е посочено по-горе, предложената мярка ще намали експозицията, но не и риска за изложените пациенти. Освен това СНМР не идентифицира извънредни обстоятелства за това показание, които да оправдаят подхода на LTL в тази среда поради същите причини, обсъдени по-горе.

СНМР счита, че има твърде много неопределености относно риска от ендогенно образуване на NDMA от ранитидин и от разграждането във времето от активното вещество, което води до образуване на NDMA. СНМР счита, че тези рискове надвишават ползите, поради което СНМР потвърждава първоначалното си становище, че съотношението полза/риск във всички лекарствени форми на ранитидин (включително парентерални) понастоящем е отрицателно.

Въпреки това СНМР признава аргумента на ПРУ, че рискът може да бъде по-нисък при употребата на ранитидин, прилаган парентерално, като приложение на еднократна ниска доза. Обосновката за това е, че може да е правдоподобно при приложената по-ниска доза (и като еднократна употреба) да има по-малко значение за потенциалното ендогенно образуване на NDMA в бъбреците в тази клинична среда поради по-ниската експозиция след еднократно приложение. Следователно не може да се изключи, че потенциалният риск при еднократна употреба е много малък или незначителен.

СНМР се съгласява да включи този елемент в изискванията за установяване на положително съотношение полза/риск и адаптиране на очакваните данни, които да бъдат подадени, за да се оправдае положително съотношение полза/риск на тези продукти. Следователно 1-вото условие за отмяна на спирането на лекарствени продукти само за еднократна парентерална употреба, съдържащи ранитидин, изисква от ПРУ да обсъди значението на ендогенното образуване на NDMA въз основа на тези продукти, както следва:

1. С цел подкрепа на положително съотношение полза/риск на тези продукти ПРУ следва да обсъди значимостта на ендогенното образуване на NDMA въз основа, например, на данни относно ендогенното образуване на NDMA при хора от ранитидин, допълнителни експериментални данни (*in vitro/in vivo*) или информация от литературата.

Другите условия, които се изискват в началната фаза на тази процедура, се запазват за всички продукти:

2. „Трябва да се определи ограничение за NDMA в спецификацията за освобождаване на лекарствения продукт. Това ограничение трябва да отчита всяко увеличение на нивата на NDMA, наблюдавано по време на проучванията за стабилност. Ограничението при

освобождение трябва да се основава на максималната дневна доза Ranitidine на свободна база, като се взема предвид начинът на приложение в съответствие с указанията ICH M7 (R1), с максимален дневен прием на NDMA от 96 ng/ден.

3. Спазването на ограничението за NDMA до края на срока на годност на лекарствения продукт трябва да бъде доказано чрез подходящи данни от партиди от лекарствения продукт.
4. ПРУ трябва да прилага стратегия за контрол по отношение на N-нитрозамини за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.“

За всички останали случаи (перорални форми или други показания за парентерални форми) трябва да се прилага 1-вото условие за отмяна на спирането, съгласувано в началната фаза на сезирането:

1. „ПРУ трябва да предостави количествени данни за ендогенното образуване на NDMA от ранитидин при хора и да докаже дали резултатите подкрепят положително съотношение полза/риск на продукта.“

Окончателно съотношение полза/риск

На 3 юни 2020 г. един ПРУ (S.A.L.F.) подаде подробни основания за преразглеждане на първоначалното становище на CHMP.

След преразглеждане на основанията на ПРУ и наличните данни за клинична безопасност CHMP потвърди предишното си становище, че няма доказателства за причинно-следствена връзка между лечението с ранитидин и развитието на рак при пациентите и че съответното твърдение не трябва да се променя. Всеки потенциален риск от рак, дължащ се на експозиция на NDMA, свързан с употребата на ранитидин, обаче е с ниско ниво и вероятно не се открива при конвенционалните проучвания при животни или при епидемиологични проучвания. Въпреки че данните от епидемиологичните или клиничните изпитвания не показват повишен риск от рак при хората след употреба на ранитидин, теоретичен риск не може да се изключи.

Въз основа на всички налични данни и след внимателна оценка на основанията за преразглеждане CHMP потвърждава, че подходът LTL не е подходящ да оправдае по-голямо количество NDMA в парентералните форми, съдържащи ранитидин.

ПРУ не идентифицира друга мярка за минимизиране на риска, освен ограничаването на употребата като еднократно приложение за премедикация за анестезия при пациенти, при които има риск от развитие на киселинен аспирационен синдром (синдром на Mendelson). Въпреки това, въпреки че по-кратката продължителност на употребата допълнително ще смекчи действителните рискове за пациентите, това не може да позволи определянето на по-високи ограничения.

Поради това, с оглед на неопределености относно риска от ендогенно образуване на NDMA от ранитидин и разграждането във времето от активното вещество, водещо до образуване на NDMA, CHMP счита, че рисковете, свързани с наличието на NDMA в съдържащите ранитидин продукти, превишават ползите. Поради това CHMP счита, че съотношението полза/риск за всички лекарствени продукти, съдържащи ранитидин, е отрицателно.

CHMP счита, че за лекарствени интравенозни (IV) форми за еднократна употреба би могло да бъде правдоподобно, че при приложена по-ниска доза (и като еднократна употреба), има по-ниска значимост на потенциалното ендогенно образуване на NDMA в бъбреците поради по-ниската експозиция след еднократна употреба. CHMP преразглежда условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба, за да се вземе предвид този елемент за тези специфични лекарствени продукти.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- CHMP прегледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.
- Тестове, проведени от притежатели на разрешения за употреба, производители на API, официални лаборатории за контрол на лекарствата и международни компетентни органи, показват, че NDMA, класифициран от IARC като „вероятно канцерогенен за хората“ (канцероген от клас 2A), е бил открит в почти всички тествани партиди ранитидинови лекарствени вещества и лекарствени продукти, над допустимото ниво спрямо действащите принципи, установени в ICH M7 (R1).
- CHMP прегледа всички налични данни, за да оцени потенциалните първопричини, които могат да доведат до наличието на NDMA в лекарствени вещества и лекарствени продукти с ранитидин. CHMP разгледа също основанията, представени от един ПРУ (S.A.L.F) като основа за искането им за преразглеждане на становището на CHMP.
- CHMP заключи, че NDMA присъства не само в лекарствени продукти, съдържащи ранитидин, като примес, която може да се образува по време на производствения процес, но и поради разграждането на ранитидин като лекарствено вещество. Разграждането на ранитидин в лекарствено вещество и лекарствен продукт понастоящем е недостатъчно характеризирано.
- В допълнение CHMP заключава, че на този етап рискът от ендогенно образуване на NDMA след приложението на ранитидин не може да бъде изключен и че следва да се извърши допълнително изследване.
- Въпреки че данните от епидемиологични или клинични изпитвания не показват повишен риск от рак при хора след употребата на ранитидин, подобен риск не може да бъде изключен, тъй като наличните в момента данни може да не дават възможност за проследяване на такъв риск.
- Степента на образуване на NDMA, особено в резултат на разграждането на лекарственото вещество и потенциалното ендогенно образуване, предизвикват сериозни опасения, свързани с безопасността на съдържащи ранитидин лекарствени продукти. С оглед на тези неопределености относно наличието на NDMA в лекарствения продукт, риска от *in vivo* образуване, както и степента му, CHMP не идентифицира дейности за минимизиране на риска, различни от избягването на употребата му, които биха могли да сведат риска до приемливо ниво на този етап. Следователно CHMP счита, че рисковете, свързани с наличието на NDMA в продукти, съдържащи ранитидин, превишават ползите. Освен това поради гореизложените опасения CHMP не подкрепя прилагането на подхода „Less-than-Lifetime“ (по-малко от доживот) (LTL), за определяне на бъдещи ограничения на NDMA за ранитидин.
- CHMP счита, че за парентералните форми за еднократна употреба може да е приемливо да има по-малка значимост на потенциалното образуване на NDMA в бъбреците поради по-ниската експозиция след еднократно приложение.

Становище на CHMP

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ранитидин, е неблагоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО CHMP препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.

За да бъде отменено временното спиране на разрешението за употреба на лекарствени продукти, съдържащи ранитидин, притежателят на разрешението за употреба трябва да предостави:

За лекарствени продукти, съдържащи ранитидин, предназначени за еднократна употреба:

1. С цел подкрепа на положително съотношение полза/риск на тези продукти ПРУ следва да обсъди значимостта на ендогенното образуване на NDMA въз основа, например, на данни относно ендогенното образуване на NDMA при хора от ранитидин, допълнителни експериментални данни (in vitro/in vivo) или информация от литературата.
2. Трябва да се определи ограничение за NDMA в спецификацията за освобождаване на лекарствения продукт. Това ограничение трябва да отчита всяко увеличение на нивата на NDMA, наблюдавано по време на проучванията за стабилност. Ограничението при освобождаване трябва да се основава на максималната дневна доза Ranitidine на свободна база, като се взема предвид начинът на приложение в съответствие с указанияето ICH M7 (R1), с максимален дневен прием на NDMA от 96 ng/ден.
3. Спазването на ограничението за NDMA до края на срока на годност на лекарствения продукт трябва да бъде доказано чрез подходящи данни от партиди от лекарствения продукт.
4. ПРУ трябва да прилага стратегия за контрол по отношение на N-нитрозамини за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.

За всички останали продукти, съдържащи ранитидин

1. ПРУ трябва да предостави количествени данни за ендогенното образуване на NDMA от ранитидин при хора и да докаже дали резултатите подкрепят положително съотношение полза/риск на продукта.
2. Трябва да се определи ограничение за NDMA в спецификацията за освобождаване на лекарствения продукт. Това ограничение трябва да отчита всяко увеличение на нивата на NDMA, наблюдавано по време на проучванията за стабилност. Ограничението при освобождаване трябва да се основава на максималната дневна доза Ranitidine на свободна база, като се взема предвид начинът на приложение в съответствие с указанияето ICH M7 (R1), с максимален дневен прием на NDMA от 96 ng/ден.
3. Спазването на ограничението за NDMA до края на срока на годност на лекарствения продукт трябва да бъде доказано чрез подходящи данни от партиди от лекарствения продукт.
4. ПРУ трябва да прилага стратегия за контрол по отношение на N-нитрозамини за лекарствени продукти, съдържащи ранитидин.