

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2019 júliusában az Amerikai Egyesült Államokban (USA) egy magánlaboratóriumban kapott eredmények azt jelezték, hogy a ranitidinből bomlástermékként N-nitroso-dimetil-amin (NDMA) keletkezhet. 2019 augusztusában a ranitidin hatóanyag és az EU-ban kapható, ranitidint tartalmazó késztermékek gyártási tételeinek hatósági gyógyszervizsgáló laboratóriumok által végzett véletlenszerű kiválasztása és tesztelése olyan tartományba eső NDMA-szintet mutatott, amely az ICH-M7 elvei szerint aggályokat vetett fel. Ezenkívül a ranitidin különböző kémhatású (pH-értékű) oldataival, nitrit jelenlétében vagy anélkül végzett *in vitro* vizsgálatokat végeztek annak értékelésére, hogy az *in vivo* körülményekhez hasonló pH NDMA képződéséhez vezet-e. Bár az alkalmazott nitritkoncentrációk jóval meghaladták az emberi gyomorban általában fennálló szintet, az eredmények a jelek szerint azt jelzik, hogy a ranitidinből nitrit jelenlétében savas kémhatás mellett NDMA képződhet. A betérjesztési eljárás kezdetén rendelkezésre álló analitikai eredmények alapján úgy tűnt, hogy a ranitidinből bizonyos analitikai eljárások során is keletkezhet NDMA, különösen magas hőmérséklet alkalmazása esetén.

Összességében lehetségesnek ítélték, hogy bizonyos körülmények között NDMA keletkezhet, ha a ranitidinből felszabaduló DMA nitritforrással találkozik (pl. nátrium-nitrit).

Az Európai Bizottság szükségesnek ítélte a fenti eredmények relevanciájának, a lehetséges okoknak, illetve ezen ranitidin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának értékelését.

A fentieket figyelembe véve az Európai Bizottság 2019. szeptember 12-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint betérjesztési eljárást indított a fenti eredmények relevanciájának, a lehetséges okoknak, illetve ezen ranitidin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának értékelése, valamint bármely további lépés szükség szerinti megtétele céljából.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Az NDMA több különböző állatfajnál erőteljesen mutagén karcinogén, és az állatokra vonatkozó adatok alapján a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) az „emberre valószínűleg rákkeltő hatású” kategóriába sorolja. Annak ellenére, hogy az NDMA emberi egészségre gyakorolt hatása jelenleg csupán állatkísérletekből extrapolálható, jogosan feltételezhetjük, hogy az állatoknál megfigyelt hatások embereknél is előfordulhatnak.

A ranitidin és a gyógyszerkészítmények NDMA-ra vizsgált gyártási tételeinek szinte mindegyike 0,16 ppm feletti mennyiségben tartalmaz NDMA-t, amely érték élethosszig tartó, 96 ng/nap elfogadható bevitelen és élethosszig tartó, 600 mg-os maximális napi ranitidindózison alapul. Egyelőre hiányoznak a késztermékben jelen levő NDMA-ra vonatkozóan szükséges információk, így az NDMA mint lebomlási termék és/vagy metabolit képződésére vonatkozóak is. A potenciálisan karcinogén nitrózaminokkal, különösen NDMA-val történő, az elfogadható napi bevitelen felüli szennyeződés kockázata nincsen rendezve.

A biztonságosságról és hatásosságról rendelkezésre álló összes adat, valamint a szóbeli magyarázatok során kapott, további információ áttekintése alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy ebben a szakaszban nem kezelhető megfelelően az NDMA jelenlétének kockázata, és ezért az egyetlen elfogadható kockázatminimalizáló intézkedés a ranitidint tartalmazó termékek alkalmazásának kerülése a fenti bizonytalanságok megoldásáig. A CHMP megállapította, hogy az NDMA hatóanyagban és gyógyszerkészítményekben észlelt jelenlétének okával kapcsolatos bizonytalanságokat figyelembe véve a ranitidint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja negatív, tekintettel arra, hogy a ranitidin betegeknek történő beadását követően nem zárható ki az NDMA endogén képződésének kockázata.

Az NDMA mint lebomlási termék és/vagy metabolit képződésével és az endogén képződés lehetőségével kapcsolatos fenti kérdéseket meg kell válaszolni. A CHMP következőképpen a ranitidin

tartalmú gyógyszerek összes forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolta. A CHMP megjegyezte, hogy a ranitidin helyett vannak más kezelési lehetőségek.

A forgalombahozatali engedély felfüggesztésének megszüntetéséhez az alábbi feltételek mindegyikének teljesülnie kell:

- A forgalombahozatali engedély jogosultja(i) megvizsgálják a potenciális endogén képződést, és igazolják, hogy ez alátámasztja a pozitív előny-kockázat profilt,
- a forgalombahozatali engedély dokumentációját kiegészítik egy megfelelő határértékkel a nitrózaminok jelenlétének ellenőrzésére, valamint
- megfelelő ellenőrzési stratégiát vezetnek be.
- A közlésekor a határértéket a ranitidin szabad bázis maximális napi dóziséra kell alapozni, az ICH M7(R1) útmutatással összhangban figyelembe véve az alkalmazás módját, az NDMA 96 ng/nap maximális napi bevitele mellett. A közlésekor a határértéknek figyelembe kell vennie az NDMA szintjének a stabilitási vizsgálatokban megfigyelt esetleges növekedését. A forgalombahozatali engedély jogosultja(i) a gyógyszerkészítményekről gyártási tételekre vonatkozó adatokat is közölni fog(nak) annak igazolására, hogy a gyógyszerhatóanyag lebomlása az eltarthatósági ideje alatt végig szabályozott.

Az ICH M7(R1) útmutató részletezi, hogy a mutagén/DNS-reaktív szennyeződések határértékeit hogyan kell meghatározni. Ez az útmutató az N-nitrózaminokat az „aggályos kohorsz”-ba tartozó vegyületek közé sorolja. Az ICH M7 elvei alapján az NDMA 96 ng-os napi expozícióját korábban elfogadható bevitelként határozták meg, amelynek esetében a további tumorkockázat 10⁻⁵. Élethosszig tartó (vagy 10 évet meghaladó), 600 mg-os maximális napi dózist feltételezve a fenti elfogadható bevétel alapján a ranitidin tartalmú gyógyszerekben 0,16 ppm a határérték.

Az elfogadható bevitelemelül alapuló határérték toxikológiai szempontból indokolható lenne, mivel a többlet tumorkockázat nem haladná meg a 10⁻⁵ (vagy 1:100 000 beteg) értéket. Tekintettel arra, hogy az NDMA egy lebomlási termék, nem valószínű, hogy az alacsonyabb határértékek a ranitidin esetében elérhetőek lennének. Ez különbözik a zartánok esetétől, amikor a szintézishez alkalmazott módszerek megváltoztatásával kielégítően kiküszöbölhető volt az N-nitrózaminok képződése.

Ez a határérték élethosszig tartó expozíción alapul. Az „élethossznál rövidebb” (LTL) expozíción alapuló megközelítés, amely magasabb határértéket eredményező korrekciós tényezőt alkalmaz, nem elfogadható, tekintettel az NDMA kockázataira, a nem tisztázott lebomlási profilra, a ranitidin előnyre, valamint az élet során esetleg ismételt vagy krónikus alkalmazásra.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának/jogosultjainak ellenőrző stratégiát is be kell vezetnie/vezetniük, amelybe beletartoznak a bármely nitrózamin keletkezésének/ezekkel való szennyeződésnek a kockázatát minimalizáló, aktuális és prospektív intézkedések (pl. a gyártási folyamat megváltoztatása, megfelelő előírások bevezetése és megfelelő módszerek kidolgozása, a helyszínen és az eszközökben elvégzett intézkedések, mint például tisztítási eljárások, környezeti monitorozás), valamint az említett kockázatot esetleg befolyásoló, bármely későbbi változás (pl. beszállító változása, a gyártási folyamat megváltozása, a csomagolás megváltozása) ellenőrzése.

Az ellenőrző stratégia részeként a forgalombahozatali engedély jogosultjának/jogosultjainak minden szükséges változtatást be kell vezetnie/vezetniük annak érdekében, hogy ellenőrizzék az N-nitrózaminok jelenlétének kockázatát, és a lehető legnagyobb mértékben, az elfogadható bevitelemelül alapuló határérték alatt minimalizálják ezek jelenlétét.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP véleményének a PRAC 2020. áprilisi ülésén történő elfogadását követően a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (S.A.L.F.) egyet nem értését fejezte ki a CHMP eredeti véleményével kapcsolatban, majd ezt követően a S.A.L.F. benyújtotta a felülvizsgálati kérelmet, valamint a felülvizsgálati kérelem indoklását. A CHMP megerősítette, hogy megvizsgálta a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok összességét az eredeti beterjesztési eljárás összefüggésében. Ennek ellenére, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes indoklások fényében a CHMP elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

A CHMP következtetései a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatban

Klinikai szempontok

Tudományos szempontból megalapozottnak tekinthető, hogy az alapbetegség fokozza a gyomor- és hasnyálmirigy-rák kockázatát H₂-receptor antagonistával kezelt betegekben. Az NDMA-nak az emberi egészségre gyakorolt hatására tehát csak az állatokon végzett vizsgálatokból lehet következtetni. Az állatokon végzett vizsgálatokban dokumentált DNS-károsító mechanizmusok az emberekre nézve is relevánsak, ezért megalapozott azt feltételezni, hogy az állatokban megfigyelt hatások embereknél is előfordulhatnak e nitrózamin kellően nagy mennyiségének való expozíciót követően. A ranitidinben esetleg szennyezőanyagként megtalálható NDMA-nak való kitettség mellett nem zárható ki, hogy a ranitidinből endogén módon képződő NDMA miatt fennáll az NDMA-nak való további expozíció. Ezeket további kockázati tényezőknél kell tekinteni, amelyek hozzáadódnak a nitrózamin háttérexpozícióból eredő teljes tumorkockázathoz. Azonban a rák ranitidinnel összefüggésben fellépő NDMA expozíció miatti bármilyen esetleges kockázata alacsony, és valószínűleg nem mutatható ki hagyományos állatkísérletekkel vagy epidemiológiai vizsgálatokkal, figyelembe véve a rák kialakulásának késleltetését, illetve a tényt, hogy a rák ranitidinnel összefüggésben fellépő NDMA expozíció miatti bármilyen esetleges kockázata a háttér élethosszon keresztüli alapvető kockázatához viszonyítva alacsony. Vagyis, bár az epidemiológiai adatok és a klinikai vizsgálatok adatai nem jelezték embereknél a rák fokozott kockázatát ranitidin alkalmazását követően, az elméleti kockázat nem zárható ki.

Az „élethossznál rövidebb” (Less-than-Lifetime, LTL) expozíción alapuló megközelítés

A forgalombahozatali engedély jogosultja által javasoltakat figyelembe véve, miszerint a Ranitidina S.A.L.F. alkalmazásának időtartama alapján az „élethossznál rövidebb” expozíción (LTL) alapuló megközelítést kellene alkalmazni, a CHMP megerősítette álláspontját, hogy ez a megközelítés csak az N-nitrózamin szennyeződések esetén, kivételes körülmények között elfogadott. A CHMP ebben az esetben nem állapított meg ilyen kivételes körülményt. Megjegyzést érdemel az is, hogy bizonytalanságok állnak fenn a ranitidinbevitelből eredő esetleges endogén NDMA-képződés tekintetében, ami lehetetlenné teszi az LTL-megközelítés alkalmazását.

A CHMP korábbi véleményével egyezően, a ranitidinben megtalálható NDMA-ra a maximális napi dózison alapuló, élethosszig tartó expozíciót feltételező határérték tekinthető tudományos szempontból megalapozottnak. Amennyiben az alkalmazás időtartama rövidebb, ez tovább csökkenti a betegeket érő tényleges kockázatot, azonban nem teszi lehetővé a magasabb határértékek megállapítását. A CHMP emellett megjegyezte, hogy az egy dózisban történő alkalmazás esetén, az NDMA 96 ng/nap mértékű határértéke mellett és a műtét előtt történő, a Mendelson-szindróma megelőzését szolgáló egyszeri alkalmazás során használt 50 mg-os egyszeri dózist figyelembe véve a határérték 1,92 ppm NDMA lenne.

Az NDMA nem csupán mint szennyezőanyag fordul elő a ranitidint tartalmazó késztermékekben, hanem úgy tűnik, mennyisége idővel növekszik a hatóanyag bomlásának eredményeképp a késztermék eltarthatósági ideje alatt. Emellett nem zárható ki a lehetőség, hogy a ranitidin

alkalmazásából eredően endogén NDMA-képződés lép fel. A ranitidin tartalmú készítmények klinikai biztonságának értékelése tehát nem tisztázható maradéktalanul, és további vizsgálatokat kell végezni az endogén NDMA-képződésre vonatkozóan.

A fenti okokból a CHMP úgy ítélte meg, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjának az LTL megközelítés alkalmazására vonatkozó javaslata nem fogadható el a fenti szakaszokban kifejtett indokok miatt, valamint hogy minden határértéket – amint rendelkezésre állnak a bomlásra vonatkozó megfelelő adatok – élethosszig tartó expozíció, azaz az NDMA 96 ng/nap bevitele alapján kell megállapítani.

Parenterális ranitidin alkalmazása kizárólag a Mendelson-szindróma megelőzése céljából

A forgalombahozatali engedély jogosultja a készítmények esetén az NDMA határértékének LTL megközelítés alapján való megállapításának alternatívájaként javasolta a terápiás javallatok korlátozását kizárólag az anesztéziát megelőző premedikációra a sav-aspirációs szindróma (Mendelson-szindróma) kockázatának kitett betegeknek. A forgalombahozatali engedély jogosultja úgy érvelt, hogy mivel ez egyszeri alkalmazást jelent, a nitrozamin-tartalom nem releváns.

A jelen felülvizsgálati eljárás során a forgalombahozatali engedély jogosultja által azonosított egyetlen kockázatcsökkentő intézkedés az NDMA expozíció csökkentésére a ranitidin alkalmazásának egyetlen dózisra való korlátozása volt anesztéziát megelőző premedikáció formájában olyan betegeknek, akiknél fennáll a sav-aspirációs szindróma (Mendelson-szindróma) kialakulásának kockázata. Ahogyan fentebb is említésre került, a javasolt intézkedés csökkentené ugyan az expozíció mértékét, de a betegeket érintő kockázatot nem. A CHMP emellett nem azonosított olyan kivételes körülményeket sem eme javallat kapcsán, melyek indokolnák az LTL megközelítés alkalmazását ilyen feltételek között, a fentebb részletezett indokokból kifolyólag.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy túl sok bizonytalanság merül fel a ranitidinből származó endogén NDMA-képződés és a hatóanyag idővel bekövetkező bomlása eredményeképp képződő NDMA kockázatára vonatkozóan. A CHMP úgy ítélte meg, hogy ezen kockázatok meghaladják az előnyöket, ezért a CHMP megerősítette korábbi álláspontját, miszerint az előny-kockázat aránya jelenleg minden ranitidin tartalmú készítménynek (beleértve a parenterális készítményeket is) negatív.

A CHMP ugyanakkor tudomásul vette a forgalombahozatali engedély jogosultjának érvelését, miszerint ez a kockázat kisebb mértékű lehet a ranitidin parenterális úton, egyszeri dózisban történő alkalmazása esetén. Ennek indoka az, hogy megalapozottnak tekinthető, hogy az alacsonyabb (és egyszeri alkalmazás formájában) alacsonyabb dózis esetén az esetleges endogén NDMA-képződés a vesében kevésbé releváns ezen klinikai körülmények között az egyszeri alkalmazással járó kisebb mértékű expozíció miatt. Ebből fakadóan nem zárható ki, hogy az egyszeri alkalmazással összefüggő potenciális kockázat nagyon csekély vagy elhanyagolható mértékű.

A CHMP egyetértett azzal, hogy ezt a tényt rögzítse a pozitív előny-kockázat arány eléréséhez szükséges követelmények között, és módosítsa ezen készítmények esetén a pozitív előny-kockázat arány igazolásához benyújtandó elvárt adatokat. Vagyis az egyszeri, parenterális alkalmazásra szánt ranitidin tartalmú gyógyszerek felfüggesztése megszüntetésének 1. feltétele mindössze azt követeli meg a forgalombahozatali engedély jogosultjától, hogy fejtse ki ezen termékekre vonatkozóan az endogén NDMA-képződés relevanciáját az alábbiak szerint:

1. Ezen termékek pozitív előny-kockázat egyensúlyának támogatása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának tárgyalnia kell az endogén NDMA-képződés relevanciáját pl. a ranitidinből származó endogén NDMA-képződésre vonatkozó humán adatok, további kísérleti adatok (*in vitro/in vivo*) vagy szakirodalmi adatok alapján.

Az eljárás kezdeti szakaszában megkövetelt további feltételek továbbra is minden készítményre érvényesek maradnak:

2. „Az NDMA-ra vonatkozó határértéket a gyógyszer felszabadulási leírásában meg kell határozni. A határértéknek figyelembe kell vennie az NDMA szintjének a stabilitási vizsgálatokban megfigyelt esetleges növekedését. Az eltarthatósági idő végén a határértéket a ranitidin szabad bázis maximális napi dóziséra kell alapozni, az ICH M7(R1) útmutatással összhangban figyelembe véve az alkalmazás módját, az NDMA 96 ng/nap maximális napi bevétele mellett.
3. Azt, hogy az NDMA-ra vonatkozó fenti határérték a gyógyszer eltarthatósági idejének végéig teljesül, a gyógyszer gyártási tételéről nyert, megfelelő adatokkal kell igazolni.
4. A forgalombahozatali engedély jogosultjának ellenőrző stratégiát kell bevezetnie az N-nitrozaminokra a ranitidin tartalmú gyógyszerek esetében.”

Minden egyéb esetben (szájon át alkalmazott készítmények vagy a parenterális készítmények egyéb javallatai) a felfüggesztés megszüntetésének az eljárás kezdeti szakaszában megállapított 1. feltétele érvényesül:

1. „A forgalombahozatali engedély jogosultjának mennyiségi adatokat kell benyújtania az NDMA ranitidinből eredő, embereknél zajló endogén képződéséről, és igazolnia kell, hogy az eredmények alátámasztják-e a készítmény pozitív előny-kockázat profilját.”

Végleges előny-kockázat profil

2020. június 3-án a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (S.A.L.F.) részletes indoklást nyújtott be a CHMP eredeti véleményének felülvizsgálatára.

A CHMP, miután áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott indokokat és a rendelkezésre álló klinikai biztonságossági adatokat, megerősítette korábbi álláspontját, miszerint nem áll rendelkezésre bizonyíték a ranitidin-kezelés és a rák kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre a betegeknél, emiatt az erre vonatkozó kijelentést nem szükséges módosítani. Mindazonáltal a ranitidin alkalmazásával kapcsolatban az NDMA expozícióval összefüggő bármilyen esetleges rákkockázat alacsony szintű, és valószínűleg nem mutatható ki hagyományos állatkísérletek vagy epidemiológiai vizsgálatok során. Bár az epidemiológiai adatok és a klinikai vizsgálatok adatai nem jelezték embereknél a rák fokozott kockázatát ranitidin alkalmazását követően, az elméleti kockázat nem zárható ki.

A rendelkezésre álló adatok alapján, és a felülvizsgálati kérelem indoklásának körültekintő mérlegelését követően a CHMP megerősítette, hogy az LTL megközelítés nem megfelelő az NDMA magasabb mennyiségének indoklására ranitidin tartalmú parenterális készítmények esetén.

A forgalombahozatali engedély jogosultja nem azonosított más, a kockázatot csökkentő intézkedést a ranitidin alkalmazásának egyetlen, anesztéziát megelőző premedikáció formájában alkalmazott dózissal való korlátozásán kívül olyan betegeknél, akiknél fennáll a sav-aspirációs szindróma (Mendelson-szindróma) kialakulásának kockázata. Ugyanakkor bár a rövidebb időtartamú alkalmazás tovább csökkentené a betegeket érő tényleges kockázatot, ez nem lehet indok a magasabb határértékek megállapítására.

Ebből fakadóan a ranitidinből származó endogén NDMA-képződés és a hatóanyag idővel bekövetkező bomlása eredményeképp képződő NDMA kockázatával kapcsolatos bizonytalanságokat figyelembe véve a CHMP úgy ítélte meg, hogy a ranitidin tartalmú készítményekben jelen lévő NDMA-val összefüggő kockázatok meghaladják a készítmények előnyeit. Következésképp a CHMP úgy ítéli meg, hogy az összes ranitidin tartalmú készítmény előny-kockázat aránya negatív.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy egyszeri dózisú intravénás készítmények esetén az alacsonyabb beadott dózis (és az egyszeri alkalmazás) miatt megalapozott lehet az, hogy az esetleges endogén NDMA-képződés a vesében kevésbé releváns, mivel az egyszeri dózisban való beadással járó expozíció is alacsonyabb mértékű. A CHMP úgy módosította a forgalombahozatali engedélyek felfüggesztése megszüntetésének feltételeit, hogy azok figyelembe veszik ezeket e konkrét gyógyszerkészítmények esetén.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a ranitidin tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai, a hatóanyaggyártók, a hatósági gyógyszervizsgáló laboratóriumok és a nemzetközi illetékes hatóságok által elvégzett tesztek azt mutatták, hogy az IARC által az „emberre valószínűleg rákkeltő hatású” kategóriába sorolt (2A. kategóriájú karcinogén) NDMA a ranitidin gyógyszerhatóanyagok és ranitidint tartalmazó gyógyszerek szinte összes gyártási tételében az ICH M7 (R1) által megállapított, jelenlegi elveken alapuló elfogadható szintet meghaladó mennyiségben volt megtalálható.
- A CHMP a ranitidin gyógyszerhatóanyagban és ranitidint tartalmazó gyógyszerben az NDMA jelenlétéhez vezető lehetséges okok értékelése céljából az összes rendelkezésre álló adatot áttekintette. A CHMP továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja (S.A.L.F.) által a CHMP vélemény felülvizsgálatára vonatkozó kérelem alapját képező indoklást;
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az NDMA nemcsak a gyártási folyamat során keletkező szennyeződésként van jelen a ranitidin tartalmú gyógyszerekben, hanem a ranitidin mint hatóanyag lebomlásának eredményeként is. A ranitidin hatóanyagban és gyógyszerben zajló lebomlásáról jelenleg nem rendelkezünk kielégítő leírással.
- A CHMP ezenkívül azt a következtetést vonta le, hogy ebben a szakaszban nem zárható ki az NDMA ranitidin beadását követő endogén képződésének kockázata, és további vizsgálatokat kell végezni.
- Bár az epidemiológiai vagy klinikai vizsgálatok adatai ranitidin alkalmazását követően nem jelezték a rák fokozott kockázatát embereknél, a kockázat nem zárható ki, mivel a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem feltétlenül alkalmasak ennek a kockázatnak a kimutatására.
- Az NDMA különösen a gyógyszerhatóanyag lebomlása miatt bekövetkező képződése és a lehetséges endogén képződés súlyos aggályokat vet fel a ranitidin tartalmú gyógyszerek biztonságosságát illetően. A gyógyszerben az NDMA jelenlétével kapcsolatos, fenti bizonytalanságokat, valamint az *in vivo* képződés kockázatát és annak mértékét figyelembe véve a CHMP nem azonosított kockázatminimalizáló intézkedéseket azon felül, hogy az alkalmazás kerülése ebben a szakaszban elfogadható szintre csökkenthetné a kockázatot. A CHMP ezért úgy ítélte meg, hogy a ranitidin tartalmú készítményekben az NDMA jelenlétével összefüggő kockázatok meghaladják az előnyöket. Ezen felül a fenti aggályok miatt a CHMP nem támogatta az „élethossznál rövidebb” (Less-than-Lifetime, LTL) tartó expozíciós megközelítés alkalmazását a jövőben a ranitidinre vonatkozó NDMA-határértékek megállapítása során.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy egyszeri dózisú parenterális készítmények esetén megalapozott lehet az, hogy az esetleges endogén NDMA-képződés kevésbé releváns, mivel az egyszeri dózisban való beadással járó expozíció is alacsonyabb mértékű.

A CHMP véleménye

A CHMP következképpen úgy ítéli meg, hogy a ranitidin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CHMP a ranitidin tartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolja.

A ranitidin tartalmú gyógyszerek felfüggesztésének megszüntetéséhez a forgalombahozatali engedély jogosultja(i) az alábbiakat köteles(ek) benyújtani:

Egyszeri alkalmazásra szánt ranitidin tartalmú gyógyszerek esetén:

1. Ezen termékek pozitív előny-kockázat egyensúlyának támogatása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának tárgyalnia kell az endogén NDMA-képződés relevanciáját pl. a ranitidinből származó endogén NDMA-képződésre vonatkozó humán adatok, további kísérleti adatok (in vitro/in vivo) vagy szakirodalmi adatok alapján.
2. Az NDMA-ra vonatkozó határértéket a gyógyszer felszabadulási leírásában meg kell határozni. A határértéknek figyelembe kell vennie az NDMA szintjének a stabilitási vizsgálatokban megfigyelt esetleges növekedését. Az eltarthatósági idő végén a határértéket a ranitidin szabad bázis maximális napi dózisára kell alapozni, az ICH M7(R1) útmutatással összhangban figyelembe véve az alkalmazás módját, az NDMA 96 ng/nap maximális napi bevitele mellett.
3. Azt, hogy az NDMA-ra vonatkozó fenti határérték a gyógyszer eltarthatósági idejének végéig teljesül, a gyógyszer gyártási tétéleiről nyert, megfelelő adatokkal kell igazolni.
4. A forgalombahozatali engedély jogosultjának ellenőrző stratégiát kell bevezetnie az N-nitrózaminokra a ranitidin tartalmú gyógyszerek esetében.

Minden egyéb ranitidin tartalmú készítmény esetén

1. A forgalombahozatali engedély jogosultjának mennyiségi adatokat kell benyújtania az NDMA ranitidinből eredő, embereknel zajló endogén képződéséről, és igazolnia kell, hogy az eredmények alátámasztják-e a készítmény pozitív előny-kockázat profilját.
2. Az NDMA-ra vonatkozó határértéket a gyógyszer felszabadulási leírásában meg kell határozni. A határértéknek figyelembe kell vennie az NDMA szintjének a stabilitási vizsgálatokban megfigyelt esetleges növekedését. Az eltarthatósági idő végén a határértéket a ranitidin szabad bázis maximális napi dózisára kell alapozni, az ICH M7(R1) útmutatással összhangban figyelembe véve az alkalmazás módját, az NDMA 96 ng/nap maximális napi bevitele mellett.
3. Azt, hogy az NDMA-ra vonatkozó fenti határérték a gyógyszer eltarthatósági idejének végéig teljesül, a gyógyszer gyártási tétéleiről nyert, megfelelő adatokkal kell igazolni.
4. A forgalombahozatali engedély jogosultjának ellenőrző stratégiát kell bevezetnie az N-nitrózaminokra a ranitidin tartalmú gyógyszerek esetében.