

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Ze zjištění soukromé laboratoře ve Spojených státech (USA) v červenci 2019 vyplynulo, že ranitidin může jako produkt rozkladu vytvářet látku NDMA. V srpnu 2019 předběžné výsledky z náhodného výběru a testování API šarží ranitidinu a hotových přípravků dostupných v EU, které byly provedeny oficiálními laboratořemi pro kontrolu léčiv, prokázaly hladiny NDMA v rozmezí, které na základě zásad ICH-M7 vyvolalo obavy. Kromě toho byly provedeny studie *in vitro* s roztoky ranitidinu různého pH s obsahem dusitanu a bez něj s cílem vyhodnotit, zda by podobné hodnoty pH jako v prostředí *in vivo* vedly k tvorbě NDMA. Ačkoli použité hladiny dusitanu byly mnohem vyšší než hladiny obvykle přítomné v lidském žaludku, výsledky pravděpodobně naznačují, že k tvorbě NDMA z ranitidinu může docházet v prostředí kyselého pH v přítomnosti dusitanu. Na základě analytických výsledků dostupných na začátku postupu přezkoumání se ukázalo, že k tvorbě NDMA z ranitidinu může rovněž docházet v průběhu některých analytických postupů, a to zejména těch, které probíhají v prostředí vysokých teplot.

Celkově se považovalo za možné, že NDMA se může vytvářet za určitých podmínek, kdy je DMA uvolněný z ranitidinu vystaven působení zdroje dusitanu (např. dusitanu sodného).

Evropská komise považovala za nezbytné vyhodnotit význam těchto zjištění, možné hlavní příčiny a jejich dopad na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ranitidin.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti zahájila Evropská komise dne 12. září 2019 postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES za účelem posouzení významu těchto zjištění, možných hlavních příčin a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ranitidin a za účelem přijetí případných následných kroků.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

NDMA je silný mutagenní karcinogen pro řadu živočišných druhů a na základě údajů u zvířat Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) klasifikuje NDMA jako „pravděpodobně karcinogenní pro člověka“. Navzdory skutečnosti, že vliv NDMA na lidské zdraví je v současné době pouze extrapolován ze studií u zvířat, je rozumné předpokládat, že se účinky pozorované u zvířat mohou vyskytnout i u lidí.

Téměř všechny šarže léčivé látky ranitidin a léčivých přípravků, které byly testovány na NDMA, obsahují více než 0,16 ppm NDMA. Tato hodnota je založena na celoživotním přípustném příjmu 96 ng/den a celoživotní maximální denní dávce ranitidinu 600 mg. Stále chybí potřebné informace týkající se přítomnosti NDMA v konečném produktu, včetně tvorby NDMA jako produktu rozkladu nebo metabolitu. Riziko kontaminace potenciálně karcinogenními nitrosaminy, zejména NDMA, přesahující přípustný denní příjem, není doposud stanoveno.

Na základě přezkoumání všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti a dalších informací obdržených během ústních vysvětlení se Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) domnívá, že v této fázi nelze riziko přítomnosti NDMA adekvátně vyřešit, a tudíž jediným přijatelným opatřením k minimalizaci rizika je vyvarovat se použití přípravků obsahujících ranitidin až do doby, kdy budou výše uvedené nejistoty vyřešeny. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ranitidin je nepříznivý vzhledem k nejistotám ohledně hlavních příčin přítomnosti NDMA v léčivé látce a léčivých přípravcích a vzhledem ke skutečnosti, že riziko endogenní tvorby NDMA po podání ranitidinu pacientům nelze v této fázi vyloučit.

Je nutné odpovědět na otázky týkající se tvorby NDMA jako produktu rozkladu nebo metabolitu a možné endogenní tvorby NDMA. Výbor CHMP proto doporučil pozastavit všechna rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ranitidin. Výbor CHMP poznamenal, že je k léčbě ranitidinem k dispozici alternativní léčba.

Za účelem zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci musí být splněny všechny následující podmínky:

- držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci prošetří možnou endogenní tvorbu a prokáže (prokáží), že podporuje příznivý poměr přínosů a rizik,
- uvést v dokumentaci rozhodnutí o registraci odpovídající limit pro kontrolu přítomnosti nitrosaminů a
- zavést kontrolní strategii,
- limit pro uvolňování NDMA bude muset být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7(R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den. Tento limit pro uvolňování by měl zohlednit jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci by rovněž měl (měli) poskytnout údaje o šarži léčivých přípravků, aby prokázali, že rozklad léčivé látky je kontrolován po celou dobu použitelnosti.

Pokyny ICH M7(R1) stanoví zásady pro určení limitů pro mutagenní / DNA-reaktivní nečistoty. Tyto pokyny řadí N-nitrosaminy do skupiny sloučenin vzbuzujících obavy. Na základě pokynů ICH M7 byla jako přípustný příjem předem stanovena denní expozice NDMA 96 ng, což je spojeno s dalším rizikem rozvoje nádoru v poměru 10-5. Předpokládáme-li maximální denní dávku 600 mg po celý život (nebo více než 10 let), dosahuje tento přípustný příjem v léčivých přípravcích obsahujících ranitidin limitu ve výši 0,16 ppm.

Limit založený na přípustném příjmu by byl z toxikologického hlediska odůvodnitelný, protože nadměrné riziko rozvoje nádoru by nepřesáhlo poměr 10-5 (nebo 1:100 000 pacientů). Vzhledem k tomu, že NDMA je produktem rozkladu, není pravděpodobné, že by se v případě ranitidinu dosáhlo nižších limitů. Tato situace je odlišná od případu santonů, kde by změna metod syntézy mohla v dostatečné míře obejít tvorbu N-nitrosaminů.

Tento limit je založen na celoživotní expozici. Přístup „méně než celoživotní“, který by zahrnoval korekční faktor vedoucí k vyššímu limitu, není přijatelný s ohledem na rizika NDMA, nejasný profil rozkladu, přínosy ranitidinu a potenciální opakované používání po celý život nebo chronické používání.

Držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci by měl (měli) rovněž zavést kontrolní strategii, která by měla zahrnovat současná a prospektivní opatření k minimalizaci rizika vzniku/kontaminace jakýmkoli nitrosaminem (např. změna výrobního procesu, zavedení příslušných specifikací a vývoj vhodných metod, opatření týkající se zařízení a vybavení, jako jsou postupy čištění, monitorování životního prostředí) a kontrolu veškerých budoucích změn, které mohou mít na toto riziko dopad (např. změna dodavatele, změna výrobního postupu, změna balení).

Držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci by měl (měli) v rámci kontrolní strategie provést každou nezbytnou změnu, aby kontroloval (kontrolovali) riziko přítomnosti N-nitrosaminů a co nejvíce minimalizoval (minimalizovali) jejich přítomnost pod limit založený na přípustném příjmu.

Postup přezkoumání

V návaznosti na přijetí stanoviska výboru CHMP v průběhu zasedání farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (výboru PRAC) v dubnu 2020 vyjádřil jeden držitel rozhodnutí o registraci (S.A.L.F.) nesouhlas s původním stanoviskem výboru CHMP a po podání žádosti o přezkoumání předložil S.A.L.F. i odůvodnění pro přezkoumání. Výbor CHMP potvrdil, že v kontextu původního postupu přezkoumání zvážil veškeré údaje, které držitelé rozhodnutí o registraci předložili. Navzdory tomu a vzhledem k podrobným odůvodněním předloženým držitelem rozhodnutí o registraci výbor CHMP znovu posoudil dostupné údaje v rámci opětovného přezkoumání.

Závěry výboru CHMP týkající se důvodů pro přezkoumání

Klinické aspekty

Existují přesvědčivé vědecké důkazy, že základní onemocnění u pacientů léčených antagonisty H₂-receptorů zvyšuje riziko rozvoje nádorového onemocnění žaludku a pankreatu. Dopad NDMA na lidské zdraví se tedy vyvozuje pouze ze studií na zvířatech. Mechanismy poškození DNA popsané ve studiích na zvířatech jsou relevantní také u člověka. Lze předpokládat, že účinky pozorované na zvířatech se mohou po expozici dostatečně velkému množství tohoto nitrosaminu objevit také u lidí. Kromě expozice v případě, že ranitidin NDMA obsahuje jako nečistotu, nelze vyloučit dodatečnou expozici NDMA v důsledku endogenní tvorby NDMA z ranitidinu. Na tyto skutečnosti je třeba nahlížet jako na dodatečné rizikové faktory zvyšující celkové riziko rozvoje nádoru při základní expozici nitrosaminu. Jakékoli potenciální riziko rozvoje nádorového onemocnění v důsledku expozice NDMA spojené s užíváním ranitidinu je však nízké a pravděpodobně nebude detekováno v konvenčních studiích na zvířatech ani v epidemiologických studiích, neboť nádorové onemocnění se objevuje s latencí a potenciální riziko rozvoje nádorového onemocnění v důsledku expozice NDMA spojené s užíváním ranitidinu je v porovnání se základním rizikem rozvoje nádorového onemocnění v průběhu celého života nízké. Ačkoli epidemiologické údaje nebo údaje z klinických hodnocení nenaznačují zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění u lidí po používání ranitidinu, teoretické riziko nelze vyloučit.

Přístup „méně než celoživotní“

Vzhledem k návrhu držitele rozhodnutí o registraci použít přístup „méně než celoživotní“ výbor CHMP při zvažování délky doby používání přípravku Ranitidina společnosti S.A.L.F. opětovně potvrdil své stanovisko, že tento přístup je pro kontaminace N-nitrosaminem přijatelný pouze za výjimečných okolností. V tomto případě výbor CHMP žádné výjimečné okolnosti neshledal. Je třeba také zmínit, že s potenciální endogenní tvorbou NDMA v důsledku příjmu ranitidinu se pojí nejistoty, které použití přístupu „méně než celoživotní“ brání.

V souladu s předchozím stanoviskem výboru CHMP je limit NDMA v ranitidinu, založený na maximální denní dávce při předpokládané expozici v průběhu celého života, považován za vědecky podložený. Pokud je doba používání kratší, vlastní rizika pro pacienty klesají, ale nemožňuje to stanovit vyšší limity. Výbor CHMP také poznamenal, že s ohledem na limit NDMA 96 ng/den a 50 mg na jednorázovou dávku používanou při jednorázovém podání před chirurgickým zákrokem k prevenci Mendelsova syndromu, by limit pro jednorázové podání dávky byl 1,92 ppm NDMA.

NDMA se v hotových přípravcích obsahujících ranitidin nevyskytuje pouze jako nečistota, ale zdá se, že se jeho obsah v průběhu času v důsledku rozkladu léčivé látky po dobu použitelnosti hotového přípravku zvyšuje. Dále nelze vyloučit možnost endogenní tvorby NDMA po podání ranitidinu. Klinickou bezpečnost přípravků obsahujících ranitidin tedy nelze zcela objasnit a je třeba provést další hodnocení endogenní tvorby NDMA.

Z výše uvedených důvodů výbor CHMP usoudil, že přístup „méně než celoživotní“ navržený držitelem rozhodnutí o registraci nelze použít z důvodů popsaných v odstavci výše a že veškeré limity – jakmile budou k dispozici odpovídající údaje o rozkladu – je třeba založit na celoživotní expozici, tj. 96 ng NDMA/den.

Použití parenterálního ranitidinu pouze k prevenci Mendelsova syndromu

Držitel rozhodnutí o registraci jako alternativu definování limitu NDMA v přípravcích na základě přístupu „méně než celoživotní“ navrhl omezit současné léčebné indikace pouze na premedikaci anestezie u pacientů, u nichž je riziko rozvoje syndromu v důsledku aspirace kyselého obsahu (Mendelsova syndromu). Držitel rozhodnutí o registraci argumentoval, že v případě jednorázového podání není obsah nitrosaminu relevantní.

V průběhu tohoto postupu přezkoumání držitel rozhodnutí o registraci za účelem snížení expozice NDMA identifikoval jediné opatření k minimalizaci rizika, a to omezení použití ranitidinu na jednorázové podání v rámci premedikace anestezie u pacientů ohrožených rozvojem syndromu v důsledku aspirace kyselého obsahu (Mendelsonova syndromu). Jak je zmíněno výše, toto navrhované opatření by u exponovaných pacientů snížilo expozici, ne však riziko. Výbor CHMP také pro tuto indikaci neshledal žádné výjimečné okolnosti, které by přístup „méně než celoživotní“ v tomto případě opodstatnily, a to ze stejných důvodů, jako jsou uvedeny výše.

Výbor CHMP usoudil, že s rizikem endogenní tvorby NDMA z ranitidinu a rozkladu léčivé látky na NDMA v průběhu času je spojeno příliš mnoho nejistot. Výbor CHMP měl za to, že tato rizika převažují nad přínosy, a potvrdil své původní stanovisko, že poměr přínosů a rizik všech přípravků (včetně parenterálních) obsahujících ranitidin je v současné době nepříznivý.

Výbor CHMP však uznal argument držitele rozhodnutí o registraci, že riziko může být v případě parenterálního podání ranitidinu v jednorázové nízké dávce nižší. Lze to zdůvodnit tak, že je možné, že při nižší podané dávce (a při jednorázovém použití) má potenciální endogenní tvorba NDMA v ledvinách za takových podmínek díky nižší expozici po jednorázovém podání menší význam. Nelze tedy vyloučit, že potenciální riziko spojené s jednorázovým použitím je velmi nízké až zanedbatelné.

Výbor CHMP souhlasil, že tuto otázku zohlední v požadavcích pro stanovení příznivého poměru přínosů a rizik a přizpůsobí očekávané údaje, které mají být za účelem odůvodnění příznivého poměru přínosů a rizik pro tyto přípravky předloženy. První podmínka pro zrušení pozastavení léčivých přípravků obsahujících ranitidin pro jednorázové parenterální použití tedy pouze vyžaduje, aby držitel rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky následujícím způsobem diskutoval význam endogenní tvorby NDMA:

1. Aby bylo možné podpořit příznivý poměr přínosů a rizik těchto přípravků, je třeba, aby držitel rozhodnutí o registraci diskutoval význam endogenní tvorby NDMA např. na základě údajů o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí, dodatečných experimentálních údajů (*in vitro* / *in vivo*) nebo přehledu literatury.

Ostatní podmínky vyžadované v původní fázi tohoto postupu jsou zachovány pro všechny přípravky:

2. „Ve specifikaci pro uvolnění léčivého přípravku by měl být stanoven limit pro NDMA. Tento limit by měl brát v úvahu jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Limit na konci doby použitelnosti by měl být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7 (R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den.
3. Dodržování limitu pro NDMA do konce doby použitelnosti léčivého přípravku by mělo být prokázáno na základě příslušných údajů o šaržích léčivého přípravku.
4. Držitel rozhodnutí o registraci by měl u léčivých přípravků obsahujících ranitidin zavést kontrolní strategii pro N-nitrosaminy.“

Ve všech ostatních případech (perorálních přípravcích nebo jiných indikacích pro parenterální přípravky) by měla platit první podmínka pro zrušení pozastavení dohodnutá v počáteční fázi postupu přezkoumání:

1. „Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit kvantitativní údaje o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí a prokázat, zda výsledky podporují příznivý poměr přínosů a rizik přípravku.“

Konečný poměr přínosů a rizik

Dne 3. června 2020 předložil jeden držitel rozhodnutí o registraci (S.A.L.F.) podrobné důvody pro přezkoumání původního stanoviska výboru CHMP.

Výbor CHMP posoudil důvody držitele rozhodnutí o registraci a dostupné údaje o klinické bezpečnosti a potvrdil své předchozí stanovisko, že neexistují důkazy pro příčinnou souvislost mezi léčbou ranitidinem a rozvojem nádorového onemocnění u pacientů, a odpovídající prohlášení tedy není třeba měnit. Jakékoli potenciální riziko nádorového onemocnění v důsledku expozice NDMA spojené s používáním ranitidinu je však nízké a pravděpodobně nebude detekováno v konvenčních studiích na zvířatech nebo epidemiologických studiích. Ačkoli epidemiologické údaje nebo údaje z klinických hodnocení nenaznačují zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění u lidí po používání ranitidinu, teoretické riziko nelze vyloučit.

Na základě veškerých dostupných údajů a po pečlivém vyhodnocení důvodů pro přezkoumání výbor CHMP potvrdil, že přístup „méně než celoživotní“ neopodstatňuje vyšší množství NDMA v parenterálních přípravcích obsahujících ranitidin.

Držitel rozhodnutí o registraci nepopsal žádné jiné opatření k minimalizaci rizik než omezení použití na jednorázové podání v rámci premedikace anestezie u těch pacientů, kteří jsou ohroženi rozvojem syndromu v důsledku aspirace kyselého obsahu (Mendelsonovým syndromem). Ačkoli by však kratší doba používání dále snížila vlastní rizika pro pacienty, není možné na tomto základě stanovit vyšší limity.

S ohledem na nejistoty spojené s rizikem endogenní tvorby NDMA z ranitidinu a rozklad v průběhu času z léčivé látky vedoucí k NDMA výbor CHMP shledal, že rizika spojená s přítomností NDMA v přípravcích obsahujících ranitidin převažují nad přínosy. V důsledku toho výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik všech léčivých přípravků obsahujících ranitidin je nepříznivý.

Výbor CHMP zvážil, že při jednorázovém podání intravenózních přípravků je možné, že při nižší podané dávce (a jednorázové) má potenciální endogenní tvorba NDMA v ledvinách vzhledem k nižší expozici po jednorázovém podání menší význam. Výbor CHMP přezkoumal podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci a vzal tak tuto otázku u uvedených specifických léčivých přípravků v úvahu.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující ranitidin.
- Testy provedené držiteli rozhodnutí o registraci, výrobcí API, oficiálními laboratořemi pro kontrolu léčiv a mezinárodními příslušnými orgány prokázaly, že NDMA, agenturou IARC klasifikovaný jako „pravděpodobně karcinogenní pro člověka“ (karcinogen třídy 2A), byl zjištěn v téměř všech šaržích léčivých látek ranitidinu a testovaných léčivých přípravcích v množstvích přesahujících přípustnou hladinu na základě současných zásad stanovených v ICH M7 (R1).
- Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje, aby vyhodnotil možné hlavní příčiny, které mohou vést k přítomnosti NDMA v léčivé látce ranitidinu a léčivém přípravku. Výbor CHMP rovněž zvážil důvody předložené jedním držitelem rozhodnutí o registraci (S.A.L.F.) jako základ žádosti o přezkoumání stanoviska výboru CHMP.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že NDMA není v léčivých přípravcích obsahujících ranitidin přítomen pouze jako nečistota, která může vznikat během výrobního procesu, ale rovněž v důsledku rozkladu ranitidinu jako léčivé látky. Rozklad ranitidinu v léčivé látce a léčivém přípravku není v současné době dostatečně popsán.
- Výbor CHMP dále dospěl k závěru, že v této fázi nelze vyloučit riziko endogenní tvorby NDMA po podání ranitidinu a že by mělo být provedeno další šetření.

- Přestože údaje z epidemiologických nebo klinických hodnocení nenaznačila zvýšené riziko rakoviny u lidí po použití ranitidinu, riziko nelze vyloučit, protože v současnosti dostupné údaje nemusí vést k rozpoznání tohoto rizika.
- Rozsah tvorby NDMA zejména v důsledku rozkladu léčivé látky a možné endogenní tvorby vyvolává v souvislosti s bezpečností léčivých přípravků obsahujících ranitidin závažné obavy. Vzhledem k těmto nejistotám ohledně přítomnosti NDMA v léčivém přípravku, riziku tvorby NDMA *in vivo* a jejímu rozsahu nestanovil výbor CHMP jiná opatření k minimalizaci rizika než zamezení jeho použití, které by v této fázi mohlo minimalizovat riziko na přijatelnou úroveň. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že rizika spojená s přítomností NDMA v přípravcích obsahujících ranitidin převažují nad přínosy. Dále vzhledem k výše uvedeným obavám výbor CHMP nepodpořil použití přístupu „méně než celoživotní“ pro stanovení budoucích limitů NDMA pro ranitidin.
- Výbor CHMP zvážil, že při jednorázovém podání parenterálních přípravků je možné, že při jednorázovém podání má potenciální endogenní tvorba NDMA v ledvinách vzhledem k nižší expozici po jednorázovém podání menší význam.

Stanovisko výboru CHMP

V důsledku toho se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik u léčivých přípravků obsahujících ranitidin není příznivý.

Výbor CHMP proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ranitidin pozastavit.

Pro účely zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ranitidin musí držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci předložit:

Pro léčivé přípravky obsahující ranitidin k jednorázovému podání:

1. Aby bylo možné podpořit příznivý poměr přínosů a rizik těchto přípravků, je třeba, aby držitel rozhodnutí o registraci diskutoval význam endogenní tvorby NDMA např. na základě údajů o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí, dodatečných experimentálních údajů (*in vitro* / *in vivo*) nebo přehledu literatury.
2. Ve specifikaci pro uvolnění léčivého přípravku by měl být stanoven limit pro NDMA. Tento limit by měl brát v úvahu jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Limit na konci doby použitelnosti by měl být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7 (R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den.
3. Dodržování limitu pro NDMA do konce doby použitelnosti léčivého přípravku by mělo být prokázáno na základě příslušných údajů o šaržích léčivého přípravku.
4. Držitel rozhodnutí o registraci by měl u léčivých přípravků obsahujících ranitidin zavést kontrolní strategii pro N-nitrosaminy.

Pro všechny ostatní přípravky obsahující ranitidin

1. Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit kvantitativní údaje o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí a prokázat, zda výsledky podporují příznivý poměr přínosů a rizik přípravku.
2. Ve specifikaci pro uvolnění léčivého přípravku by měl být stanoven limit pro NDMA. Tento limit by měl brát v úvahu jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Limit na konci doby použitelnosti by měl být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem

na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7 (R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den.

3. Dodržování limitu pro NDMA do konce doby použitelnosti léčivého přípravku by mělo být prokázáno na základě příslušných údajů o šaržích léčivého přípravku.
4. Držitel rozhodnutí o registraci by měl u léčivých přípravků obsahujících ranitidin zavést kontrolní strategii pro N-nitrosaminy.