

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Rezultati dobiveni u srpnju 2019. u privatnom laboratoriju u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pokazali su da ranitidin može generirati NDMA kao proizvod razgradnje. U kolovozu 2019. preliminarni rezultati nasumičnog odabira i ispitivanja serija lijekova s ranitidinom kao djelatnom tvari te gotovih proizvoda dostupnih u EU-u koje su proveli službeni laboratoriji za kontrolu lijekova, pokazali su razine NDMA-a u rasponu koji je, s obzirom na načela smjernica ICH-M7, izazvao zabrinutost. Osim toga, provedena su *in vitro* ispitivanja s otopinama ranitidina različitih pH vrijednosti, s nitritom i bez njega, kako bi se procijenilo dolazi li do stvaranja NDMA-a u uvjetima u kojima su pH vrijednosti slične onima u uvjetima *in vivo*. Iako su upotrijebljene razine nitrita bile daleko više od onih koje su obično prisutne u ljudskom želucu, izgleda da rezultati ukazuju na to da NDMA može nastati iz ranitidina pri kiseloj pH vrijednosti u prisutnosti nitrita. Na temelju analitičkih rezultata dostupnih na početku postupka upućivanja, pokazalo se da NDMA može nastati iz ranitidina i tijekom određenih analitičkih postupaka, a osobito onih koji se provode pri visokim temperaturama.

Općenito gledajući, smatralo se mogućim da NDMA može nastati pod određenim uvjetima kada dimetilamin koji otpušta ranitidin dolazi u dodir s izvorom nitrita (npr. natrijev nitrit).

Europska komisija smatrala je potrebnim procijeniti važnost ovih nalaza, potencijalne temeljne uzroke i njihov utjecaj na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže ranitidin.

S obzirom na navedeno, Europska komisija pokrenula je 12. rujna 2019. postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ kako bi se procijenila važnost ovih nalaza, potencijalni temeljni uzroci i njihov utjecaj na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže ranitidin te poduzele naknadne mjere ako to bude potrebno.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene

NDMA je snažan mutageni karcinogen u više različitih životinjskih vrsta, a na temelju podataka dobivenih u životinja, Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) klasificirala je NDMA kao tvar koja je „vjerojatno karcinogena za ljude”. Unatoč činjenici da je utjecaj NDMA-a na zdravlje ljudi trenutačno ekstrapoliran iz ispitivanja na životinjama, razložno je pretpostaviti da se učinci opaženi kod životinja mogu pojaviti i u ljudi.

Gotovo sve serije ranitidina i lijekova koji su testirani na NDMA sadrže NDMA iznad 0,16 ppm, što se temelji na prihvatljivom unosu od 96 ng na dan tijekom životnog vijeka i maksimalnoj dnevnoj dozi ranitidina od 600 mg tijekom životnog vijeka. Još uvijek nedostaju potrebne informacije koje se odnose na prisutnost NDMA-a u konačnom proizvodu, uključujući nastanak NDMA-a kao proizvoda razgradnje i/ili metabolita. Rizik od kontaminacije potencijalnim karcinogenim nitrozaminima, posebno NDMA-om, iznad prihvatljivog dnevnog unosa, nije određen.

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti te dodatnih informacija dobivenih tijekom usmenih obrazloženja, CHMP smatra da se u ovoj fazi rizik od prisutnosti NDMA-a ne može adekvatno riješiti, pa je izbjegavanje uporabe lijekova koji sadrže ranitidin jedina prihvatljiva mjera minimizacije rizika dok se navedene nesigurnosti ne riješe. CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže ranitidin negativan s obzirom na nesigurnosti u pogledu temeljnih uzroka prisutnosti NDMA-a u djelatnoj tvari i lijekovima te s obzirom na to da se u ovoj fazi rizik koji za bolesnike predstavlja endogeni nastanak NDMA-a nakon primjene ranitidina ne može isključiti.

Potrebno je naći odgovore na pitanja povezana s nastankom NDMA-a kao proizvoda razgradnje i/ili metabolita i potencijalom za njegovo stvaranje endogenim putem. Posljedično tomu, CHMP je preporučio da se obustave odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji sadrže ranitidin. CHMP je napomenuo da postoje alternative za liječenje ranitidinom.

Da bi se ukinula obustava odobrenja za stavljanje lijeka u promet, moraju biti ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

- nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju istražiti potencijalno endogeno stvaranje i pokazati da ono podržava pozitivan omjer koristi i rizika
- uvesti u dokumentaciju davanja odobrenja odgovarajuće granične vrijednosti radi kontrole prisutnosti nitrozamina i
- uspostaviti strategiju kontrole.
- Granična vrijednost pri otpuštanju morat će se temeljiti na maksimalnoj dnevnoj dozi slobodne baze ranitidina, uzimajući u obzir put primjene u skladu sa Smjernicom ICH M7(R1), s maksimalnim dnevnim unosom NDMA-a od 96 ng na dan. Ova granična vrijednost pri otpuštanju treba uključivati i svako povećanje razine NDMA-a opaženo u ispitivanjima stabilnosti. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju također pružiti podatke za serije lijekova koji dokazuju da je razgradnja djelatnog sastojka lijeka kontrolirana do kraja roka valjanosti.

U Smjernici ICH M7(R1) navedena su načela za utvrđivanje graničnih vrijednosti nečistoća koje su mutagene odnosno reagiraju s DNK. U toj su smjernici N-nitrozamini uvršteni u kohortu spojeva koji izazivaju zabrinutost. Na temelju načela iz Smjernice ICH M7, dnevna izloženost NDMA-u od 96 ng prethodno je određena kao prihvatljivi unos (AI), što je povezano s dodatnim rizikom od tumora od 10^{-5} . Uz pretpostavku da tijekom životnog vijeka (ili dulje od 10 godina) maksimalna dnevna doza iznosi 600 mg, primjena vrijednosti prihvatljivog unosa dovodi do granične vrijednosti od 0,16 ppm u lijekovima koji sadrže ranitidin.

Granična vrijednost na temelju prihvatljivog unosa bila bi toksikološki opravdana jer prekomjerni rizik od tumora ne bi prelazio 10^{-5} (ili 1:100 000 bolesnika). S obzirom na to da je NDMA proizvod razgradnje, u slučaju ranitidina nije vjerojatno da će se ostvariti niže granične vrijednosti. To se razlikuje od slučaja sa sartanima gdje bi promjena metoda sinteze mogla u dovoljnoj mjeri zaobići stvaranje N-nitrozamina.

Ta se granična vrijednost temelji na izloženosti tijekom cijeloga životnog vijeka. Pristup „kraće od životnog vijeka“ (LTL) koji bi uključivao korekcijski faktor koji dovodi do veće granične vrijednosti nije prihvatljiv s obzirom na rizike NDMA-a, nejasan profil razgradnje, koristi ranitidina i potencijalne ponavljane uporabe tijekom cijeloga života ili kroničnu uporabu.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju također uspostaviti strategiju kontrole koja treba uključivati trenutačne i buduće mjere za smanjenje rizika od stvaranja bilo kojeg nitrozamina ili kontaminacije njime (npr. promjena proizvodnog procesa, uvođenje odgovarajućih specifikacija i razvoj odgovarajućih metoda, mjera za prostorije i opremu kao što su postupci čišćenja, nadgledanje okoliša) i kontrolirati sve buduće promjene koje mogu utjecati na taj rizik (npr. promjena dobavljača, proizvodnog procesa ili ambalaže).

Kao dio kontrolne strategije, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju provesti sve potrebne promjene kako bi kontrolirali rizik od prisutnosti N-nitrozamina i umanjili koliko god je moguće njihovu prisutnost ispod granične vrijednosti koja se temelji na prihvatljivom unosu.

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja mišljenja CHMP-a tijekom sastanka PRAC-a u travnju 2020. jedan od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (S.A.L.F.) izrazio je neslaganje s prvotnim mišljenjem CHMP-a, a nakon podnošenja zahtjeva za preispitivanje nositelj odobrenja S.A.L.F. dostavio je razloge za preispitivanje. CHMP je potvrdio da je razmotrio sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u kontekstu prvotnog postupka upućivanja. Neovisno o tome i uzimajući u

obzir detaljne razloge koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP je proveo novu procjenu dostupnih podataka u kontekstu preispitivanja.

Zaključci CHMP-a o razlozima za preispitivanje

Klinički aspekti

Znanstveno je vjerojatno da u bolesnika liječenih antagonistima receptora H₂ osnovna bolest povećava rizik od razvoja raka želuca i gušterače. Stoga je učinak koji NDMA ima na ljudsko zdravlje ekstrapoliran iz ispitivanja na životinjama. Budući da su mehanizmi oštećenja DNK dokumentirani u ispitivanjima na životinjama relevantni i u ljudi, vjerojatna je pretpostavka da se učinci opaženi u životinja mogu pojaviti i u ljudi nakon izlaganja nitrozaminu u dovoljno velikim količinama. Osim izlaganja putem ranitidina kada on sadrži NDMA kao nečistoću, ne može se isključiti da do dodatne izloženosti NDMA-u dolazi zbog stvaranja NDMA-a iz ranitidina endogenim putem. To treba promatrati kao dodatne čimbenike rizika koji povećavaju ukupan rizik za razvoj tumora povezano s pozadinskom izloženošću nitrozaminu. Međutim, treba uzeti u obzir da je mogući rizik za razvoj raka zbog izloženosti NDMA-u povezanom s primjenom ranitidina niskog stupnja, i vjerojatno neće biti detektiran u konvencionalnim ispitivanjima na životinjama ili epidemiološkim ispitivanjima uzimajući u obzir latenciju početka raka, te činjenicu da je mogući rizik za razvoj raka zbog izloženosti NDMA-u povezanom s primjenom ranitidina niskog stupnja u usporedbi s pozadinskim rizikom za razvoj raka tijekom životnog vijeka. Stoga, iako epidemiološki podatci ili podatci kliničkih ispitivanja nisu pokazali da je u ljudi rizik za razvoj raka veći nakon primjene ranitidina, teoretski se taj rizik ne može isključiti.

Pristup „kraće od životnog vijeka“

U pogledu prijedloga nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se uzimajući u obzir trajanje primjene lijeka Ranitidina S.A.L.F. upotrijebi pristup „kraće od životnog vijeka“, CHMP je ponovno potvrdio svoje stajalište da je takav pristup prihvatljiv samo za kontaminacije N-nitrozaminom u iznimnim okolnostima. U ovom slučaju CHMP nije ustanovio postojanje takvih iznimnih okolnosti. Također je napomenuto da postoje nesigurnosti o potencijalnom endogenom stvaranju NDMA-a nakon unosa ranitidina, što sprječava primjenu pristupa „kraće od životnog vijeka“.

U skladu s prethodnim mišljenjem CHMP-a, granična vrijednost prisutnosti NDMA-a u ranitidinu koja se temelji na maksimalnoj dnevnoj dozi, uz pretpostavku da se radi o cjeloživotnoj izloženosti, smatra se znanstveno robusnom. Kraće trajanje primjene dodatno bi smanjilo stvarne rizike za bolesnike, ali ne dopušta određivanje viših graničnih vrijednosti. CHMP je također napomenuo da bi za primjenu jedne doze granična vrijednost iznosila 1,92 ppm NDMA-a, uzimajući u obzir graničnu vrijednost NDMA-a od 96 ng na dan i primjenu jedne doze od 50 mg u okolnostima jednokratne primjene prije kirurškog zahvata radi sprječavanja Mendelsonovog sindroma.

NDMA je prisutan u gotovim lijekovima na bazi ranitidina ne samo kao nečistoća, nego se čini da se njegova koncentracija s vremenom povećava i kao posljedica razgradnje djelatne tvari poslije isteka roka valjanosti gotovog lijeka. Nadalje, ne može se isključiti mogućnost da do endogenog stvaranja NDMA-a dolazi zbog primjene ranitidina. Stoga nije moguće u potpunosti razjasniti procjenu kliničke sigurnosti primjene lijekova na bazi ranitidina pa je potrebno provesti daljnja istraživanja o endogenom stvaranju NDMA-a.

Zbog navedenih razloga CHMP je smatrao da se prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o primjeni pristupa „kraće od životnog vijeka“ ne može prihvatiti, kao što je prethodno obrazloženo, te da je granične vrijednosti - kada budu dostupni odgovarajući podatci o razgradnji - potrebno odrediti na temelju cjeloživotne izloženosti, tj. 96 ng NDMA-a na dan.

Primjena parenteralnog ranitidina samo za sprječavanje Mendelsonovog sindroma

Kao alternativu definiranju granične vrijednosti NDMA-a u svojim proizvodima na temelju pristupa „kraće od životnog vijeka“, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se sadašnje terapijske indikacije ograniče samo na premedikaciju pri anesteziji u onih bolesnika u kojih postoji rizik od aspiracije kiseline (Mendelsonov sindrom). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet to je argumentirao tvrdnjom da je u tom slučaju, s obzirom da se radi o jednokratnoj primjeni, sadržaj nitrozamina nevažan.

U ovom postupku preispitivanja, jedina mjera minimizacije rizika koju je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odredio kako bi se smanjila izloženost NDMA-u bila je ograničiti upotrebu ranitidina na jednokratnu primjenu kao premedikaciju pri anesteziji u onih bolesnika u kojih postoji rizik od aspiracije kiseline (Mendelsonov sindrom). Kao što je prethodno spomenuto, predložena mjera smanjila bi izloženost ali ne i rizik za bolesnike. CHMP također u ovom slučaju nije ustanovio postojanje iznimnih okolnosti za tu indikaciju koje bi opravdale pristup „kraće od životnog vijeka“ i to zbog istih razloga koji su prethodno objašnjeni.

CHMP je smatrao da je previše nepoznanica s obzirom na rizik koji predstavlja endogeno stvaranje NDMA-a iz ranitidina kao i razgradnja djelatne tvari tijekom vremena koja dovodi do nastanka NDMA-a. CHMP je smatrao da ti rizici nadmašuju koristi. Stoga je CHMP potvrdio svoj prvotni stav da je omjer koristi i rizika u svim formulacijama ranitidina (uključujući i parenteralne) zasad negativan.

Ipak, CHMP je prihvatio argument nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da je rizik možda manji kad se ranitidin primjenjuje parenteralno kao jednokratna niska doza. Obrazloženje za to jest da bi moglo biti vjerojatno da je kod primjene niže doze (i to jednokratno) potencijalno endogeno stvaranje NDMA-a u bubregu u ovoj kliničkoj primjeni od manjeg značaja zbog manje izloženosti nakon jednokratne primjene. Stoga se ne može isključiti mogućnost da je pri jednokratnoj primjeni potencijalan rizik vrlo mali ili zanemariv.

CHMP se složio prihvatiti ovaj element među zahtjeve za koje je potrebno ustanoviti pozitivan omjer koristi i rizika i prilagoditi podatke koji se očekuju kako bi se opravdao pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove. Stoga se kao 1. uvjet za ukidanje obustave za lijekove koji sadrže ranitidin za jednokratnu parenteralnu primjenu od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet traži samo da razmotri značaj endogenog stvaranja NDMA-a u tim lijekovima na sljedeći način:

1. Kao potpora pozitivnom omjeru koristi i rizika tih lijekova, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba obrazložiti važnost endogenog stvaranja NDMA-a na temelju npr. podataka o endogenom stvaranju NDMA-a iz ranitidina u ljudi, dodatnih eksperimentalnih podataka (*in vitro/in vivo*) ili podataka iz literature.

Ostali uvjeti postavljeni u inicijalnoj fazi ovoga postupka zadržani su za sve proizvode:

2. „U specifikaciji kojom se potvrđuje prihvatljivost lijeka za stavljanje na tržište, potrebno je odrediti graničnu vrijednost za NDMA. Ta granična vrijednost treba uzeti u obzir svako povećanje razine NDMA-a uočeno u ispitivanjima stabilnosti. Granična vrijednost na kraju roka valjanosti treba se temeljiti na maksimalnoj dnevnoj dozi slobodne baze ranitidina uzimajući u obzir put primjene u skladu sa Smjernicom ICH M7(R1), s maksimalnim dnevnim unosom NDMA-a od 96 ng na dan.
3. Sukladnost s graničnom vrijednosti za NDMA sve do isteka roka valjanosti lijeka potrebno je dokazati odgovarajućim podacima iz serija lijeka.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti strategiju kontrole N-nitrozamina za lijekove koji sadrže ranitidin.“

Za sve druge slučajeve (oralne formulacije ili druge indikacije za parenteralne formulacije) primjenjuje se 1. uvjet za ukidanje obustave kako je dogovoreno u inicijalnoj fazi postupka upućivanja:

1. „Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti kvantitativne podatke o endogenom stvaranju NDMA-a iz ranitidina u ljudi i dokazati podržavaju li rezultati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka.”

Konačan omjer koristi i rizika

Jedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (S.A.L.F.) dostavio je 3. lipnja 2020. detaljne razloge za preispitivanje inicijalnog mišljenja CHMP-a.

Nakon što je pregledao razloge koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dostupne kliničke podatke o sigurnosti primjene, CHMP je potvrdio svoj prijašnji stav da nema dokaza o uzročno-posljedičnoj povezanosti između terapije ranitidinom i razvoja raka u bolesnika te da stoga nije potrebno promijeniti odgovarajući tekst. Međutim, svaki potencijalni rizik za razvoj raka zbog izloženosti NDMA-u povezane s primjenom ranitidina, niskog je stupnja i vjerojatno neće biti detektiran u konvencionalnim ispitivanjima na životinjama ili epidemiološkim ispitivanjima. Iako epidemiološki podatci ili podatci kliničkih ispitivanja nisu pokazali da je u ljudi rizik za razvoj raka veći nakon primjene ranitidina, teoretski se rizik ne može isključiti.

Na temelju dostupnih podataka i nakon pažljivog razmatranja razloga za preispitivanje mišljenja, CHMP je potvrdio da pristup „kraće od životnog vijeka” nije odgovarajući kako bi se opravdale veće količine NDMA-a u parenteralnim formulacijama koje sadrže ranitidin.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije odredio nijednu drugu mjeru minimizacije rizika osim ograničene jednokratne primjene kao premedikacije pri anesteziji u onih bolesnika u kojih postoji rizik od aspiracije kiseline (Mendelsonov sindrom). Međutim, iako bi kraće trajanje primjene dodatno smanjilo stvarne rizike za bolesnike, time se ne može opravdati određivanje viših graničnih vrijednosti.

Stoga s obzirom na nepoznanice u pogledu rizika od stvaranja endogenog NDMA-a iz ranitidina i nastanak NDMA-a kao posljedica razgradnje djelatne tvari tijekom vremena, CHMP je smatrao da rizici povezani s prisutnošću NDMA-a u lijekovima koji sadrže ranitidin nadmašuju korist. Zbog toga CHMP smatra da je za sve lijekove koji sadrže ranitidin omjer koristi i rizika negativan.

CHMP je smatrao da bi pri jednokratnoj primjeni i.v. formulacija moglo biti vjerojatno da je kod primjene niže doze (i to jednokratno) potencijalno endogeno stvaranje NDMA-a u bubregu od manjeg značaja zbog manje izloženosti nakon jednokratne primjene. CHMP je revidirao uvjete za ukidanje obustave odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi se to uzelo u obzir za te specifične lijekove.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže ranitidin.
- Ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, proizvođači API-ja, službeni laboratoriji za kontrolu lijekova i međunarodna nadležna tijela pokazala su da je NDMA, koju je IARC razvrstao kao tvar koja je „vjerojatno karcinogena za ljude” (karcinogen kategorije 2A), pronađen u gotovo svim serijama djelatne tvari ranitidina i lijekova testiranih iznad prihvatljive razine na temelju postojećih načela utvrđenih u ICH M7(R1).
- CHMP je pregledao sve dostupne podatke kako bi procijenio moguće temeljne uzroke koji mogu dovesti do prisutnosti NDMA-a u djelatnoj tvari ranitidinu i lijeku. CHMP je također

razmotrio razloge koje je jedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (S.A.L.F.) podnio kao osnovu za svoj zahtjev za preispitivanje mišljenja CHMP-a.

- CHMP je zaključio da spoj NDMA nije prisutan u lijekovima koji sadrže ranitidin samo kao nečistoća koja se može stvoriti tijekom proizvodnog postupka, već i zbog razgradnje ranitidina kao djelatne tvari. Razgradnja ranitidina u djelatnoj tvari i lijekovima trenutačno nije dovoljno karakterizirana.
- Osim toga, CHMP je zaključio da se rizik od endogenog stvaranja NDMA-a nakon primjene ranitidina ne može isključiti u ovoj fazi i da je potrebno provesti daljnja istraživanja.
- Iako epidemiološki podatci ili podatci kliničkih ispitivanja nisu pokazali povećani rizik od raka u ljudi nakon primjene ranitidina, rizik se ne može isključiti jer trenutačno dostupni podatci možda ne omogućavaju detekciju takvog rizika.
- Stupanj stvaranja NDMA-a, posebno zbog razgradnje lijeka i potencijalnog stvaranja endogenim putem, uzrokuje ozbiljnu zabrinutost koja se odnosi na sigurnost lijekova koji sadrže ranitidin. S obzirom na te nesigurnosti u vezi s prisutnošću NDMA-a u lijeku, rizik od tvorbe *in vivo* i njegov opseg, CHMP nije utvrdio druge mjere minimizacije rizika osim izbjegavanja njegove upotrebe što bi u ovoj fazi moglo minimizirati rizik do prihvatljive razine. Stoga je CHMP smatrao da rizici povezani s prisutnošću NDMA-a u lijekovima koji sadrže ranitidin nadmašuju koristi. Nadalje, zbog prethodno spomenutih zabrinutosti CHMP nije podržao pristup „kraće od životnog vijeka“ (LTL) za određivanje budućih graničnih vrijednosti NDMA-a za ranitidin.
- CHMP je smatrao da bi pri jednokratnoj primjeni parenteralnih formulacija moglo biti vjerojatno da je potencijalno endogeno stvaranje NDMA-a u bubregu od manjeg značaja zbog manje izloženosti nakon jednokratne primjene.

Mišljenje CHMP-a

Slijedom toga, CHMP smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže ranitidin nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže ranitidin.

Da bi se ukinula obustava lijekova koji sadrže ranitidin, nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti:

Za lijekove koji sadrže ranitidin za jednokratnu primjenu:

1. kao potporu pozitivnom omjeru koristi i rizika tih lijekova, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba razmotriti važnost nastanka endogenog NDMA-a na temelju npr. podataka o endogenom nastanku NDMA-a iz ranitidina u ljudi, dodatnih eksperimentalnih podataka (*in vitro/in vivo*) ili podataka iz literature.
2. U specifikaciji kojom se potvrđuje prihvatljivost lijeka za stavljanje na tržište, potrebno je odrediti graničnu vrijednost za NDMA. Ta granična vrijednost treba uzeti u obzir svako povećanje razine NDMA-a uočeno u ispitivanjima stabilnosti. Granična vrijednost na kraju roka valjanosti treba se temeljiti na maksimalnoj dnevnoj dozi slobodne baze ranitidina uzimajući u obzir put primjene u skladu sa Smjernicom ICH M7(R1), s maksimalnim dnevnim unosom NDMA-a od 96 ng na dan.
3. Sukladnost s graničnom vrijednosti za NDMA sve do isteka roka valjanosti lijeka potrebno je dokazati odgovarajućim podacima iz serija lijeka.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti strategiju kontrole N-nitrozamina za lijekove koji sadrže ranitidin.

Za sve druge lijekove koji sadrže ranitidin

1. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti kvantitativne podatke o endogenom stvaranju NDMA-a u ljudi i dokazati podržavaju li rezultati pozitivan omjer koristi i rizika lijeka.
2. U specifikaciji kojom se potvrđuje prihvatljivost lijeka za stavljanje na tržište, potrebno je odrediti graničnu vrijednost za NDMA. Ta granična vrijednost treba uzeti u obzir svako povećanje razine NDMA-a uočeno u ispitivanjima stabilnosti. Granična vrijednost na kraju roka valjanosti treba se temeljiti na maksimalnoj dnevnoj dozi slobodne baze ranitidina uzimajući u obzir put primjene u skladu sa Smjernicom ICH M7(R1), s maksimalnim dnevnim unosom NDMA-a od 96 ng na dan.
3. Sukladnost s graničnom vrijednosti za NDMA sve do isteka roka valjanosti lijeka potrebno je dokazati odgovarajućim podacima iz serija lijeka.
4. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti strategiju kontrole N-nitrozamina za lijekove koji sadrže ranitidin.