

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Privātā laboratorijā Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) 2019. gada jūlijā tika konstatēts, ka kā ranitidīna noārdīšanās produkts var veidoties N-nitrozodimetilamīns (NDMA). 2019. gada augustā oficiālu zāļu kontroles laboratoriju (OMCL) veiktās ES pieejamo ranitidīna aktīvās farmaceutiskās vielas (AFV) partiju un gatavo zāļu nejaušās atlases un testēšanas sākotnējie rezultāti norādīja uz NDMA līmeni, kas rada bažas saskaņā ar ICH M7 principiem. Turklāt tika veikti *in vitro* pētījumi ar nitrītiem saturošiem un nesaturošiem ranitidīna šķīdumiem, kam ir atšķirīgas pH vērtības, lai izvērtētu, vai *in vivo* līdzīgi pH apstākļi izraisa NDMA veidošanos. Lai gan izmantotie nitrītu līmeņi bija daudz augstāki nekā parasti cilvēka kuņģī, rezultāti šķiet norādām uz to, ka skābā pH vidē nitrītu klātbūtnē no ranitidīna varētu veidoties NDMA. Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, kas bija pieejami pārvērtēšanas procedūras sākumā, šķita, ka NDMA var veidoties no ranitidīna arī noteiktās analīžu procedūrās, īpaši tajās, kur izmanto augstu temperatūru.

Kopumā tika uzskatīts, ka ir iespējama NDMA veidošanās noteiktos apstākļos, kad no ranitidīna izdalījies dimetilamīns (DMA) nonāk kontaktā ar nitrītu avotu (piemēram, nātrija nitrītu).

Eiropas Komisija uzskatīja, ka ir jāizvērtē šo konstatējumu nozīmīgums, potenciālie cēloņi un to ietekme uz ranitidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību.

Nemot vērā iepriekš minēto, Eiropas Komisija 2019. gada 12. septembrī uzsāka pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, lai izvērtētu šo konstatējumu nozīmīgumu, potenciālos cēloņus un to ietekmi uz ranitidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību un veiktu vajadzīgās turpmākās darbības.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

NDMA piemīt spēcīga mutagēna, kancerogēna ietekme uz dažādām dzīvnieku sugām, un, pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, Starptautiskā Vēža izpētes aģentūra (IARC) ir klasificējusi NDMA kā "varbūtēji kancerogēnu cilvēkiem". Lai gan NDMA ietekme uz cilvēku veselību pašlaik ir tikai ekstrapolēta no dzīvnieku pētījumiem, piesardzības dēļ vajadzētu pieņemt, ka dzīvniekiem novērojamā ietekme var rasties arī cilvēkiem.

Gandrīz visas ranitidīna AFV un zāļu partijas, kam pārbaudīja NDMA, saturēja NDMA virs 0,16 ppm, pamatojoties uz pieļaujamo uzņemamo daudzumu 96 ng/dienā mūža garumā un maksimālo ranitidīna dienas devu 600 mg mūža garumā. Joprojām trūkst vajadzīgās informācijas par NDMA klātbūtni gatavajās zālēs, tostarp par NDMA kā noārdīšanās produkta un/vai metabolīta veidošanos. Nav atrisināts jautājums par risku saindēties ar potenciāli kancerogēniem nitrozoamīniem, īpaši NDMA, pārsniedzot pieļaujamo diennā uzņemamo daudzumu.

Pamatojoties uz visu pieejamo drošuma un efektivitātes datu, kā arī mutiskajos paskaidrojumos saņemtās papildinformācijas izvērtējumu, CHMP uzskata, ka NDMA klātbūtnes risku pašlaik nav iespējams atbilstoši risināt, tāpēc vienīgais pieņemamais riska mazināšanas pasākums ir izvairīšanās no ranitidīnu saturošu zāļu lietošanas, līdz ir atrisinātas iepriekš aprakstītās neskaidrības. CHMP secināja, ka ranitidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva, jo ir neskaidrības par NDMA klātbūtnes cēloņiem aktīvajā vielā un zālēs un pašlaik nav iespējams izslēgt NDMA endogēnas veidošanās risku pēc ranitidīna ievadīšanas pacientiem.

Ir jāatrisina šie aspekti saistībā ar NDMA kā noārdīšanās produkta un/vai metabolīta veidošanos un tā endogēnas veidošanās potenciālu. Tāpēc CHMP ieteica apturēt visu ranitidīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību. CHMP norādīja, ka ir pieejamas alternatīvas ārstēšanai ar ranitidīnu.

Lai reģistrācijas apliecības (RA) darbības apturēšana tiktu atcelta, jāizpilda visi šie nosacījumi:

- reģistrācijas apliecības(-u) īpašniekam(-iem) (RAĪ) jāizpēta NDMA endogēnas veidošanās iespējamība un jāpierāda, ka tā pamato pozitīvu ieguvumu un riska attiecību;

- RA dokumentācijā jāiekļauj atbilstoša robežvērtība nitrozoamīnu klātbūtnes kontrolei un jāīsteno kontroles stratēģija.
- Izdalīšanās robežvērtība būs jābalsta uz maksimālo ranitidīna brīvās bāzes dienas devu, ņemot vērā ievadīšanas veidu saskaņā ar ICH M7 (R1) pamatnostādņēm ar maksimālo dienā uzņemamo NDMA daudzumu 96 ng/dienā. Šajā izdalīšanās robežvērtībā jāņem vērā jebkāds NDMA līmeņa pieaugums, kas novērots stabilitātes pētījumos. RAĪ arī jāiesniedz zāļu partijas dati, lai pierādītu, ka zāļu vielas noārdīšanās tiek kontrolēta visā zāļu derīguma periodā.

Mutagēno/DNS reaktīvo piemaisījumu robežvērtību noteikšanas principi ir izklāstīti ICH M7(R1) pamatnostādņēs. N-nitrozoamīni šajās pamatnostādņēs pieder pie "uztraucošas kohortas" savienojumiem. Pamatojoties uz ICH M7 noteiktajiem principiem, NDMA ekspozīcijas dienas deva 96 ng iepriekš tika noteikta kā pieļaujamais uzņemamais daudzums (PUD), kas saistīts ar papildu audzēju risku 10-5. Pieņemot, ka maksimālā dienas deva ir 600 mg mūža garumā (vai ilgāk nekā 10 gadus), ar šādu PUD ranitidīna saturošo zāļu robežvērtība ir 0,16 ppm.

Uz PUD balstīta robežvērtība būtu toksikoloģiski pamatota, jo papildu audzēju risks nepārsniegtu 10-5 (vai 1:100 000 pacientiem). Tā kā NDMA ir noārdīšanās produkts, maz ticams, ka ranitidīna gadījumā varētu panākt zemākas robežvērtības. Ar sartaņiem ir citādi – to gadījumā, mainot sintēzes metodes, varētu pietiekami izvairīties no N-nitrozoamīnu veidošanās.

Robežvērtība ir balstīta uz ekspozīciju mūža garumā. "Nepilna mūža" (*Less-than-Lifetime* – *LTL*) pieeja, kas ietvertu korekcijas koeficientu, kura dēļ tiktu noteikta augstāka robežvērtība, nav pieļaujama, ņemot vērā NDMA riskus un neskaidrības par noārdīšanās profilu, ranitidīna sniegtajiem ieguvumiem un potenciālu atkārtotu lietošanu mūža garumā vai hronisku lietošanu.

RAĪ arī jāīsteno kontroles stratēģija, kurā jāietver pašreizējie un turpmākie pasākumi jebkādu nitrozoamīnu veidošanās/kontaminācijas riska mazināšanai (piemēram, izmaiņas ražošanas procesā, attiecīgu tehnisko prasību ieviešana un atbilstošu metožu izstrāde, ar telpām un aprīkojumu saistīti pasākumi, piemēram, tīrīšanas procedūras, vides monitorings) un jebkādu šo risku ietekmējošu turpmāko izmaiņu (piemēram, piegādātāja maiņas, ražošanas procesa izmaiņu, iepakojuma izmaiņu) kontrole.

Kontroles stratēģijas ietvaros RAĪ jāievieš visas vajadzīgās izmaiņas, lai kontrolētu N-nitrozoamīnu klātbūtnes risku un, cik iespējams, samazinātu to klātbūtni zem robežvērtības, kas balstīta uz pieļaujamo uzņemamo daudzumu.

Atkārtotas pārskatīšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas PRAC sanāksmē, kas notika 2020. gada aprīlī, viens RAĪ (*S.A.L.F.*) nepiekrita CHMP atzinumam, tāpēc, pieprasot atkārtotu pārskatīšanu, *S.A.L.F.* iesniedza atkārtotas pārskatīšanas pamatojumu. CHMP apliecināja, ka tā ir izskatījusi visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus sākotnējās pārvērtēšanas procedūras kontekstā. Neraugoties uz to un ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto detalizēto pamatojumu, CHMP veica jaunu pieejamo datu izvērtēšanu atkārtotas pārskatīšanas kontekstā.

CHMP secinājumi, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu

Klīniskie aspekti

Ir zinātniski ticams, ka pamatslimība palielina kuņģa un aizkuņģa dziedzera vēžu risku pacientiem, kuri ārstēti ar H2 receptoru antagonistiem. NDMA ietekme uz cilvēka veselību tāpēc ir tikai ekstrapolēta no pētījumiem ar dzīvniekiem. Pētījumos ar dzīvniekiem dokumentētie DNS bojājumu mehānismi attiecas arī uz cilvēkiem, un var ticami pieņemt, ka dzīvniekiem novērotā ietekme var rasties arī cilvēkiem pēc pietiekami liela šā nitrozoamīna daudzuma ekspozīcijas. Līdztekus ekspozīcijai, lietojot ranitidīnu, kad

tas kā piemaisījumu satur NDMA, nevar izslēgt, ka sakarā ar NDMA endogēnu veidošanos no ranitidīna var papildus notikt NDMA ekspozīcija. Tie ir jāuzskata par papildu riska faktoriem, kas pastiprina kopējo audzēju risku saistībā ar nitrozoamīnu fona ekspozīciju. Tomēr jebkāds potenciālais vēža risks ar ranitidīna lietošanu saistītas NDMA ekspozīcijas dēļ ir zems un, iespējams, netiks noteikts konvencionālajos pētījumos ar dzīvniekiem vai epidemioloģiskajos pētījumos, ņemot vērā vēža latento raksturu tā sākumā un to, ka jebkāds potenciālais vēža risks ar ranitidīna lietošanu saistītas NDMA ekspozīcijas dēļ ir zems, salīdzinot ar vēža fona risku visa mūža garumā. Tāpēc, kaut gan epidemioloģisko vai klīnisko pētījumu dati neliecina par paaugstinātu vēža risku cilvēkiem pēc ranitidīna lietošanas, teorētisku risku nevar izslēgt.

Nepilna mūža (LTL) pieeja

Saistībā ar RAĪ ierosinājumu izmantot LTL pieeju, apsverot zāļu *Ranitidina S.A.L.F.* lietošanas ilgumu, CHMP atkārtoti apstiprināja savu nostāju, ka šī pieeja N-nitrozoamīna piesārņojuma gadījumā ir pieņemama tikai izņēmuma apstākļos. CHMP nekonstatēja šādus izņēmuma apstākļus konkrētajā lietā. Komiteja arī norādīja, ka ir neskaidrības par NDMA potenciālu endogēnu veidošanos pēc ranitidīna lietošanas, tāpēc LTL pieeju nevar izmantot.

Atbilstoši CHMP iepriekšējam atzinumam ranitidīnam piemērojamā NDMA robežvērtība ir balstīta uz maksimālo dienas devu, pieņemot, ka ekspozīcija mūža garumā ir uzskatāma par zinātniski pamatotu. Ja lietošanas ilgums ir īsāks, tas varētu vēl vairāk mazināt faktiskos riskus pacientiem, bet neļautu noteikt augstākas robežvērtības. Saistībā ar vienreizējas devas ievadīšanu CHMP arī norādīja, ka, tā kā NDMA robežvērtība ir 96 ng/dienā un vienreizējā deva, ko lieto vienreizējai ievadīšanai pirms ķirurģiskas operācijas, lai novērstu Mendelsoņa sindromu, ir 50 mg, tad robežvērtība būtu 1,92 ppm NDMA.

NDMA ne tikai ir klātesošs kā piemaisījums gatavajās ranitidīna zālēs, bet tā līmenis laika gaitā šķiet pieaugam, kad derīguma periodā noārdās aktīvā viela gatavajās zālēs. Turklāt nevar izslēgt iespējamību, ka ranitidīna ievadīšana izraisa NDMA endogēnu veidošanos. Tāpēc nevar pilnvērtīgi izvērtēt ranitidīnu saturošo zāļu klīnisko drošumu un ir jāveic plašāki izmeklējumi par NDMA endogēnu veidošanos.

Iepriekš minēto iemeslu dēļ CHMP uzskatīja, ka RAĪ priekšlikums izmantot LTL pieeju nav pieņemams iepriekšējos punktos paskaidroto apsvērumu dēļ un ka jebkādas robežvērtības — tiklīdz būs pieejami pietiekami dati par noārdīšanos — ir jābalsta uz ekspozīciju mūža garumā, proti, NDMA 96 ng/dienā.

Parenterāla ranitidīna lietošana tikai Mendelsoņa sindroma novēršanai

Kā alternatīvu NDMA robežvērtības noteikšanai zālēm, pamatojoties uz LTL pieeju, RAĪ ierosināja sašaurināt pašreizējās terapeitiskās indikācijas līdz tikai anestēzijas premedikācijai pacientiem, kuriem ir skābes aspirācijas sindroma (Mendelsoņa sindroma) attīstības risks. RAĪ argumentēja, ka tā ir vienreizēja zāļu ievadīšana, tāpēc nitrozoamīnu saturs nav svarīgs.

Šajā atkārtotās pārskatīšanas procedūrā vienīgais RAĪ identificētais riska mazināšanas pasākums NDMA ekspozīcijas samazināšanai bija ranitidīna lietošanas ierobežošana līdz vienreizējai ievadīšanai anestēzijas premedikācijā pacientiem, kuriem ir skābes aspirācijas sindroma (Mendelsoņa sindroma) attīstības risks. Kā norādīts iepriekš, ierosinātais pasākums mazinātu ekspozīciju, bet nemazinātu risku eksponētajiem pacientiem. Tādu pašu iemeslu dēļ CHMP arī nekonstatēja nekādus izņēmuma apstākļus šai indikācijai, kas pamatotu LTL pieejas izmantošanu šajā gadījumā.

CHMP uzskatīja, ka ir pārāk daudz neskaidrību par risku saistībā ar NDMA endogēnu veidošanos no ranitidīna un aktīvās vielas noārdīšanos laika gaitā, veidojot NDMA. CHMP uzskatīja, ka šie riski pārsniedz ieguvumus, tāpēc CHMP apstiprināja savu sākotnējo nostāju, ka visu ranitidīnu saturošo preparātu (arī parenterāli ievadāmu) ieguvumu un riska attiecība pašlaik ir negatīva.

Tomēr *CHMP* atzina RAĪ argumentu, ka ranitidīna lietošanas radītais risks varētu būt zemāks, ievadot to parenterāli kā nelielu vienreizējo devu. Pamatojums ir tāds, ka mazākas devas (un vienreizējas devas) lietošana ticami varētu samazināt potenciālas NDMA endogēnas veidošanās aknās nozīmīgumu šajos klīniskajos apstākļos, jo ekspozīcija pēc vienreizējas ievadīšanas ir mazāka. Tāpēc nevar izslēgt, ka vienreizējas lietošanas radītais potenciālais risks ir ļoti mazs vai nebūtisks.

CHMP piekrita ņemt vērā šo aspektu prasībās pozitīvas ieguvumu un riska attiecības panākšanai un pielāgot sagaidāmos iesniedzamos datus, kas pamatotu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šīm zālēm. Tādēļ ar pirmo nosacījumu ranitidīnu saturošu, tikai vienreizējai parenterālai ievadīšanai paredzētu zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanai paredz, ka RAĪ jāizvērtē NDMA endogēnas veidošanās nozīmīgums pēc šo zāļu lietošanas, kā norādīts tālāk tekstā.

1. Lai pamatotu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šīm zālēm, RAĪ ir jāizvērtē NDMA endogēnas veidošanās nozīmīgums, pamatojoties, piemēram, uz datiem par NDMA endogēnu veidošanos cilvēkiem pēc ranitidīna lietošanas, kā arī papildu eksperimentāliem datiem (*in vitro/in vivo*) vai informāciju no zinātniskajām publikācijām.

Citi šīs procedūras sākumposmā prasītie nosacījumi ir saglabāti attiecībā uz visām zālēm:

2. "Zāļu izdalīšanās specifiskācijā jānosaka NDMA robežvērtība. Šajā robežvērtībā jāņem vērā jebkāds NDMA līmeņa pieaugums, kas novērots stabilitātes pētījumos. Robežvērtība derīguma termiņa beigās jābalsta uz maksimālo ranitidīna brīvās bāzes dienas devu, ņemot vērā ievadīšanas veidu saskaņā ar ICH M7(R1) pamatnostādņēm ar maksimālo dienā uzņemamo NDMA daudzumu 96 ng/dienā.
3. Jāpierāda atbilstība NDMA robežvērtībai līdz zāļu derīguma termiņa beigām, iesniedzot attiecīgus datus par zāļu partijām.
4. RAĪ jāīsteno N-nitrozoamīnu kontroles stratēģija attiecībā uz ranitidīnu saturošām zālēm."

Visos pārējos gadījumos (iekšņīgi lietojami preparāti vai citas indikācijas parenterālo preparātu lietošanai) ir piemērojams pārvērtēšanas procedūras sākumposmā saskaņotais pirmais nosacījums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai:

1. "RAĪ jāiesniedz kvantitatīvi dati par NDMA endogēnu veidošanos no ranitidīna cilvēkiem un jāpierāda, vai rezultāti pamato pozitīvu zāļu ieguvumu un riska attiecību."

Galīgā ieguvumu un riska attiecība

Viens RAĪ (*S.A.L.F.*) 2020. gada 3. jūnijā iesniedza detalizētu pamatojumu *CHMP* sākotnējā atzinuma atkārtotai pārskatīšanai.

Izskatot RAĪ iesniegto pamatojumu un pieejamos klīniskos drošuma datus, *CHMP* apstiprināja savu iepriekšējo nostāju, ka nav pierādījumu par cēloņsakarību starp ranitidīna terapiju un vēža attīstību pacientiem, tāpēc attiecīgais apgalvojums nav jāmaina. Tomēr jebkāds potenciālais vēža risks ar ranitidīna lietošanu saistītas NDMA ekspozīcijas dēļ ir zems un, iespējams, netiktu konstatēts ar konvencionālajiem pētījumiem ar dzīvniekiem vai epidemioloģiskajiem pētījumiem. Kaut gan epidemioloģisko vai klīnisko pētījumu dati neliecina par paaugstinātu vēža risku cilvēkiem pēc ranitidīna lietošanas, teorētisku risku nevar izslēgt.

Pamatojoties uz visiem pieejamajiem datiem un atkārtotas pārskatīšanas pamatojuma rūpīgu izvērtējumu, *CHMP* apstiprināja, ka *LTL* pieeja nav piemērojama, lai attaisnotu lielāku NDMA daudzumu ranitidīnu saturošos parenterālos preparātos.

RAĪ nenorādīja nekādus citus riska mazināšanas pasākumus, izņemot lietošanas ierobežošanu līdz vienreizējai ievadīšanai kā anestēzijas premedikāciju pacientiem, kuriem ir skābes aspirācijas sindroma

(Mendelsona sindroma) attīstības risks. Taču, kaut gan īsāks lietošanas ilgums varētu vairāk mazināt faktiskos riskus pacientiem, tas neļauj noteikt augstākas robežvērtības.

Tāpēc, ņemot vērā neskaidrības saistībā ar NDMA endogēnas veidošanās no ranitidīna risku un aktīvās vielas noārdīšanas laika gaitā, kad veidojas NDMA, *CHMP* uzskatīja, ka riski saistībā ar NDMA klātbūtni ranitidīnu saturošās zālēs pārsniedz šo zāļu sniegtos ieguvumus. Attiecīgi *CHMP* uzskata, ka visu ranitidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

CHMP uzskatīja, ka i. v. preparātu vienreizējas lietošanas gadījumā varētu būt ticami, ka mazākas devas (un vienreizējas devas) ievadīšana samazinātu potenciālas NDMA endogēnas veidošanās aknās nozīmīgumu, jo ekspozīcija pēc vienreizējas ievadīšanas ir mazāka. *CHMP* pārskatīja nosacījumus reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai, lai ņemtu vērā šo aspektu attiecībā uz konkrētajām zālēm.

***CHMP* atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- *CHMP* saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu izskatīja procedūru par ranitidīnu saturošām zālēm.
- Reģistrācijas apliecību īpašnieku, AFV ražotāju, oficiālo zāļu kontroles laboratoriju un starptautisku kompetento iestāžu veiktajās pārbaudēs tika konstatēts, ka NDMA, ko *IARC* ir klasificējusi kā "varbūtēji kancerogēnu cilvēkiem" (2A klases kancerogēnu), ir atrodams gandrīz visās testētajās ranitidīna zāļu vielu un zāļu partijās tādā apmērā, kas pārsniedz pieļaujamo līmeni, balstoties uz ICH M7(R1) noteiktajiem pašreizējiem principiem.
- *CHMP* izskatīja visus pieejamos datus, lai izvērtētu potenciālos cēloņus, kas var izraisīt NDMA klātbūtni ranitidīna zāļu vielā un zālēs. *CHMP* arī izskatīja viena RAĪ (*S.A.L.F.*) iesniegto pamatojumu lūgumam atkārtoti izvērtēt *CHMP* atzinumu.
- *CHMP* secināja, ka ranitidīnu saturošās zālēs NDMA ir klātesošs ne tikai kā piemaisījums, kas var veidoties ražošanas procesā, bet arī kā zāļu viela ranitidīna noārdīšanās dēļ. Ranitidīna noārdīšanās zāļu vielā un zālēs pašlaik nav pietiekami raksturota.
- Turklāt *CHMP* secināja, ka pagaidām nav iespējams izslēgt NDMA endogēnas veidošanās risku pēc ranitidīna ievadīšanas un ir jāveic turpmāki izmeklējumi.
- Kaut gan epidemioloģisko vai klīnisko pētījumi dati nenorādīja uz paaugstinātu vēža risku cilvēkiem pēc ranitidīna lietošanas, šādu risku nevar izslēgt, jo ar pašlaik pieejamiem datiem to nebūtu iespējams konstatēt.
- NDMA veidošanās apmērs, īpaši zāļu vielas noārdīšanās un potenciālas endogēnas veidošanās dēļ, rada nopietnas bažas par ranitidīnu saturošo zāļu drošumu. ņemot vērā šīs neskaidrības par NDMA klātbūtni zālēs, tā veidošanās risku *in vivo* vidē, kā arī tā apmēru, *CHMP* nevarēja noteikt nekādus citus riska mazināšanas pasākumus, izņemot izvairīšanos no šo zāļu lietošanas, lai pašlaik varētu samazināt risku līdz pieņemamam līmenim. Tāpēc *CHMP* uzskatīja, ka riski, kas saistīti ar NDMA klātbūtni ranitidīnu saturošās zālēs, pārsniedz ieguvumus. Turklāt, ņemot vērā iepriekš minētās bažas, *CHMP* neatbalstīja nepilna mūža (*LTL*) pieejas izmantošanu, lai noteiktu turpmākās NDMA robežvērtības ranitidīnam.
- *CHMP* uzskatīja, ka parenterālu preparātu vienreizēja lietošana ticami varētu samazināt potenciālas NDMA endogēnas veidošanās aknās nozīmīgumu, jo ekspozīcija pēc vienreizējas ievadīšanas ir mazāka.

CHMP atzinums

Attiecīgi CHMP uzskata, ka ranitidīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CHMP iesaka apturēt ranitidīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību.

Lai atceltu ranitidīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības(-u) īpašniekam(-iem) jāiesniedz tālāk minētais.

Vienreizējai lietošanai paredzētas ranitidīnu saturošas zāles

1. Lai pamatotu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību šīm zālēm, RAĪ ir jāizvērtē NDMA endogēnas veidošanās nozīmīgums, pamatojoties, piemēram, uz datiem par NDMA endogēnu veidošanos cilvēkiem pēc ranitidīna lietošanas, kā arī papildus eksperimentālajiem datiem (*in vitro/in vivo*) vai informāciju no zinātniskajām publikācijām.
2. Zāļu izdalīšanās specifikācijā jānosaka NDMA robežvērtība. Šajā robežvērtībā jāņem vērā jebkāds NDMA līmeņa pieaugums, kas novērots stabilitātes pētījumos. Robežvērtība derīguma termiņa beigās jābalsta uz maksimālo ranitidīna brīvās bāzes dienas devu, ņemot vērā ievadīšanas veidu saskaņā ar ICH M7(R1) pamatnostādnēm ar maksimālo dienā uzņemamo NDMA daudzumu 96 ng/dienā.
3. Jāpierāda atbilstība NDMA robežvērtībai līdz zāļu derīguma termiņa beigām, iesniedzot attiecīgus datus par zāļu partijām.
4. RAĪ jāīsteno N-nitrozoamīnu kontroles stratēģija attiecībā uz ranitidīnu saturošām zālēm.

Visas pārējās ranitidīnu saturošās zāles

1. RAĪ jāiesniedz kvantitatīvie dati par NDMA endogēnu veidošanos no ranitidīna cilvēkiem un jāpierāda, vai rezultāti pamato pozitīvu zāļu ieguvumu un riska attiecību.
2. Zāļu izdalīšanās specifikācijā jānosaka NDMA robežvērtība. Šajā robežvērtībā jāņem vērā jebkāds NDMA līmeņa pieaugums, kas novērots stabilitātes pētījumos. Robežvērtība derīguma termiņa beigās jābalsta uz maksimālo ranitidīna brīvās bāzes dienas devu, ņemot vērā ievadīšanas veidu saskaņā ar ICH M7(R1) pamatnostādnēm ar maksimālo dienā uzņemamo NDMA daudzumu 96 ng/dienā.
3. Jāpierāda atbilstība NDMA robežvērtībai līdz zāļu derīguma termiņa beigām, iesniedzot attiecīgus datus par zāļu partijām.
4. RAĪ jāīsteno N-nitrozoamīnu kontroles stratēģija attiecībā uz ranitidīnu saturošām zālēm.