

II priedas
Mokslinēs īšvados

Mokslinės išvados

2019 m. liepos mėn. privačios Jungtinių Amerikos Valstijų laboratorijos atliktais tyrimais nustatyta, kad n-nitrozodimetilaminas (NDMA) gali susidaryti kaip ranitidino skilimo produktas. 2019 m. rugpjūčio mėn., remiantis oficialių vaistų kontrolės laboratorijų atsitiktinai atrinktų ir ištirtų ranitidino veikliosios vaistinės medžiagos partijų ir ES rinkoje esančių galutinių produktų tyrimų preliminariais rezultatais, šiuose ranitidino preparatuose buvo nustatytas susirūpinimą keliantis NDMA kiekis, atsižvelgiant į Tarptautinės tarybos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairėse Nr. M7 (toliau – TSK Nr. M7) nustatytus principus. Be to, buvo atlikti *in vitro* tyrimai su skirtingo pH ranitidino tirpalais su nitritu ir be jo, siekiant įvertinti, ar NDMA susidarytų *in vivo* panašiomis pH sąlygomis. Nors tyrimų metu naudota nitrito koncentracija buvo gerokai didesnė už įprastą jo koncentraciją žmogaus skrandyje, iš rezultatų matyti, kad dėl nitrito, esant rūgštiniam pH, NDMA gali susidaryti iš ranitidino. Remiantis kreipimosi procedūros pradžioje turėtais analizės rezultatais nustatyta, kad NDMA taip pat gali susidaryti iš ranitidino tam tikrų analizės procedūrų metu, ypač kai jos atliekamos aukštoje temperatūroje.

Apskritai, laikytasi nuomonės, jog įmanoma, kad NDMA gali susidaryti tam tikromis sąlygomis, kai iš ranitidino atpalaiduotą nitrozodimetilaminą (DMA) veikia nitrito šaltinis (pvz., natrio nitritas).

Europos Komisija nusprendė, kad būtina įvertinti šių nustatytų faktų svarbą, galimas esmines priežastis ir jų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, naudos ir rizikos santykiui.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, 2019 m. rugsėjo 12 d. Europos Komisija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, kad būtų įvertinta šių nustatytų faktų svarba, galimos esminės priežastys ir jų poveikis vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, naudos ir rizikos santykiui ir pagal poreikį būtų imtasi atitinkamų tolesnių veiksmų.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

NDMA turi stiprų mutageninį kancerogeninį poveikį daugelio skirtingų rūšių gyvūnams; remdamasi su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, Tarptautinė vėžio mokslinių tyrimų agentūra (IARC) priskiria NDMA prie „žmonėms tikriausiai kancerogeniškų“ medžiagų. Nepaisant to, kad šiuo metu NDMA poveikis žmogaus sveikatai tik ekstrapoliuojamas iš tyrimų su gyvūnais, pagrįsta daryti prielaidą, kad poveikis, kuris nustatytas atliekant tyrimus su gyvūnais, gali pasireikšti ir žmonėms.

Beveik visose ranitidino ir vaistinių preparatų partijose, kurios buvo tiriamos dėl NDMA, NDMA kiekis viršijo priimtą 0,16 ppm ribą, kuri apskaičiuota remiantis leidžiama 96 ng per parą doze per visą gyvenimą ir didžiausia 600 mg ranitidino paros doze per visą gyvenimą. Vis dar trūksta būtinos informacijos apie galutiniame produkte susidarantį NDMA, įskaitant apie NDMA, kuris susidaro kaip skilimo produktas ir (arba) metabolitas. Vaistinių preparatų užteršimo galimai kancerogeniškais nitrozaminais, ypač NDMA, kai viršijama jų leidžiama paros dozė, rizikos klausimas neišspręstas.

Peržiūrėjęs visus šiuo metu turimus duomenis apie saugumą ir veiksmingumą ir paaiškinimų žodžiu metu gautą papildomą informaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikosi nuomonės, kad šiame etape neįmanoma išspręsti NDMA susidarymo keliamos rizikos klausimo, todėl vienintelė priimtina rizikos mažinimo priemonė yra vengti vartoti preparatus, kurių sudėtyje yra ranitidino, kol minėti neaiškumai bus pašalinti. CHMP priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į neaiškumus, susijusius su esminėmis priežastimis, dėl kurių NDMA susidaro veikliojoje medžiagoje ir vaistiniuose preparatuose, ir atsižvelgdamas į tai, kad šiame etape negalima atmesti rizikos, kad NDMA gali susidaryti endogeniškai, pacientams pavartojus ranitidino, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Į šiuos klausimus, susijusius su NDMA kaip skilimo produkto ir (arba) metabolito susidarymu ir jo endogeninio susidarymo galimybėmis, turi būti atsakyta. Dėl šios priežasties CHMP rekomendavo

sustabdyti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, registracijos pažymėjimų galiojimą. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad rinkoje yra kitų vaistų, kuriuos galima vartoti vietoj ranitidino.

Kad sustabdytas registracijos pažymėjimo galiojimas būtų atnaujintas, turi būti įvykdytos visos toliau nurodytos sąlygos:

- registruotojas (-ai) privalo atlikti tyrimą dėl galimo endogeninio NDMA susidarymo ir įrodyti, kad jo rezultatais galima pagrįsti teigiamą naudos ir rizikos santykį;
- registracijos pažymėjimo dokumentų rinkinyje nurodyti atitinkamą ribą, kuria remiantis būtų galima kontroliuoti nitrozaminų kiekį vaistiniuose preparatuose, ir
- patvirtinti strateginį kontrolės planą;
- išleidimo metu taikytiną ribą reikės apskaičiuoti remiantis didžiausia ranitidino laisvosios bazės paros doze, atsižvelgiant į vartojimo būdą, vadovaujantis TSK gairių Nr. M7 R1 priedu (toliau – TSK Nr. M7 (R1)), kai didžiausia NDMA paros dozė yra 96 ng per parą. Apskaičiuojant šią išleidimo metu taikytiną ribą, reikėtų atsižvelgti į bet kokią NDMA kiekio padidėjimą, nustatytą stabilumo tyrimų metu. Registruotojas (-ai) taip pat turėtų pateikti vaistinių preparatų partijų tyrimų duomenis, kuriais įrodytų, kad veikliosios medžiagos skilimas kontroliuojamas visą vaistinio preparato tinkamumo laiką.

TSK Nr. M7(R1) išdėstyti mutageninį poveikį turinčių priemaišų ir (arba) priemaišų, į kurias reaguoja DNR, ribų nustatymo principai. Šiose gairėse N-nitrozaminai priskiriami prie susirūpinimą keliančių junginių kohortos. Remiantis TSK Nr. M7 nustatytais principais, 96 ng NDMA paros dozė anksčiau buvo nustatyta kaip leidžiama dozė (LD), kuri siejama su papildoma 10-5 naviko rizika. Darant prielaidą, kad didžiausia paros dozė vertinant poveikį per visą gyvenimą (arba per daugiau nei 10 metų) yra 600 mg, ši LD vaistiniuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino, yra 0,16 ppm.

Remiantis šia LD apskaičiuota riba būtų toksikologiniu požiūriu pagrįsta, kadangi papildoma vėžio rizika neviršytų 10-5 (arba 1: 100 000 pacientų). Turint omenyje, kad NDMA yra skilimo produktas, ranitidino atveju veikiausiai nebūtų įmanoma pasiekti mažesnės ribos. Sartinų atveju būtų kitaip, nes pakeitus sintezės metodus, būtų galima pakankamai sumažinti N-nitrozaminų susidarymo tikimybę.

Ši riba apskaičiuojama remiantis per visą gyvenimą suvartota doze. Atsižvelgiant į NDMA keliamą riziką, neaiškias skilimo charakteristikas, taip pat į ranitidino naudą ir galimą pakartotinį vartojimą nors kartą gyvenime arba ilgalaikį jo vartojimą, negalima taikyti poveikio ne visą gyvenimą (angl. *Less-than-Lifetime*) metodo, kuriuo vadovaujantis reikėtų taikyti pataisos koeficientą, dėl kurio ši riba būtų didesnė.

Taip pat registruotojas (-ai) turėtų patvirtinti strateginį kontrolės planą, kuriame turėtų būti nurodytos šiuo metu taikomos ir numatomos priemonės nitrozaminų susidarymo ir (arba) taršos jais rizikai sumažinti (pvz., gamybos proceso pakeitimas, atitinkamų specifikacijų nustatymas ir atitinkamų metodų sukūrimas, priemonės, susijusios su patalpomis ir įranga, pvz., valymo procedūros, aplinkos stebėseną), taip pat priemonės, kuriomis būtų galima kontroliuoti bet kokius būsimus pokyčius, kurie gali turėti poveikį šiai rizikai (pvz., tiekėjo pasikeitimą, gamybos proceso pakeitimus, su pakuote susijusius pokyčius).

Strateginiame kontrolės plane registruotojas (-ai) turėtų numatyti visus pakeitimus, kuriuos būtina atlikti, kad būtų galima kontroliuoti N-nitrozaminų susidarymo riziką, taip pat kuo labiau sumažinti jų kiekį iki nustatytos ribos, atsižvelgiant į leidžiamą dozę.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2020 m. balandžio mėn. PRAC posėdyje priėmus CHMP nuomonę, vienas registruotojas (S.A.L.F.) pareiškė nesutinkantis su pirmine CHMP nuomone ir, paprašęs pakartotinai išnagrinėti priimtą

nuomonę, S.A.L.F. pateikė tokio prašymo priežastis. CHMP patvirtino, kad pirminės kreipimosi procedūros metu komitetas apsvarstė visus registruotojų pateiktus duomenis. Nepaisydamas to ir atsižvelgdamas į registruotojo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, CHMP iš naujo įvertino turimus duomenis pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

CHMP išvados dėl pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę

Klinikiniai aspektai

Moksliniu požiūriu gali būti, kad pagrindinė liga didina skrandžio ir kepenų vėžio riziką H₂ receptorių agonistais gydomiems pacientams. Todėl NDMA poveikis žmogaus sveikatai ekstrapoliuojamas iš tyrimų su gyvūnais. Kadangi atliekant tyrimus su gyvūnais nustatyti DNR pažeidimo mechanizmai yra svarbūs ir žmonėms, galima daryti prielaidą, kad į organizmą patekus pakankamai dideliems tokio tipo nitrozaminų kiekiams, gyvūnams nustatytas poveikis gali pasireikšti ir žmonėms. Negalima atmesti galimybės, kad NDMA gali ne tik patekti į žmogaus organizmą kaip priemaiša vartojant ranitidiną, bet ir endogeniškai susidaryti iš ranitidino. Tai reikėtų vertinti kaip papildomus rizikos veiksnius, didinančius bendrą navikų vystymosi riziką, siejamą su foniniu nitrozaminų poveikiu. Vis dėlto bet kokia galima vėžio rizika dėl su ranitidino vartojimu siejamo NDMA poveikio yra nedidelė ir veikiausiai jos nepavyks nustatyti atliekant įprastinius tyrimus su gyvūnais ar epidemiologinius tyrimus, turint omeny vėžio vystymosi pradžios latentškumą ir tai, kad bet kokia galima vėžio rizika, kurią lemia su ranitidino vartojimu siejamas NDMA poveikis, yra nedidelė, palyginti su fonine rizika susirgti vėžiu per visą gyvenimą. Todėl nors epidemiologiniais ir klinikiniais tyrimais nenustatyta, kad, pavartojus ranitidino, žmonėms kyla didesnė vėžio rizika, negalima atmesti teorinės rizikos galimybės.

Poveikio ne visą gyvenimą (PNVG) metodas

Atsižvelgdamas į registruotojo pasiūlymą svarstant Ranitidina S.A.L.F. vartojimo trukmę taikyti PNVG metodą, CHMP dar kartą patvirtino savo nuomonę, kad taršos N-nitrozaminais atveju šis metodas priimtinas tik išimtinėmis aplinkybėmis. Šiuo atveju CHMP nenustatė tokių išimtinių aplinkybių. Taip pat atkreipiamas dėmesys į tai, kad yra tam tikrų neaiškumų dėl galimo endogeninio NDMA susidarymo išgėrus ranitidino, dėl kurių negalima taikyti PNVG metodo.

Kaip ir CHMP anksčiau priimtoje nuomonėje, NDMA kiekio ranitidino preparatuose riba, skaičiuojama remiantis didžiausia paros doze ir darant prielaidą, kad vaistas dar gali būti vartojamas kada nors gyvenime, laikoma moksliskai pagrįsta. Esant trumpesnei vartojimo trukmei, faktinė rizika pacientams būtų dar mažesnė, bet nebūtų galima nustatyti didesnių kiekio ribų. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad vienkartinės dozės atveju – atsižvelgiant į tai, kad didžiausia NDMA kiekio riba yra 96 ng per parą ir kad vartojant vieną 50 mg dozę, kai vaistas vartojamas tik kartą prieš operaciją siekiant išvengti Mendelsono sindromo, – ši NDMA riba siektų 1,92 ppm.

NDMA ne tik yra kaip priemaišos galutiniuose produktuose su ranitidinu – skylant veikliajai medžiagai, NDMA kiekis taip pat ilgainiui didėja per visą galutinio produkto tinkamumo laiką. Be to, negalima atmesti galimybės, kad endogeninį NDMA susidarymą lemia ranitidino vartojimas. Neįmanoma visapusiškai iširti ranitidino preparatų klinikinio saugumo ir reikėtų atlikti išsamesnius endogeninio NDMA susidarymo tyrimus.

Dėl minėtų priežasčių CHMP nusprendė, kad registruotojo pasiūlymui taikyti PNVG metodą negalima pritarti dėl ankstesnėse pastraipose paaiškintų priežasčių ir kad visos ribos, gavus atitinkamus skilimo duomenis, turėtų būti skaičiuojamos remiantis poveikiu visą gyvenimą, t. y. 96 ng NDMA per parą.

Parenteriniu būdu vartojamo ranitidino vartojimas tik siekiant išvengti Mendelsono sindromo

Kaip alternatyvą NDMA kiekio savo gaminamuose vaistiniuose preparatuose ribos nustatymui taikant PNVG metodą, registruotojas pasiūlė apriboti šiuo metu patvirtintas terapines indikacijas, numatant galimybę juos vartoti tik atliekant premedikaciją prieš sukeliant neįtrauktą tiems pacientams, kuriems kyla rūgščių aspiracijos (Mendelsono sindromo) rizika. Registruotojas argumentavo, kad kadangi vaistas vartojamas vieną kartą, nitrozaminų kiekis jame nesvarbus.

Šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu registruotojas nustatė tik vieną rizikos mažinimo priemonę NDMA poveikiui sumažinti, t. y. apriboti ranitidino vartojimą iki vieno karto, atliekant premedikaciją prieš sukeliant neįtrauktą tiems pacientams, kuriems kyla rūgščių aspiracijos sindromo (Mendelsono sindromo) rizika. Kaip minėta, taikant pasiūlytą priemonę, sumažėtų į žmogaus organizmą patenkantis NDMA kiekis, bet ne rizika vaistą vartojantiems pacientams. Dėl tų pačių jau aptartų priešasčių CHMP taip pat nepavyko nustatyti jokių išimtinių aplinkybių, kuriomis remiantis būtų galima taikyti PNVG metodą šios indikacijos atveju.

CHMP laikėsi nuomonės, kad yra pernelyg daug neaiškumų dėl endogeninio NDMA susidarymo vartojant ranitidiną ir ilgalaikio veikliosios medžiagos skilimo, dėl kurio susidaro NDMA, rizikos. CHMP laikėsi nuomonės, kad ši rizika yra didesnė už naudą, todėl CHMP patvirtino savo pirminę nuomonę, kad šiuo metu visų farmacinių formų ranitidino preparatų (įskaitant vartojamus parenteriniu būdu) naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Vis dėlto CHMP pritarė registruotojo argumentui, kad ranitidino vartojimo keliama rizika galėtų būti mažesnė, jeigu jis būtų vartojamas parenteriniu būdu ir būtų vartojama tik viena nedidelė vaisto dozė. Tokia išvada grindžiama tuo, kad gali būti, jog vartojant mažesnę vaisto dozę (ir ją vartojant vieną kartą), dėl mažesnės ekspozicijos vaistą pavartojus vieną kartą, tokiomis klinikinėmis aplinkybėmis galimas endogeninis NDMA susidarymas inkstuose turėtų mažesnės reikšmės. Todėl negalima atmesti galimybes, kad galima rizika tokius vaistus vartojant vieną kartą yra labai nedidelė arba nereikšminga.

CHMP sutarė įtraukti šį elementą į reikalavimus įrodyti teigiamą naudos ir rizikos santykį ir pakoreguoti duomenis, kuriuos reikalaujama pateikti siekiant pagrįsti teigiamą šių preparatų naudos ir rizikos santykį. Todėl pagal vienkartiniam parenteriniam vartojimui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, registracijos pažymėjimo sustabdyto galiojimo atnaujinimo 1-ą sąlygą reikalaujama, kad registruotojas tik aptartų endogeninio NDMA susidarymo vartojant šiuos preparatus reikšmę.

1. Siekdamas pagrįsti teigiamą šių preparatų naudos ir rizikos santykį, registruotojas turėtų aptarti endogeninio NDMA susidarymo reikšmę, remdamasis, pvz., duomenimis apie endogeninį NDMA susidarymą žmogaus organizme vartojant ranitidiną, taip pat papildomais bandymų duomenimis (*in vitro* ir (arba) *in vivo*) arba mokslinėje literatūroje pateikta informacija.

Kitos šios procedūros pirminiame etape nustatytos sąlygos paliekamos galioti visų vaistinių preparatų atžvilgiu.

2. „Vaistinio preparato išleidimo specifikacijoje turėtų būti nustatyta NDMA kiekio riba. Apskaičiuojant šią ribą, reikėtų atsižvelgti į bet kokį NDMA kiekio padidėjimą, nustatytą stabilumo tyrimų metu. NDMA kiekio riba vaistinio preparato tinkamumo laikotarpio pabaigoje turėtų būti apskaičiuota remiantis didžiausia ranitidino laisvosios bazės paros doze, atsižvelgiant į vaistinio preparato vartojimo būdą, vadovaujantis TSK Nr. M7(R1), kai didžiausia NDMA paros dozė yra 96 ng per parą;
3. Remiantis atitinkamais vaistinio preparato partijų tyrimų duomenimis turėtų būti įrodyta, kad NDMA kiekio riba neviršijama iki vaistinio preparato tinkamumo laikotarpio pabaigos.

4. Registruotojas turėtų įgyvendinti strateginį kontrolės planą dėl N-nitrozaminų susidarymo vaistiniuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino.“

Visais kitais atvejais (geriamųjų preparatų ar parenteriniu būdu vartojamų preparatų kitų indikacijų atveju) turėtų būti taikoma sustabdyto registracijos pažymėjimo galiojimo atnaujinimo 1-a sąlyga, dėl kurios sutarta kreipimosi procedūros pirminiame etape.

1. „Registruotojas turėtų pateikti kiekybinius duomenis apie endogeninį NDMA susidarymą žmogaus organizme pavartojus ranitidino ir įrodyti, kad tyrimų rezultatais galima pagrįsti teigiamą preparato naudos ir rizikos santykį.“

Galutinis naudos ir rizikos santykis

2020 m. birželio 3 d. vienas registruotojas (S.A.L.F.) pateikė išsamiai paaiškintas priežastis, kuriomis remdamasis prašė pakartotinai išnagrinėti pirminę CHMP nuomonę.

Peržiūrėjęs registruotojo pateiktas priežastis ir turimus klinikinių saugumo tyrimų duomenis, CHMP patvirtino savo ankstesnę nuomonę, kad nėra duomenų, kuriais būtų galima įrodyti ranitidino terapijos priežastinį ryšį su vėžio vystymusi juo gydytiems pacientams, todėl atitinkamo teiginio nereikia keisti. Tačiau bet kokia galima vėžio rizika dėl su ranitidino vartojimu siejamo NDMA poveikio yra nedidelė ir veikiausiai jos nepavyks nustatyti atliekant įprastinius tyrimus su gyvūnais ar epidemiologinius tyrimus. Nors epidemiologiniais ir klinikiniais tyrimais nenustatyta, kad, pavartojus ranitidino, žmonėms kyla didesnė vėžio rizika, negalima atmesti teorinės rizikos galimybės.

Remdamasis visais turimais duomenimis ir atidžiai įvertinęs priežastis, kuriomis pagrįstas prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, CHMP patvirtino, kad PNVG metodas netinkamas, siekiant pagrįsti, kad parenteriniu būdu vartojamuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino, gali būti didesnis NDMA kiekis.

Registruotojui nepavyko nustatyti jokių kitų rizikos mažinimo priemonių, išskyrus vartojimo apribojimą iki vieno karto atliekant premedikaciją prieš sukeliant neįaustrą tiems pacientams, kuriems kyla rūgščių aspiracijos sindromo (Mendelsono sindromo) rizika. Vis dėlto, nors esant trumpesnei vartojimo trukmei, faktinė rizika pacientams būtų dar mažesnė, dėl to negalima nustatyti didesnių kiekio ribų.

Todėl, atsižvelgdamas į neaiškumus dėl endogeninio NDMA susidarymo vartojant ranitidiną ir ilgalaikio veikliosios medžiagos skilimo, dėl kurio susidaro NDMA, rizikos, CHMP nusprendė, kad rizika, susijusi su NDMA buvimu vaistiniuose preparatuose, kuriuose yra ranitidino, yra didesnė už jų naudą. Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

CHMP laikėsi nuomonės, kad, kai vartojami vienkartiniam vartojimui skirti intraveniniai preparatai, gali būti, kad vartojant mažesnę jų dozę (ir ją vartojant vieną kartą), dėl mažesnės ekspozicijos vaistą pavartojus vieną kartą, galimas endogeninis NDMA susidarymas inkstuose turėtų mažesnės reikšmės. CHMP peržiūrėjo šių konkrečių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sustabdyto galiojimo atnaujinimo sąlygas, kad į jas būtų įtrauktas šis elementas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino;
- registruotojų, veikliosios vaistinės medžiagos gamintojų, oficialių vaistų kontrolės laboratorijų ir tarptautinių kompetentingų institucijų atlikti tyrimai atskleidė, kad, remiantis šiuo metu galiojančiais TSK Nr. M7(R1) įtvirtintais principais, beveik visose ranitidino veikliųjų medžiagų

ir vaistinių preparatų partijose, kurios buvo tiriamos, NDMA, kuris IARC priskiriamas prie „žmonėms tikriausiai kancerogeniškų“ medžiagų (2A klasės kancerogenas), kiekis viršija priimtina koncentraciją;

- CHMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, siekdamas įvertinti galimas esmines priežastis, dėl kurių ranitidino veikliojoje medžiagoje ir vaistiniame preparate gali atsirasti NDMA; CHMP taip pat apsvarstė argumentus, kuriuos pateikė vienas registruotojas (S.A.L.F), kaip prašymo pakartotinai išnagrinėti CHMP nuomonę pagrindą;
- CHMP priėjo prie išvados, kad vaistiniuose preparatuose su ranitidinu NDMA yra ne tik kaip priemaišos, kuri gali susidaryti gamybos proceso metu, bet ir dėl ranitidino kaip veikliosios medžiagos skilimo. Ranitidino skilimas veikliojoje medžiagoje ir vaistiniame preparate šiuo metu nepakankamai ištirtas;
- be to, CHMP priėjo prie išvados, kad šiame etape negalima atmesti galimybės, jog NDMA gali susidaryti endogeniškai, pavartojus vaistinio preparato, ir kad reikėtų atlikti išsamesnį tyrimą;
- nors nei epidemiologinių, nei klinikinių tyrimų duomenimis, pavartojus ranitidino, vėžio rizika žmonėms nepadidėja, vėžio rizikos galimybės negalima atmesti, nes gali būti, kad šiuo metu turimų duomenų nepakanka tokiai rizikai nustatyti;
- NDMA susidarymo, ypač dėl veikliosios medžiagos skilimo, mastas ir galimas endogeninis NDMA susidarymas kelia rimtų abejonių dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, saugumo. Atsižvelgiant į neaiškumus, susijusius su vaistiniame preparate esančiu NDMA, taip pat į jo susidarymo *in vivo* riziką ir mastą, CHMP nepavyko nustatyti rizikos mažinimo priemonių, kuriomis šiame etape būtų galima sumažinti riziką iki priimtino lygio, išskyrus tai, kad reikėtų vengti šio vaisto vartojimo. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad rizika, susijusi su preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino, esančiu NDMA, yra didesnė už jų teikiamą naudą. Be to, dėl minėtų abejonių CHMP nepritarė, kad nustatant būsimo NDMA kiekio ranitidino preparatuose ribas būtų taikomas poveikio ne visą gyvenimą (PNVG) metodas.
- CHMP laikėsi nuomonės, kad, kai vartojami vienkartiniam vartojimui skirti parenteriniais būdais vartojami preparatai, gali būti, kad dėl mažesnės ekspozicijos vaistą pavartojus vieną kartą, galimas endogeninis NDMA susidarymas inkstuose turėtų mažesnės reikšmės.

CHMP nuomonė

Dėl minėtų priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, naudos ir rizikos santykis nėra palankus.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Kad sustabdytas vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino, registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas (-ai) privalo pateikti toliau nurodytus duomenis.

Dėl vienkartiniam vartojimui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino

1. Siekdamas pagrįsti teigiamą šių preparatų naudos ir rizikos santykį, registruotojas turėtų aptarti endogeninio NDMA susidarymo reikšmę, remdamasis, pvz., duomenimis apie endogeninį NDMA susidarymą žmogaus organizme vartojant ranitidiną, taip pat papildomais bandymų duomenimis (*in vitro* ir (arba) *in vivo*) arba mokslinėje literatūroje pateikta informacija.
2. Vaistinio preparato išleidimo specifikacijoje turėtų būti nustatyta NDMA kiekio riba. Apskaičiuojant šią ribą, reikėtų atsižvelgti į bet kokią NDMA kiekio padidėjimą, nustatytą stabilumo tyrimų metu. NDMA kiekio riba vaistinio preparato tinkamumo laikotarpiu pabaigoje turėtų būti apskaičiuota

remiantis didžiausia ranitidino laisvosios bazės paros doze, atsižvelgiant į vaistinio preparato vartojimo būdą, vadovaujantis TSK Nr. M7(R1), kai didžiausia NDMA paros dozė yra 96 ng per parą.

3. Remiantis atitinkamais vaistinio preparato partijų tyrimų duomenimis turėtų būti įrodyta, kad NDMA kiekio riba neviršijama iki vaistinio preparato tinkamumo laikotarpio pabaigos.
4. Registruotojas turėtų įgyvendinti strateginį kontrolės planą dėl N-nitrozaminų susidarymo vaistiniuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino.

Dėl visų kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ranitidino

1. Registruotojas turėtų pateikti kiekybinius duomenis apie endogeninį NDMA susidarymą žmogaus organizme pavartojus ranitidino ir įrodyti, kad tyrimų rezultatais galima pagrįsti teigiamą preparato naudos ir rizikos santykį.
2. Vaistinio preparato išleidimo specifikacijoje turėtų būti nustatyta NDMA kiekio riba. Apskaičiuojant šią ribą, reikėtų atsižvelgti į bet kokią NDMA kiekio padidėjimą, nustatytą stabilumo tyrimų metu. NDMA kiekio riba vaistinio preparato tinkamumo laikotarpio pabaigoje turėtų būti apskaičiuota remiantis didžiausia ranitidino laisvosios bazės paros doze, atsižvelgiant į vaistinio preparato vartojimo būdą, vadovaujantis TSK Nr. M7(R1), kai didžiausia NDMA paros dozė yra 96 ng per parą.
3. Remiantis atitinkamais vaistinio preparato partijų tyrimų duomenimis turėtų būti įrodyta, kad NDMA kiekio riba neviršijama iki vaistinio preparato tinkamumo laikotarpio pabaigos.
4. Registruotojas turėtų įgyvendinti strateginį kontrolės planą dėl N-nitrozaminų susidarymo vaistiniuose preparatuose, kurių sudėtyje yra ranitidino.