

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nel luglio 2019, i risultati ottenuti da un laboratorio privato degli Stati Uniti (USA) hanno indicato che ranitidina può generare N-nitrosodimetilammina (NDMA) come prodotto della decomposizione. Nell'agosto 2019, i risultati preliminari di una selezione casuale e di analisi eseguite dai laboratori ufficiali di controllo dei medicinali di lotti API di ranitidina e di prodotti finiti disponibili nell'UE hanno mostrato livelli di NDMA in un intervallo che ha sollevato preoccupazioni in riferimento ai principi della linea guida ICH M7. Inoltre, sono stati eseguiti studi *in vitro* con soluzioni a diversi pH di ranitidina con e senza nitrito per valutare se condizioni di pH simili a quelle *in vivo* avrebbero determinato la formazione di NDMA. Sebbene i livelli di nitrito utilizzati fossero di gran lunga superiori a quelli solitamente presenti nello stomaco umano, i risultati sembrano indicare che a pH acido in presenza di nitrito potrebbe formarsi NDMA da ranitidina. Sulla base dei risultati analitici disponibili all'inizio della procedura di deferimento, è emerso che può formarsi NDMA da ranitidina anche durante alcune procedure analitiche, specialmente quelle che utilizzano temperature elevate.

Nel complesso, è stato giudicato possibile che possa generarsi NDMA in determinate condizioni quando la dimetilammina (DMA) rilasciata da ranitidina viene esposta a una fonte di nitrito (ad es. nitrito di sodio).

La Commissione europea ha ritenuto necessario valutare la pertinenza di questi risultati, le possibili cause profonde e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ranitidina.

Alla luce di quanto sopra, il 12 settembre 2019 la Commissione europea ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE allo scopo di valutare la pertinenza dei suddetti risultati, le possibili cause profonde e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ranitidina e di adottare eventuali azioni successive secondo necessità.

Riassunto generale della valutazione scientifica

La NDMA è una potente sostanza cancerogena mutagena in diverse specie animali e, sulla base di dati derivanti dagli animali, è classificata dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) come "probabilmente cancerogena per l'uomo". Sebbene l'impatto della NDMA sulla salute umana emerga attualmente solo da studi sugli animali, è prudente supporre che gli effetti osservati negli animali possano verificarsi anche negli esseri umani.

Quasi tutti i lotti API di ranitidina e medicinali testati per la NDMA, contengono un quantitativo di NDMA superiore a 0,16 ppm, sulla base di un'assunzione ammissibile di 96 ng/die nell'arco della vita e una dose massima giornaliera di ranitidina pari a 600 mg nell'arco della vita. Mancano ancora le informazioni necessarie relativamente alla presenza di NDMA nel prodotto finale, compresa la sua formazione come prodotto di degradazione e/o metabolita. Il nodo sul rischio di contaminazione con nitrosammine potenzialmente cancerogene, in particolare con NDMA, al di sopra dell'assunzione giornaliera ammissibile, resta ancora da sciogliere.

Sulla base dell'esame di tutti i dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia e delle informazioni aggiuntive ricevute durante le spiegazioni orali, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ritiene che il rischio di presenza di NDMA non possa essere adeguatamente affrontato in questa fase e che, pertanto, l'unica misura accettabile per ridurre al minimo tale rischio consista nell'evitare l'uso di prodotti contenenti ranitidina fino a quando non saranno affrontate le suddette incertezze. Il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ranitidina è negativo in considerazione delle incertezze sulle cause profonde della presenza di NDMA nel principio attivo e nei medicinali e in considerazione del fatto che, in questa fase, non si può escludere il rischio di formazione endogena di NDMA a seguito della somministrazione di ranitidina ai pazienti.

Tali questioni collegate alla formazione di NDMA come prodotto di degradazione e/o metabolita e al potenziale di formazione endogena devono essere affrontate. Di conseguenza, il CHMP ha

raccomandato di sospendere tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ranitidina. Il CHMP ha osservato che sono disponibili alternative terapeutiche alla ranitidina.

Al fine di revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, devono essere soddisfatte tutte le condizioni riportate di seguito:

- il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono esaminare la potenziale formazione endogena e dimostrare che il rapporto rischi/benefici sia favorevole;
- introdurre nel fascicolo dell'autorizzazione all'immissione in commercio un limite adeguato per controllare la presenza di nitrosammine;
- mettere in atto una strategia di controllo;
- il limite al rilascio dovrà basarsi sulla dose giornaliera massima di ranitidina base libera tenendo conto della via di somministrazione secondo la linea guida ICH M7(R1), con un'assunzione giornaliera massima di NDMA pari a 96 ng/die. Questo limite al rilascio deve tenere conto di qualsiasi aumento dei livelli di NDMA osservato durante gli studi di stabilità. Il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono inoltre fornire dati sui lotti dei medicinali a dimostrazione che la degradazione della sostanza farmaceutica è controllata nel corso del periodo di validità.

La linea guida ICH M7(R1) definisce i principi per stabilire i limiti relativi alle impurezze mutagene/reattive con il DNA. In questa linea guida le N-nitrosammine appartengono ai composti di un "gruppo che desta preoccupazione". Sulla base dei principi contenuti nella linea guida ICH M7, in precedenza è stata fissata una esposizione giornaliera alla NDMA pari a 96 ng come assunzione ammissibile, associata a un rischio aggiuntivo di tumore pari a 10^{-5} . Ipotizzando una dose giornaliera massima di 600 mg nell'arco della vita (o per più di 10 anni), tale assunzione ammissibile comporta un limite pari a 0,16 ppm nei medicinali contenenti ranitidina.

Dal punto di vista tossicologico sarebbe giustificabile un limite basato sull'assunzione ammissibile, in quanto l'eccesso di rischio di tumore non supererebbe 10^{-5} (o 1:100 000 pazienti). Considerando che la NDMA è un prodotto di degradazione, è improbabile che si possano raggiungere limiti inferiori per quanto concerne ranitidina. Si tratta di un caso diverso rispetto a quello dei sartani, in cui una modifica dei metodi di sintesi ha reso possibile aggirare sufficientemente la formazione di N-nitrosammine.

Questo limite si basa sull'esposizione nell'intero arco della vita. L'approccio "Less-than-Lifetime" (LTL), che includerebbe un fattore di correzione comportando un limite più alto, non è accettabile in considerazione dei rischi della NDMA, del profilo di degradazione poco chiaro, dei benefici di ranitidina e del potenziale uso ripetuto nell'arco della vita o dell'uso cronico.

Il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono altresì mettere in atto una strategia di controllo che deve includere misure attuali e future volte a ridurre al minimo il rischio di generazione/contaminazione con qualsiasi nitrosammina (ad es. modifica del processo di fabbricazione, introduzione di specifiche appropriate e sviluppo di metodi appropriati, misure riguardanti i locali e le attrezzature, quali procedure di pulizia, monitoraggio ambientale) e a controllare qualsiasi cambiamento futuro che possa avere un impatto sul suddetto rischio (ad es. cambio di fornitore, modifica del processo di fabbricazione, cambiamento di imballaggio).

Nell'ambito della strategia di controllo, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono introdurre tutte le modifiche necessarie per controllare il rischio di presenza di N-nitrosammine e, per quanto possibile, ridurre la presenza al di sotto del limite basato sull'assunzione ammissibile.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione del parere del CHMP durante la riunione del PRAC nell'aprile 2020, un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (S.A.L.F.) ha espresso il suo disaccordo con il parere iniziale del CHMP e, successivamente alla richiesta di riesame, sono stati presentati da S.A.L.F. i motivi del riesame. Il CHMP ha confermato di aver preso in considerazione la totalità dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel contesto della procedura di deferimento iniziale. Ciononostante, e date le motivazioni dettagliate fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Conclusioni del CHMP sui motivi del riesame

Aspetti clinici

È scientificamente plausibile che la malattia di base aumenti il rischio di cancro gastrico e pancreatico nei pazienti trattati con antagonisti del recettore H2. L'impatto della NDMA sulla salute umana è pertanto dedotto da studi sugli animali. Dato che i meccanismi relativi al danno del DNA documentati negli studi sugli animali sono pertinenti anche negli esseri umani, è plausibile ipotizzare che gli effetti osservati negli animali possano verificarsi anche negli esseri umani a seguito di esposizione a quantità sufficientemente elevate della suddetta nitrosammina. Oltre all'esposizione tramite ranitidina quando contiene NDMA sotto forma di impurezza, non si può escludere che un'ulteriore esposizione a NDMA possa essere dovuta alla formazione endogena di NDMA da ranitidina. Questi elementi devono essere considerati come ulteriori fattori di rischio che si aggiungono al rischio totale di tumore associato all'esposizione di fondo alla nitrosammina. Tuttavia, un eventuale rischio di cancro dovuto all'esposizione a NDMA associata all'uso di ranitidina corrisponde a un livello basso e probabilmente non sarà rilevato con studi convenzionali su animali o con studi epidemiologici considerando la latenza dell'insorgenza del cancro e il fatto che un eventuale rischio di cancro dovuto all'esposizione a NDMA associata all'uso di ranitidina corrisponde a un livello basso rispetto al rischio di cancro di fondo nel corso della vita. Pertanto, sebbene i dati epidemiologici o delle sperimentazioni cliniche non abbiano indicato un aumento del rischio di cancro negli esseri umani dopo l'uso di ranitidina, un rischio teorico non può essere escluso.

Approccio "Less-than-Lifetime" (LTL)

In considerazione della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di utilizzare l'approccio LTL tenendo conto della durata di utilizzo per Ranitidina S.A.L.F., il CHMP ha riconfermato la sua posizione secondo cui questo approccio è accettato esclusivamente per le contaminazioni da N-nitrosammina in circostanze eccezionali. Nella fattispecie, il CHMP non ha individuato tali circostanze eccezionali. Si rileva altresì che sussistono incertezze sulla potenziale formazione endogena di NDMA da assunzione di ranitidina, che ostacolano il ricorso all'approccio LTL.

In accordo con il precedente parere del CHMP, ipotizzando un'esposizione nell'arco della vita, un limite di NDMA in base alla dose giornaliera massima di ranitidina è considerato scientificamente valido. Qualora la durata d'uso fosse più breve, ciò attenuerebbe ulteriormente i rischi effettivi per i pazienti, ma non consentirebbe di fissare limiti più elevati. Il CHMP ha anche osservato che per una somministrazione di una singola dose il limite sarebbe pari a 1,92 ppm di NDMA, considerando un limite di NDMA di 96 ng/die e una dose singola di 50 mg utilizzata nella determinazione dell'applicazione di uso singolo prima di un intervento chirurgico per la prevenzione della sindrome di Mendelson.

La NDMA non è presente solo nei prodotti finiti a base di ranitidina sotto forma di impurezza, ma sembra anche aumentare nel tempo come conseguenza della degradazione del principio attivo nel corso del periodo di validità del prodotto finito. Inoltre, non si può escludere la possibilità che la

formazione endogena di NDMA derivi dalla somministrazione di ranitidina. La valutazione della sicurezza clinica dei prodotti a base di ranitidina non può pertanto essere completamente chiarita ed è necessario effettuare ulteriori indagini sulla formazione endogena di NDMA.

Per le ragioni sopra esposte, il CHMP ha ritenuto che la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ricorrere all'approccio LTL non possa essere accettata per le ragioni spiegate nei paragrafi precedenti, e che eventuali limiti, una volta disponibili dati adeguati sulla degradazione, debbano essere disciplinati dall'esposizione nel corso della vita, ovvero 96 ng di NDMA/die.

Uso di ranitidina per via parenterale esclusivamente nella prevenzione della sindrome di Mendelson

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto, come alternativa alla definizione del limite di NDMA per i propri prodotti basati sull'approccio LTL, di limitare le attuali indicazioni terapeutiche esclusivamente alla premedicazione anestetica per quei pazienti a rischio di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che, trattandosi di un'unica somministrazione, il contenuto di nitrosammina è irrilevante.

Nella presente procedura di riesame, l'unica attività di riduzione al minimo del rischio individuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ridurre l'esposizione alla NDMA consisteva nel limitare l'uso di ranitidina a un'unica somministrazione per la premedicazione anestetica a quei pazienti a rischio di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson). Come menzionato in precedenza, l'attività proposta ridurrebbe l'esposizione ma non il rischio per i pazienti esposti. Il CHMP non ha inoltre individuato circostanze eccezionali per questa indicazione che giustificino l'approccio LTL in questo contesto per gli stessi motivi sopra discussi.

Il CHMP ha considerato che vi siano troppe incertezze in merito al rischio di formazione endogena di NDMA da ranitidina e di degradazione nel tempo da parte del principio attivo risultante in NDMA. Il CHMP ha ritenuto che questi rischi siano superiori ai benefici, pertanto ha confermato la sua posizione iniziale secondo la quale il rapporto rischi/benefici in tutte le formulazioni di ranitidina (comprese quelle per via parenterale) è attualmente negativo.

Il CHMP ha tuttavia riconosciuto l'argomentazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui il rischio potrebbe essere inferiore per l'uso di ranitidina quando somministrata per via parenterale con una singola dose bassa. Il fondamento logico del suddetto ragionamento consiste nel fatto che potrebbe essere plausibile che somministrando la dose più bassa (e di uso singolo) vi sia, in questo contesto clinico, una scarsa pertinenza di una potenziale formazione endogena di NDMA nel rene, dovuta alla minore esposizione a seguito di somministrazione singola. Non è possibile, pertanto, escludere che il rischio potenziale in caso di uso singolo sia molto limitato o trascurabile.

Il CHMP ha accettato di inserire questo elemento nei requisiti, in modo da determinare un rapporto rischi/benefici positivo e adattare i dati previsti da presentare, al fine di giustificare un rapporto rischi/benefici positivo di questi prodotti. Di conseguenza, la prima condizione per la revoca della sospensione relativa ai medicinali contenenti ranitidina esclusivamente per uso singolo per via parenterale invita il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a discutere la pertinenza della formazione endogena di NDMA sulla base di questi prodotti come segue:

1. al fine di comprovare un rapporto rischi/benefici positivo dei suddetti prodotti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a discutere la pertinenza della formazione endogena di NDMA sulla base, ad esempio, dei dati riguardanti la formazione endogena di NDMA

da ranitidina negli esseri umani, di ulteriori dati sperimentali (*in vitro/in vivo*) o di informazioni tratte dalla letteratura.

Le altre condizioni richieste nella fase iniziale della presente procedura sono mantenute per tutti i prodotti:

2. "Nella specifica di rilascio del medicinale deve essere stabilito un limite in riferimento alla NDMA, che tenga conto di qualsiasi aumento dei relativi livelli osservato durante gli studi di stabilità. Il limite al termine del periodo di validità deve basarsi sulla dose giornaliera massima di ranitidina base libera tenendo conto della via di somministrazione secondo la linea guida ICH M7(R1), con un'assunzione giornaliera massima di NDMA pari a 96 ng/die.
3. Il rispetto del limite di NDMA fino al termine del periodo di validità del medicinale deve essere dimostrato mediante dati appropriati provenienti da lotti del medicinale.
4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare una strategia di controllo riguardante le N-nitrosammine dei medicinali contenenti ranitidina."

Per tutti gli altri casi (formulazioni orali o altre indicazioni per le formulazioni parenterali), si applica la prima condizione per la revoca di una sospensione concordata nella fase iniziale del deferimento:

1. "Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare dati quantitativi sulla formazione endogena di NDMA da ranitidina negli esseri umani e dimostrare se i risultati evidenzino un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale."

Rapporto rischi/benefici finale

Il 3 giugno 2020, un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (S.A.L.F.) ha presentato motivi dettagliati per il riesame del parere iniziale del CHMP.

Il CHMP, dopo aver esaminato i motivi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i dati clinici disponibili sulla sicurezza, ha confermato la sua precedente posizione secondo cui non vi è alcuna prova di un'associazione causale tra la terapia con ranitidina e lo sviluppo del cancro nei pazienti e che quindi non è necessario modificare la corrispondente dichiarazione. Tuttavia, un eventuale rischio di cancro dovuto a un'esposizione a NDMA associata all'uso di ranitidina equivale a un livello basso e probabilmente non sarà rilevato con studi su animali convenzionali o con studi epidemiologici. Sebbene i dati epidemiologici o delle sperimentazioni cliniche non abbiano indicato un aumento del rischio di cancro negli esseri umani dopo l'uso di ranitidina, un rischio teorico non può essere escluso.

Sulla base di tutti i dati disponibili e dopo aver valutato attentamente i motivi del riesame, il CHMP ha confermato che l'approccio LTL non è atto a giustificare una maggiore quantità di NDMA nelle formulazioni parenterali contenenti ranitidina.

Non è stata individuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio un'altra attività di riduzione al minimo del rischio diversa dalla limitazione d'uso sotto forma di unica somministrazione per la premedicazione anestetica a quei pazienti che presentano il rischio di sviluppare una sindrome da aspirazione acida (sindrome di Mendelson). Tuttavia, sebbene una durata d'uso più breve attenuerebbe ulteriormente i rischi effettivi per i pazienti, ciò non può consentire di fissare limiti più elevati.

Pertanto, in considerazione delle incertezze in merito al rischio di formazione endogena di NDMA da ranitidina e di degradazione nel tempo da parte del principio attivo risultante in NDMA, il CHMP ha ritenuto che i rischi correlati alla presenza di NDMA nei prodotti contenenti ranitidina siano superiori ai benefici. Di conseguenza, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici per tutti i medicinali contenenti ranitidina sia negativo.

A parere del CHMP, per le formulazioni per via endovenosa di uso singolo potrebbe essere plausibile che somministrando la dose più bassa (e di uso singolo) vi sia una scarsa pertinenza di una potenziale formazione endogena di NDMA nel rene dovuta alla minore esposizione a seguito di somministrazione singola. Il CHMP ha aggiornato le condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tener conto di questo elemento per i suddetti medicinali specifici.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti ranitidina;
- i test effettuati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dai produttori di API, dai laboratori ufficiali di controllo dei medicinali e dalle autorità internazionali competenti hanno mostrato che la NDMA, classificata dallo IARC come "probabilmente cancerogena per l'uomo" (cancerogeno di classe 2A), è stata riscontrata in quasi tutti i lotti di sostanze farmaceutiche e medicinali a base di ranitidina testati al di sopra del livello ammissibile sulla base dei principi attuali stabiliti nella linea guida ICH M7(R1);
- il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili al fine di valutare le possibili cause profonde che determinerebbero la presenza di NDMA nelle sostanze farmaceutiche e nei medicinali a base di ranitidina. Il CHMP ha inoltre esaminato i motivi presentati da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (S.A.L.F.) come base per la richiesta di riesame del parere del CHMP;
- il CHMP ha concluso che la NDMA non è presente nei medicinali contenenti ranitidina solo sotto forma di impurezza che può formarsi durante il processo di fabbricazione, ma anche a causa della degradazione di ranitidina come sostanza farmaceutica. Attualmente la degradazione di ranitidina nelle sostanze farmaceutiche e nei medicinali non è sufficientemente caratterizzata;
- inoltre, il CHMP è giunto alla conclusione che, in questa fase, non può essere escluso il rischio di formazione endogena di NDMA in seguito alla somministrazione di ranitidina e che dovrebbero essere effettuate ulteriori indagini;
- sebbene i dati epidemiologici o delle sperimentazioni cliniche non abbiano indicato un aumento del rischio di cancro negli esseri umani dopo l'uso di ranitidina, il rischio non può essere escluso poiché i dati attualmente disponibili potrebbero non essere in grado di rilevarlo;
- l'entità della formazione di NDMA, soprattutto a causa della degradazione della sostanza farmaceutica e della potenziale formazione endogena, solleva gravi preoccupazioni in termini di sicurezza dei medicinali contenenti ranitidina. Alla luce di queste incertezze sulla presenza di NDMA nel medicinale, del rischio di formazione *in vivo* e della sua entità, in questa fase il CHMP non ha individuato misure che potrebbero ridurre il rischio a un livello accettabile diverse dal divieto dell'uso. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che i rischi connessi alla presenza di NDMA nei medicinali contenenti ranitidina siano superiori ai benefici. Inoltre, a causa delle preoccupazioni di cui sopra, il CHMP non ha avvalorato l'uso di un approccio "Less-than-Lifetime" (LTL) per la determinazione di limiti futuri di NDMA per ranitidina.
- Il CHMP ha ritenuto che, riguardo alle formulazioni per via parenterale di uso singolo, potrebbe essere plausibile che vi sia una scarsa pertinenza di una potenziale formazione endogena di NDMA nel rene, dovuta alla minore esposizione a seguito di somministrazione singola.

Parere del CHMP

Il CHMP ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ranitidina non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti ranitidina.

Ai fini della revoca della sospensione dei medicinali contenenti ranitidina, il titolare o i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare quanto segue:

Per medicinali contenenti ranitidina per uso singolo

1. Al fine di comprovare un rapporto rischi/benefici positivo dei suddetti prodotti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a discutere la pertinenza della formazione endogena di NDMA sulla base, ad esempio, dei dati riguardanti la formazione endogena di NDMA da ranitidina negli esseri umani, di ulteriori dati sperimentali (*in vitro/in vivo*) o di informazioni tratte dalla letteratura.
2. Nella specifica di rilascio del medicinale deve essere stabilito un limite in riferimento alla NDMA, che tenga conto di qualsiasi aumento dei relativi livelli osservato durante gli studi di stabilità. Il limite al termine del periodo di validità deve basarsi sulla dose giornaliera massima di ranitidina base libera tenendo conto della via di somministrazione secondo la linea guida ICH M7(R1), con un'assunzione giornaliera massima di NDMA pari a 96 ng/die.
3. Il rispetto del limite di NDMA fino al termine del periodo di validità del medicinale deve essere dimostrato mediante dati appropriati provenienti da lotti del medicinale.
4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare una strategia di controllo riguardante le N-nitrosammine dei medicinali contenenti ranitidina.

Per tutti gli altri medicinali contenenti ranitidina

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare dati quantitativi sulla formazione endogena di NDMA da ranitidina negli esseri umani e dimostrare se i risultati evidenzino un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale.
2. Nella specifica di rilascio del medicinale deve essere stabilito un limite in riferimento alla NDMA, che tenga conto di qualsiasi aumento dei relativi livelli osservato durante gli studi di stabilità. Il limite al termine del periodo di validità deve basarsi sulla dose giornaliera massima di ranitidina base libera tenendo conto della via di somministrazione secondo la linea guida ICH M7(R1), con un'assunzione giornaliera massima di NDMA pari a 96 ng/die.
3. Il rispetto del limite di NDMA fino al termine del periodo di validità del medicinale deve essere dimostrato mediante dati appropriati provenienti da lotti del medicinale.
4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare una strategia di controllo riguardante le N-nitrosammine dei medicinali contenenti ranitidina.