

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

F'Lulju 2019, is-sejbiet minn laboratorju privat fl-Istati Uniti (US) indikaw li ranitidine jista' jiġġenera l-NDMA bħala prodott ta' dekompożizzjoni. F'Awwi 2019, ir-riżultati preliminari f'għażla aleatorja u ttestjar minn laboratorji ta' kontroll tal-mediċini uffiċjali (OMCLs) ta' lottijiet tal-API ta' ranitidine u prodotti lesti disponibbli fl-UE wrew livelli ta' NDMA f'firxa li qajmet tħassib skont il-prinċipji ta' ICH-M7. Barra minn hekk, twettqu studji *in vitro* b'soluzzjonijiet ta' ranitidine b'pH differenti bi jew mingħajr nitrit biex jevalwaw jekk kundizzjonijiet simili tal-pH fir-rigward tal-kundizzjonijiet *in vivo* jwasslux għall-formazzjoni tal-NDMA. Għalkemm il-livelli ta' nitrit użati kienu ħafna ogħla minn dawk li normalment ikunu preżenti fl-istonku tal-bniedem, ir-riżultati jidher li jindikaw li l-NDMA seta' jiġi ffurmat minn ranitidine b'pH aċiduż fil-preżenza tan-nitrit. Abbażi tar-riżultati analitiċi disponibbli fil-bidu tal-proċedura ta' referenza, deher li l-NDMA jista' jiġi ffurmat ukoll minn ranitidine matul ċerti proċeduri analitiċi, speċjalment dawk li jużaw temperaturi għoljin.

B'mod ġenerali, ġie kkunsidrat possibbli li NDMA seta' jiġi ġġenerat taħt ċerti kundizzjonijiet meta DMA rilaxxat minn ranitidine jiġi espost għal sors tan-nitrit (eż. nitrit tas-sodju).

Il-Kummissjoni Ewropea ikkunsidrat li kien meħtieġ li tiġi evalwata r-rilevanza ta' dawn is-sejbiet, il-kawżi ewlenin potenzjali u l-impatt tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, fit-12 ta' Settembru 2019, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura ta' referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE biex tevalwa r-rilevanza ta' dawn is-sejbiet, il-kawżi ewlenin potenzjali u l-impatt tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ranitidine u biex tiegħu kwalunkwe azzjoni sussegwenti kif meħtieġ.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

NDMA huwa karċinoġenu mutaġeniku b'saħħtu f'numru ta' speċi ta' annimali differenti u abbażi ta' *data* dwar l-annimali, NDMA huwa kklassifikat mill-Aġenzija Internazzjonali għar-Riċerka dwar il-Kanċer (IARC) bħala "probabbilment karċinoġeniku għall-bniedem". Minkejja l-fatt li l-impatt tal-NDMA fuq is-saħħa tal-bniedem bħalissa huwa biss estrapolat minn studji fuq l-annimali, huwa prudenti li wieħed jassumi li l-effetti li jidher fl-annimali jistgħu jsejtnu wkoll fil-bniedem.

Kważi l-lottijiet kollha tal-API u l-prodotti mediċinali ta' ranitidine li ġew ittestjati għal NDMA, fihom NDMA 'l fuq minn 0.16 ppm, li huwa bbażat fuq doża aċċettabbli ta' 96 ng/jum tul il-ħajja u doża massima ta' kuljum ta' ranitidine ta' 600 mg tul il-ħajja. Informazzjoni meħtieġa relatata mal-preżenza tal-NDMA fil-prodotti finali, inkluż il-formazzjoni tal-NDMA bħala prodott ta' degradazzjoni u/jew metabolit, għadha nieqsa. Ir-riskju ta' kontaminazzjoni bin-nitrożammuni karċinoġeniċi potenzjali, speċjalment bl-NDMA, ogħla mid-doża aċċettabbli ta' kuljum, mhux solvut.

Abbażi tar-reviżjoni tad-*data* kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja u informazzjoni addizzjonali li waslet matul l-ispejgazzjonijiet orali, is-CHMP jikkunsidra li r-riskju tal-preżenza tal-NDMA ma jistax jiġi indirizzat b'mod adegwat f'dan l-istadju, u għalhekk l-evitar tal-użu ta' prodotti li fihom ranitidine sakemm jiġu indirizzati l-inċertezzi ta' hawn fuq huwa l-unika miżura aċċettabbli tal-imminimizzar tar-riskju. Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom ranitidine huwa negattiv fid-dawl tal-inċertezzi dwar il-kawżi ewlenin għall-preżenza tal-NDMA fis-sustanza attiva u fil-prodotti mediċinali, u fid-dawl tal-fatt li r-riskju ta' formazzjoni endoġena tal-NDMA wara l-għoti ta' ranitidine lill-pazjenti ma jistax jiġi eskluż f'dan l-istadju.

Dawn l-elementi relatati mal-formazzjoni tal-NDMA bħala prodott ta' degradazzjoni u/jew metabolit u l-potenzjal għal formazzjoni endoġena jeħtieġ li jiġu mwiegħba. B'konsegwenza ta' dan, is-CHMP irrakkomanda li jiġu sospizi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq kollha għall-prodotti mediċinali li fihom ranitidine. Is-CHMP innota li hemm disponibbli alternattivi ta' trattament għal ranitidine.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MA), għandhom jiġu ssodisfati l-kundizzjonijiet kollha li ġejjin:

- L-MAH(s) għandu(hom) jinvestiga(w) il-formazzjoni endoġena potenzjali u juri(u) li din tappoġġa bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju,
- fid-dossier tal-MA għandu jiddaħħal limitu adegwat biex tiġi kkontrollata l-preżenza ta' nitrożammini u
- tiġi stabbilita strategija ta' kontroll.
- Il-limitu mar-rilaxx se jeħtieġ li jkun ibbażat fuq id-doża massima ta' kuljum ta' bażi libera ta' ranitidine waqt li jiġi kkunsidrat il-metodu ta' amministrazzjoni skont il-linja gwida ICH M7(R1), b'doża massima ta' kuljum tal-NDMA ta' 96 ng/jum. Dan il-limitu mar-rilaxx għandu jqis kwalunkwe żieda fil-livelli tal-NDMA osservata matul l-istudji dwar l-istabilità. L-MAH(s) għandu(hom) jipprovdi(u) ukoll *data* tal-lott għall-prodotti mediċinali biex jur(u) li d-degradazzjoni tas-sustanza mediċinali hija kkontrollata matul il-perjodu ta' stabilità.

Il-linja gwida ICH M7(R1) tistipula prinċipji għad-determinazzjoni tal-limiti għall-impuritàjiet mutaġeniċi / reattivi għad-DNA. N-nitrożammini jappartjenu għal komposti ta' "koorti ta' tħassib" f'din il-linja gwida. Abbażi tal-prinċipji fl-ICH M7, l-esponiment ta' kuljum għall-NDMA ta' 96 ng kien diġà stabbilit bħala Doża Aċċettabbli (AI, Acceptable Intake), li huwa assoċjat ma' riskju addizzjonali ta' tumur ta' 10-5. Jekk tiġi preżunta doża massima ta' kuljum ta' 600 mg tul il-ħajja (jew f'eċċess ta' 10 snin), din l-AI twassal għal limitu ta' 0.16 ppm fil-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.

Limitu bbażat fuq l-AI ikun tossikoloġikament ġustifikabbli peress li r-riskju ta' tumur żejjed ma jaqbiż 10-5 (jew 1:100,000 pazjent). Meta jiġi kkunsidrat li l-NDMA huwa degradanti, x'aktarx li ma jkunux jistgħu jinkisbu limiti aktar baxxi fil-każ ta' ranitidine. Dan huwa differenti mill-każ ta' sartans fejn bidla tal-metodi tas-sinteżi tista' tevita b'mod suffiċjenti l-formazzjoni ta' N-nitrożammini.

Dan il-limitu huwa bbażat fuq esponiment matul il-ħajja. L-approċċ "Inqas minn tul il-ħajja" (LTL, Less-than-Lifetime) li jkun jinkludi fattur ta' korrezzjoni li jwassal għal limitu ogħla mhuwiex aċċettabbli fid-dawl tar-riskji tal-NDMA, il-profil ta' degradazzjoni mhux ċar, il-benefiċċji ta' ranitidine u l-użu ripetut potenzjali tul il-ħajja jew l-użu kroniku.

L-MAH(s) għandu(hom) jistabbilixxi(u) ukoll strategija ta' kontroll li għandha tinkludi miżuri attwali u prospettivi biex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' generazzjoni/kontaminazzjoni bi kwalunkwe nitrożamina (eż. bidla fil-proċess ta' manifattura, l-introduzzjoni ta' speċifikazzjonijiet xierqa u l-iżvilupp ta' metodi xierqa, miżuri fuq il-post u t-tagħmir, bħal proċeduri ta' tindif, monitoraġġ ambjentali) u kontroll ta' kwalunkwe bidla futura li tista' tħalli impatt fuq dan ir-riskju (eż. bidla tal-fornitur, bidla fil-proċess tal-manifattur, bidla fl-ippakkjar).

Bħala parti mill-istrategija ta' kontroll, l-MAH(s) għand(hom) jintroduċi(u) kull bidla meħtieġa biex jiġi kkontrollat ir-riskju tal-preżenza tal-N-nitrożammini u biex il-preżenza tagħhom tiġi mminimizzata kemm jista' jkun taħt il-limitu abbażi tad-doża aċċettabbli.

Proċedura għal eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-Opinjoni tas-CHMP matul il-laqgħa tal-PRAC ta' April 2020, MAH wieħed (S.A.L.F.) esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mal-Opinjoni inizjali tas-CHMP, u sussegwentement għat-talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid, tressqu raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid minn S.A.L.F. Il-CHMP ikkonferma li kien ikkunsidra t-totalità tad-*data* ppreżentata mill-MAHs fil-kuntest tal-proċedura inizjali ta' referenza. Minkejja dan, u minħabba r-raġunijiet dettaljati pprovduti mill-MAH, is-CHMP wettaq valutazzjoni ġdida tad-*data* disponibbli fil-kuntest tal-eżaminazzjoni mill-ġdid.

Il-konklużjonijiet tal-CHMP dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

Aspetti kliniċi

Huwa xjentifikament plawżibbli li l-marda sottostanti żżid ir-riskju għal kanċers gastrici u tal-frixa f'pazjenti ttrattati b'antagonisti tar-riċetturi H2. Għaldaqstant l-impatt tal-NDMA fuq is-saħħa tal-bniedem huwa estrapolat mill-istudji fuq l-annimali. Il-mekkaniżmi ta' ħsara għad-DNA dokumentati fl-istudji fuq l-annimali huma wkoll rilevanti fil-bniedem, huwa plawżibbli li jiġi preżunt li l-effetti li dehru fl-annimali jistgħu jsejtnu wkoll fil-bniedem wara esponiment għal ammonti kbar biżżejjed ta' din in-nitrożammīna. Minbarra esponiment permezz ta' ranitidine meta jkun fih NDMA bħala impurità, ma jistax jiġi eskluż li esponiment addizzjonali għal NDMA jista' jkun dovut għal formazzjoni endoġena ta' NDMA minn ranitidine. Dawn għandhom jitqiesu bħala fatturi ta' riskju addizzjonali li jżidu mar-riskju totali ta' tumur assoċjat mal-esponiment fl-isfond tan-nitrożammīna. Madankollu, kwalunkwe riskju potenzjali tal-kanċer minħabba esponiment għal NDMA assoċjat mal-użu ta' ranitidine huwa ta' livell baxx u probabbilment mhux se jiġi osservat bi studji konvenzjonali fuq l-annimali jew studji epidemjoloġiċi meta jiġi kkunsidrat id-dewmien tal-bidu tal-kanċer u li kwalunkwe riskju potenzjali tal-kanċer minħabba l-esponiment għal NDMA assoċjat mal-użu ta' ranitidine huwa ta' livell baxx meta mqabbel mar-riskju ta' kanċer fl-isfond tul il-ħajja. Għalhekk, filwaqt li *d-data* epidemjoloġika jew mill-provi kliniċi ma indikatx żieda fir-riskju ta' kanċer fil-bniedem wara l-użu ta' ranitidine, ma jistax jiġi eskluż riskju teoretiku.

Approċċ Inqas minn Tul il-ħajja (LTL)

Fid-dawl tal-proposta tal-MAH li juża l-approċċ LTL li jikkunsidra t-tul tal-użu għal Ranitidina S.A.L.F, is-CHMP ikkonferma mill-ġdid il-pożizzjoni tiegħu li dan l-approċċ huwa aċċettat biss għall-kontaminazzjonijiet bin-N-nitrożammīna f'ċirkostanzi ta' eċċezzjoni. Is-CHMP ma identifikax ċirkostanzi ta' eċċezzjoni bħal dawn f'dan il-każ. Huwa nnotat ukoll li hemm inċertezzi dwar il-formazzjoni endoġena potenzjali ta' NDMA mill-konsum ta' ranitidine, li jipprevjenu l-użu tal-approċċ LTL.

Bi qbil mal-opinjoni preċedenti tas-CHMP, limitu għal NDMA f'ranitidine bbażat fuq id-doża massima ta' kuljum, jekk jiġi preżunt esponiment matul il-ħajja huwa meqjus xjentifikament robust. Fejn it-tul tal-użu jkun iqsar, dan ikompli jnaqqas ir-riskji attwali għall-pazjenti, iżda ma jippermettix li jiġu stabbiliti limiti oġġla. Is-CHMP innota wkoll li għal għoti ta' doża waħda, meta jiġi kkunsidrat limitu ta' NDMA ta' 96 ng/jum u doża waħda ta' 50 mg użata fil-kuntest ta' applikazzjoni għal użu wieħed qabel kirurgija għall-prevenzjoni tas-sindrome ta' Mendelson, il-limitu jkun ta' 1.92 ppm NDMA.

NDMA mhuwiex preżenti biss fi prodotti lesti ta' ranitidine bħala impurità iżda jidher li jżied ukoll maż-żmien bħala konsegwenza tad-degradazzjoni tas-sustanza attiva matul il-perjodu ta' stabbiltà tal-prodott lest. Barra minn hekk, il-possibbiltà li l-formazzjoni endoġena ta' NDMA tirriżulta mill-għoti ta' ranitidine ma tistax tiġi eskluża. Għalhekk, valutazzjoni tas-sigurtà klinika tal-prodotti ta' ranitidine ma tistax tiġi ċċarata bis-sħiħ u għandhom isiru aktar investigazzjonijiet dwar il-formazzjoni endoġena ta' NDMA.

Għar-raġunijiet ta' hawn fuq, is-CHMP ikkunsidra li l-proposta tal-MAH li juża l-approċċ LTL ma tistax tiġi aċċettata għar-raġunijiet spjegati fil-paragrafi ta' hawn fuq, u li kwalunkwe limitu — iadarba tkun disponibbli *data* adegwata dwar id-degradazzjoni — għandu jkun iggwidat permezz ta' esponiment tul il-ħajja, jiġifieri 96 ng NDMA/jum.

L-użu ta' ranitidine parenterali fil-prevenzjoni tas-sindrome ta' Mendelson biss

L-MAH ippropona bħala alternattiva għad-definizzjoni tal-limitu tal-NDMA għall-prodotti tiegħu abbażi tal-approċċ LTL, li l-indikazzjonijiet terapewtiċi attwali biss jiġu llimitati għall-premedikazzjoni tal-anesteżija għal dawk il-pazjenti li għandhom riskju li jiżviluppaw sindrome ta' aspirazzjoni tal-aċidu

(sindrome ta' Mendelson). L-MAH argumenta li peress li huwa għoti wieħed, il-kontenut ta' nitrożammina huwa irrelevanti.

F'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, l-unika miżura tal-imminizzar tar-riskju identifikata mill-MAH għat-tnaqqis tal-esponiment b'NDMA kienet li l-użu ta' ranitidine jiġi llimitat għal amministrazzjoni waħda għall-premedikazzjoni tal-anesteżija għal dawk il-pazjenti li għandhom riskju li jiżviluppaw sindrome tal-aspirazzjoni tal-aċidu (sindrome ta' Mendelson). Kif intqal hawn fuq, il-miżura proposta tnaqqas l-esponiment iżda mhux ir-riskju għall-pazjenti esposti. Is-CHMP ma identifikax ukoll ċirkostanzi ta' eċċezzjoni għal din l-indikazzjoni li jiġġustifikaw l-approċċ LTL f'dan il-kuntest għall-istess raġunijiet diskussi hawn fuq.

Is-CHMP ikkunsidra li hemm wisq incertezzi dwar ir-riskju tal-formazzjoni endoġena ta' NDMA minn ranitidine u degradazzjoni maż-żmien mis-sustanza attiva li twassal għal NDMA. Is-CHMP ikkunsidra li dawn ir-riskji huma akbar mill-benefiċċji, għalhekk is-CHMP ikkonferma l-pożizzjoni inizjali tiegħu li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fil-formulazzjonijiet kollha ta' ranitidine (inkluż parenterali) huwa attwalment negattiv.

Madankollu, is-CHMP irrikonoxxa l-argument tal-MAH li r-riskju jista' jkun aktar baxx għall-użu ta' ranitidine meta jingħata parenteralment bħala amministrazzjoni ta' doża baxxa waħda. Ir-raġuni għal dan, hija li jista' jkun plawżibbli li bid-doża aktar baxxa mogħtija (u bħala użu wieħed), hemm rilevanza aktar baxxa ta' formazzjoni endoġena potenzjali ta' NDMA fil-kliewi f'dan il-kuntest kliniku minħabba l-esponiment aktar baxx wara għoti ta' użu ta' darba. Għalhekk ma jstax jiġi eskluż li r-riskju potenzjali bl-użu ta' darba huwa żgħir ħafna jew negliġibbli.

Is-CHMP qabel li jieħu dan l-element fir-rekwiżiti biex jiġi stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju u li jadatta d-*data* mistennija li għandha tiġi sottomessa sabiex jiġi ġġustifikat bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti. Għalhekk, l-1^{el} kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni ta' prodotti mediċinali li fihom ranitidine għal użu parenterali ta' darba titlob biss li l-MAH jiddiskuti r-rilevanza tal-formazzjoni endoġena ta' NDMA bbażata għal dawn il-prodotti kif ġej:

1. Sabiex jappoġġa bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti, l-MAH għandu jiddiskuti r-rilevanza ta' formazzjoni endoġena ta' NDMA abbażi eż. ta' *data* dwar il-formazzjoni endoġena ta' NDMA fil-bniedem minn ranitidine, *data* sperimentali addizzjonali (*in vitro/in vivo*) jew ta' informazzjoni mil-letteratura.

Il-kundizzjonijiet l-oħra mitluba fil-faži inizjali ta' din il-proċedura jinżammu għall-prodotti kollha:

2. "Limitu għall-NDMA għandu jiġi stabbilit fl-ispeċifikazzjoni tar-rilaxx tal-prodott mediċinali. Dan il-limitu għandu jqis kull zieda fil-livelli tal-NDMA osservata matul l-istudji dwar l-istabilità. Il-limitu fl-aħħar tal-perjodu ta' stabilità għandu jkun ibbażat fuq id-doża massima ta' kuljum ta' bażi libera ta' Ranitidine filwaqt li jiġi kkunsidrat il-metodu ta' amministrazzjoni skont ICH M7(R1), b'doża massima ta' kuljum ta' NDMA ta' 96 ng/jum.
3. Il-konformità mal-limitu għall-NDMA sat-tmiem tal-perjodu ta' stabilità tal-prodott mediċinali għandha tintwera permezz ta' *data* xierqa mil-lottijiet tal-prodott mediċinali.
4. L-MAH għandu jimplementa strateġija ta' kontroll fir-rigward tan-N-nitrożammini għal prodotti mediċinali li fihom ranitidine."

Għall-każijiet l-oħra kollha (formulazzjonijiet orali jew indikazzjonijiet oħra għal formulazzjonijiet parenterali), għandha tapplika l-1^{el} kundizzjoni għat-tneħħija ta' sospensjoni maqbula fil-faži inizjali tar-referenza:

1. "L-MAH għandu jissottometti *data* kwantitattiva dwar il-formazzjoni endoġena ta' NDMA fil-bniedem minn ranitidine u għandu juri jekk ir-riżultati jappoġġawx bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott."

Bilanċ finali bejn il-benefiċċju u r-riskju

Fit-3 ta' Ġunju 2020 MAH wiehed (S.A.L.F.) issottometta raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni inizjali tas-CHMP.

Is-CHMP, wara li rreveda r-raġunijiet mill-MAH u d-*data* disponibbli dwar is-sigurtà klinika kkonferma l-pożizzjoni preċedenti tiegħu li ma hemm l-ebda evidenza ta' assoċjazzjoni kawżali bejn it-terapija b'ranitidine u l-iżvilupp ta' kanċer fil-pazjenti u li għalhekk id-dikjarazzjoni korrispondenti ma teħtieġx li tinbidel. Madankollu, kwalunkwe riskju potenzjali ta' kanċer minħabba l-esponiment għal NDMA assoċjat mal-użu ta' ranitidine huwa ta' livell baxx u probabbilment mhux se jiġi osservat bi studji konvenzjonali fuq l-annimali jew studji epidemjoloġiċi. Filwaqt li *data* epidemjoloġika jew mill-provi kliniċi ma indikatx zieda fir-riskju ta' kanċer fil-bniedem wara l-użu ta' ranitidine, ma jistax jiġi eskluż riskju teoretiku.

Abbażi tad-*data* kollha disponibbli u wara li ġew ivvalutati bir-reqqa r-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid, is-CHMP ikkonferma li l-approċċ LTL mhuwiex xieraq biex jiġġustifika ammont ogħla ta' NDMA f'formulazzjonijiet parenterali li fihom ranitidine.

L-MAH ma identifika l-ebda miżura tal-imminimizzar tar-riskju oħra minbarra li l-użu jiġi limitat bħala għoti wiehed għall-premedikazzjoni tal-anesteżija għal dawk il-pazjenti li għandhom riskju li jiżviluppaw sindrome ta' aspirazzjoni tal-aċidu (sindrome ta' Mendelson). Madankollu, filwaqt li tul tal-użu iqsar ikompli jnaqqas ir-riskji attwali għall-pazjenti, dan ma jistax jippermetti li jiġu stabbiliti limiti ogħla.

Għalhekk, fid-dawl tal-incertezzi dwar ir-riskju ta' formazzjoni endoġena ta' NDMA minn ranitidine u degradazzjoni maż-żmien mis-sustanza attiva li twassal għal NDMA, is-CHMP ikkunsidra li r-riskji relatati mal-preżenza ta' NDMA fi prodotti li fihom ranitidine huma akbar mill-benefiċċji. Għaldaqstant, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali kollha li fihom ranitidine huwa negattiv.

Is-CHMP ikkunsidra li għall-formulazzjonijiet IV li jintużaw darba biss, jista' jkun plawżibbli li bid-doża aktar baxxa mogħtija (u bħala użu ta' darba), hemm rilevanza aktar baxxa ta' formazzjoni endoġena potenzjali ta' NDMA fil-kliewi minħabba l-esponiment aktar baxx wara għoti ta' użu ta' darba. Is-CHMP irreveda l-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-MAs sabiex jikkunsidra dan l-element għal dawn il-prodotti mediċinali speċifiċi.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.
- It-testijiet li saru mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, manifatturi tal-API, Laboratorji ta' Kontroll tal-Mediċini Uffiċjali u awtoritajiet kompetenti internazzjonali wrew li l-NDMA, ikklassifikat mill-IARC bħala "probabbilment karċinoġeniku għall-bniedem" (karċinoġenu tal-Klassi 2A), instab fi kważi l-lottijiet kollha tas-sustanzi mediċinali u tal-prodotti mediċinali ta' ranitidine li ttestjaw 'il fuq mil-livell aċċettabbli abbażi tal-prinċipji attwali stabbiliti fl-ICH M7 (R1).
- Is-CHMP irreveda d-*data* kollha disponibbli biex jiġu evalwati l-kawżi ewlenin potenzjali li jistgħu jwasslu għall-preżenza tal-NDMA fis-sustanza mediċinali u l-prodott mediċinali ta'

ranitidine. Is-CHMP qies ukoll ir-raġunijiet sottomessi minn MAH wieħed (S.A.L.F) bħala bażi għat-talba tiegħu għal eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP.

- Is-CHMP ikkonkluda li l-NDMA mhuwiex preżenti biss fil-prodotti mediċinali li fihom ranitidine bħala impurità li tista' tiffurma matul il-proċess ta' manifattura, iżda wkoll minħabba d-degradazzjoni ta' ranitidine bħala sustanza mediċinali. Id-degradazzjoni ta' ranitidine fis-sustanza mediċinali u l-prodott mediċinali bħalissa mhijiex ikkaratterizzata biżżejjed.
- Barra minn hekk, is-CHMP ikkonkluda li r-riskju ta' formazzjoni endoġena ta' NDMA wara l-għoti ta' ranitidine ma jistax jiġi eskluż f'dan l-istadju u li għandha titwettaq investigazzjoni ulterjuri.
- Filwaqt li d-*data* epidemjoloġika jew mill-provi kliniċi ma indikatx riskju miżjud ta' kanċer fil-bniedem wara l-użu ta' ranitidine, ma jistax jiġi eskluż riskju, peress li jista' jkun li d-*data* disponibbli bħalissa ma tkunx tista' tidentifika riskju bħal dan.
- Il-firxa tal-formazzjoni tal-NDMA speċjalment minħabba d-degradazzjoni tas-sustanza mediċinali u l-formazzjoni endoġena potenzjali tqajjem tħassib serju relatat mas-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom ranitidine. Fid-dawl ta' dawn l-inċertezzi dwar il-preżenza tal-NDMA fil-prodott mediċinali, ir-riskju ta' formazzjoni *in vivo* kif ukoll il-firxa tagħha, is-CHMP ma identifikax miżuri tal-imminimizzar tar-riskju għajr l-evitar tal-użu tiegħu li jista' jimminimizza r-riskju għal livell aċċettabbli f'dan l-istadju. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra li r-riskji relatati mal-preżenza tal-NDMA fi prodotti li fihom ranitidine huma akbar mill-benefiċċji tiegħu. Barra minn hekk, minħabba t-tħassib ta' hawn fuq, is-CHMP ma appoġġax l-użu ta' approċċ inqas minn tul il-ħajja (LTL) biex jiġu stabbiliti limiti futuri tal-NDMA għal ranitidine.
- Is-CHMP ikkunsidra li għall-formulazzjonijiet parenterali għal użu ta' darba, jista' jkun plawżibbli li hemm rilevanza aktar baxxa ta' formazzjoni endoġena potenzjali ta' NDMA fil-kliewi minħabba l-esponiment aktar baxx wara għoti ta' użu ta' darba.

Opinjoni tas-CHMP

Bħala konsegwenza, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom ranitidine mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni tal-prodotti mediċinali li fihom ranitidine, id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu(hom) jissottometti(u):

Għal prodotti mediċinali li fihom ranitidine għal użu ta' darba:

1. Sabiex jappoġġa bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti, l-MAH għandu jiddiskuti r-rilevanza tal-formazzjoni endoġena ta' NDMA abbażi eż. *data* dwar il-formazzjoni endoġena ta' NDMA fil-bniedem minn ranitidine, *data* sperimentali addizzjonali (in vitro/in vivo) jew informazzjoni mil-letteratura.
2. Għandu jiġi stabbilit limitu għall-NDMA fl-ispeċifikazzjoni tar-rilaxx tal-prodott mediċinali. Dan il-limitu għandu jkoll żieda fil-livelli tal-NDMA osservata matul l-istudji dwar l-istabilità. Il-limitu fl-aħħar tal-perjodu ta' stabilità għandu jkun ibbażat fuq id-doża massima ta' kuljum ta' bażi libera ta' Ranitidine filwaqt li jiġi kkunsidrat il-metodu ta' amministrazzjoni skont ICH M7(R1), b'doża massima ta' kuljum tal-NDMA ta' 96 ng/jum.
3. Il-konformità mal-limitu għall-NDMA sat-tmiem tal-perjodu ta' stabilità tal-prodott mediċinali għandha tintwera permezz ta' *data* xierqa mil-lottijiet tal-prodott mediċinali.

4. L-MAH għandu jimplimenta strategija ta' kontroll fir-rigward tan-N-nitrożammini għall-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.

Għall-prodotti l-oħra kollha li fihom ranitidine

1. L-MAH għandu jissottometti *data* kwantitattiva dwar il-formazzjoni endoġena ta' NDMA fil-bniedem minn ranitidine u għandu juri jekk ir-riżultati jappoġġawx bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott.
2. Għandu jiġi stabbilit limitu għall-NDMA fl-ispeċifikazzjoni tar-rilaxx tal-prodott mediċinali. Dan il-limitu għandu jkoll żieda fil-livelli tal-NDMA osservata matul l-istudji dwar l-istabilità. Il-limitu fl-aħħar tal-perjodu ta' stabilità għandu jkun ibbażat fuq id-doża massima ta' kuljum ta' bażi libera ta' Ranitidine filwaqt li jiġi kkunsidrat il-metodu ta' amministrazzjoni skont ICH M7(R1), b'doża massima ta' kuljum tal-NDMA ta' 96 ng/jum.
3. Il-konformità mal-limitu għall-NDMA sat-tmiem tal-perjodu ta' stabilità tal-prodott mediċinali għandha tintwera permezz ta' *data* xierqa mil-lottijiet tal-prodott mediċinali.
4. L-MAH għandu jimplimenta strategija ta' kontroll fir-rigward tan-N-nitrożammini għall-prodotti mediċinali li fihom ranitidine.