

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Uzyskane w lipcu 2019 r. wyniki badań przeprowadzonych przez prywatne laboratorium na terenie Stanów Zjednoczonych wskazały, że na skutek rozpadu ranitydyny może powstawać N-nitrozodimetyloamina (NDMA). W sierpniu 2019 r. we wstępnych wynikach testów z losowego doboru próbek, przeprowadzonych przez państwowe laboratoria kontroli produktów leczniczych (ang. official medicinal control laboratories, OMCL) dla serii farmaceutycznego składnika czynnego (API) ranitydyny oraz gotowych produktów dostępnych w UE, wykazano stężenie NDMA w zakresie budzącym wątpliwości zgodnie z zasadami ICH-M7. Ponadto przeprowadzono badania *in vitro* roztworów ranitydyny o różnych pH, zarówno bez dodatku azotanu(III), jak i z takim dodatkiem – miały one na celu ocenić, czy pH zbliżone do tego panującego w warunkach *in vivo* może prowadzić do powstawania NDMA. Choć zastosowane stężenie azotanu(III) znacznie przekraczało to zwykle występujące w żołądku człowieka, to uzyskane wyniki wydają się wskazywać, że NDMA może powstawać z ranitydyny w kwaśnym pH w obecności azotanu(III). Na podstawie wyników analizy dostępnych w momencie rozpoczęcia procedury arbitrażowej wydawało się też, że NDMA może powstawać z ranitydyny podczas pewnych procedur analitycznych – zwłaszcza tych, w których wykorzystuje się wysokie temperatury.

Ogólnie uznano zatem możliwość powstawania NDMA w pewnych warunkach, w których dimetyloamina (DMA) uwalniana z ranitydyny jest poddawana działaniu źródła jonów azotanowych(III) (np. azotanu(III) sodu).

Komisja Europejska uznała za istotne ocenienie przydatności tych wyników, potencjalnych podstawowych przyczyn ich uzyskania i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

W świetle powyższego w dniu 12 września 2019 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, aby ocenić przydatność tych wyników, potencjalne podstawowe przyczyny ich uzyskania i ich wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę, a także by w razie konieczności podjąć dalsze działania.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

NDMA jest silną mutagenną substancją wywołującą nowotwory u wielu gatunków zwierząt. Na podstawie danych uzyskanych w trakcie badań na zwierzętach Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała NDMA jako „prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi”. Mimo że wnioski o wpływie NDMA na zdrowie ludzi są wyciągane wyłącznie z ekstrapolacji wyników badań u zwierząt, to rozsądnie jest zakładać, że zaobserwowane u zwierząt skutki mogą także wystąpić u ludzi.

Prawie we wszystkich seriach ranitydyny i produktów leczniczych badanych pod kątem NDMA jej zawartość przekraczała 0,16 ppm, co odpowiada dopuszczalnemu spożyciu w ilości 96 ng na dobę przez całe życie i maksymalnej dawce dobowej ranitydyny wynoszącej 600 mg, przyjmowanej przez całe życie. Wciąż nie są jednak dostępne niezbędne informacje dotyczące obecności NDMA w produkcie gotowym, w tym informacje o NDMA powstającej jako produkt rozpadu lub metabolit. Ryzyko zanieczyszczenia potencjalnie rakotwórczymi nitrozoaminami, w tym NDMA, w ilościach przekraczających dopuszczalne dzienne spożycie, ciągle istnieje.

Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych o bezpieczeństwie stosowania oraz skuteczności, a także po uwzględnieniu dodatkowych informacji otrzymanych podczas wyjaśnień ustnych Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że na tym etapie niemożliwa jest odpowiednia ocena występowania NDMA, a unikanie stosowania produktów zawierających ranitydynę do momentu wyjaśnienia powyższych wątpliwości jest jedynym akceptowalnym działaniem mającym na celu zminimalizowanie ryzyka. CHMP doszedł do wniosku, że w świetle niepewności co do podstawowych przyczyn występowania NDMA w substancji czynnej i produktach leczniczych, a także ze względu na niemożliwe do wykluczenia ryzyko endogenne

powstawania NDMA po podaniu pacjentom ranitydyny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę jest negatywny.

Aspekty powstawania NDMA jako produktu rozpadu lub metabolitu oraz możliwego endogennego powstawania NDMA muszą zostać wyjaśnione. W konsekwencji CHMP zalecił zawieszenie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ranitydynę. CHMP uwzględnił dostępność alternatywnych leków dla ranitydyny.

W celu cofnięcia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu muszą zostać spełnione następujące warunki:

- podmioty odpowiedzialne powinny zbadać możliwość endogennego powstawania NDMA i wykazać, że pozytywny stosunek korzyści do ryzyka jest właściwie umotywowany,
- należy wprowadzić do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednią wartość graniczną, pozwalającą kontrolować obecność nitrozoamin,
- należy wdrożyć strategię kontroli.
- Wartość graniczna podczas zwalniania serii musi bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng. Taka wartość graniczna podczas zwalniania serii musi także uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany w trakcie badań stabilności. Podmioty odpowiedzialne powinny też przekazać dane dotyczące poszczególnych serii produktów leczniczych, aby wykazać, że w okresie trwałości produktu kontroluje się rozpad substancji czynnej.

W wytycznej M7(R1) ICH przedstawiono zasady określania wartości granicznych zanieczyszczeń mutagennych/reagujących z DNA. N-nitrozoaminy należą w tej wytycznej do grupy związków mutagennych o silnym działaniu rakotwórczym (ang. „cohort of concern”). Zgodnie z zasadami w wytycznych ICH M7 dobowe narażenie na NDMA w ilości 96 ng zostało uprzednio zakwalifikowane jako dopuszczalne spożycie, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworu, wynoszącym 10⁻⁵. Przy założeniu przyjmowania maksymalnej dawki dobowej, wynoszącej 600 mg, przez całe życie (albo przez ponad 10 lat) taka wartość dopuszczalnego spożycia daje wartość graniczną 0,16 ppm w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

Wartość graniczna ustalona na podstawie takiego dopuszczalnego spożycia jest uzasadniona z punktu widzenia toksykologii, ponieważ zwiększone ryzyko nowotworu nie przekracza 10⁻⁵ (albo 1 na 100 000 pacjentów). Uwzględniając fakt, że NDMA powstaje jako produkt rozpadu, prawdopodobnie niemożliwe jest w przypadku ranitydyny osiągnięcie niższych wartości granicznych. Różni się to od przypadku sartanów, gdzie zmiana sposobu syntezy powinna wystarczająco ograniczyć powstawanie N-nitrozoamin.

Taka wartość graniczna dotyczy narażenia przez całe życie. Nieakceptowalne zaś – ze względu na ryzyko związane z NDMA, niejasny profil rozpadu, korzyści ze stosowania ranitydyny oraz potencjalne wielokrotne przyjmowanie w ciągu życia albo stosowanie przewlekłe – jest podejście polegające na stosowaniu leku krócej niż przez całe życie (ang. Less-than-Lifetime, LTL), które obejmowałoby użycie wskaźnika korygującego, powodującego uzyskanie wyższej wartości granicznej.

Podmioty odpowiedzialne powinny też wdrożyć strategię kontroli, która powinna obejmować obecnie stosowane i prospektywne środki minimalizacji ryzyka powstawania nitrozoamin albo zanieczyszczenia nimi (np. zmiany w procesie wytwarzania, wprowadzenie właściwych specyfikacji i opracowanie odpowiednich metod, wprowadzenie środków dotyczących pomieszczeń i sprzętu – procedur czyszczenia, monitoringu warunków otoczenia) oraz kontrolowanie przyszłych zmian, które mogą wpływać na ryzyko (np. zmian dostawcy, zmian procesu wytwarzania, zmian opakowania).

W ramach strategii kontroli podmioty odpowiedzialne powinny wprowadzić wszelkie zmiany niezbędne do kontrolowania występowania N-nitrozoamin i do możliwie największego zmniejszenia ich występowania poniżej wartości granicznych dopuszczalnego spożycia.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu opinii CHMP na posiedzeniu PRAC w kwietniu 2020 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych – S.A.L.F. – nie zgodził się z początkową opinią CHMP. Po złożeniu wniosku o dokonanie ponownej oceny S.A.L.F. przedstawił podstawy uzasadniające jej powtórne przeprowadzenie. CHMP potwierdził, że uwzględnił wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w kontekście wstępnej procedury arbitrażowej. Niezależnie od tego i biorąc pod uwagę szczegółowe podstawy przeprowadzenia ponownej oceny przedłożone przez podmiot odpowiedzialny, CHMP dokonał nowej oceny dostępnych danych w ramach ich powtórnej oceny.

Wnioski CHMP z ponownej oceny

Aspekty kliniczne

Z klinicznego punktu widzenia możliwe jest, że choroba podstawowa zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów żołądka i trzustki u pacjentów leczonych antagonistami receptora H2. Wpływ NDMA na zdrowie ludzi znany jest wyłącznie z ekstrapolacji wyników badań u zwierząt. Mechanizmy uszkodzenia DNA stwierdzone w badaniach u zwierząt dotyczą także ludzi; można więc przyjąć za wiarygodne wystąpienie u nich skutków, które widoczne są u zwierząt, w wyniku ekspozycji na odpowiednio duże ilości nitrozoaminy. Poza ekspozycją przez ranitydynę zawierającą NDMA jako zanieczyszczenie nie można wykluczyć dodatkowej ekspozycji na NDMA z powodu endogennego powstawania NDMA z ranitydyny. Te czynniki ryzyka należy uznać za dodatkowe, sumujące się z ogólnym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej związanym z wcześniejszą ekspozycją na nitrozoaminę. Jednak jakiegokolwiek ryzyko wystąpienia nowotworu na skutek ekspozycji na NDMA w związku ze stosowaniem ranitydyny jest niskie i prawdopodobnie nie zostanie wykryte w konwencjonalnych badaniach u zwierząt czy w badaniach epidemiologicznych ze względu na opóźnienie powstania nowotworu. Ponadto ryzyko potencjalnego wystąpienia nowotworu na skutek ekspozycji na NDMA w związku ze stosowaniem ranitydyny jest niskie w porównaniu z podstawowym ryzykiem zachorowania na nowotwór w ciągu całego życia. Dlatego, choć dane epidemiologiczne lub dane z badań klinicznych nie wskazują na wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór u ludzi po zastosowaniu ranitydyny, takiego teoretycznego ryzyka nie można wykluczyć.

Podejście zakładające stosowanie leku krócej niż przez całe życie (LTL)

W świetle propozycji podmiotu odpowiedzialnego, dotyczącej przyjęcia podejścia LTL po uwzględnieniu czasu stosowania produktu Ranitidina S.A.L.F., CHMP potwierdził swoje stanowisko, że podejście takie jest akceptowalne jedynie w wyjątkowych okolicznościach zanieczyszczenia N-nitrozoaminą. W tej sytuacji CHMP uznał, że takie wyjątkowe okoliczności nie zachodzą. Stwierdzono też występowanie niepewności co do potencjalnego endogennego powstawania NDMA z powodu przyjmowania ranitydyny, co uniemożliwia zastosowanie podejścia LTL.

Zgodnie z poprzednią opinią CHMP wartość graniczna zawartości NDMA w ranitydynie, oparta na maksymalnej dawce dobowej i przy założeniu ekspozycji przez całe życie, jest uznawana za niepodważalną z naukowego punktu widzenia. Krótszy czas stosowania doprowadzi do zmniejszenia rzeczywistego ryzyka dla pacjentów, ale to nie pozwala na podwyższenie wartości granicznych. CHMP zauważył też, że w przypadku podania pojedynczej dawki – z uwzględnieniem wartości granicznej dla NDMA (wynoszącej 96 ng na dobę) oraz wielkości pojedynczej dawki stosowanej w warunkach jednokrotnego podania przed zabiegiem operacyjnym w celu zapobieżenia zachłystowemu zapaleniu płuc (wynoszącej 50 mg) – wartość graniczna będzie równa 1,92 ppm NDMA.

NDMA nie tylko występuje w produktach gotowych z ranitydyną jako zanieczyszczenie, ale zdaje się powstawać z czasem na skutek rozpadu substancji czynnej w okresie trwałości gotowego produktu. Ponadto nie można wykluczyć możliwości endogennego powstawania NDMA na skutek podania ranitydyny. Ocena bezpieczeństwa klinicznego produktów z ranitydyną nie może być więc w pełni przeprowadzona – należy wykonać dalsze badania dotyczące endogennego powstawania NDMA.

Z uwagi na powyższe przyczyny CHMP uznał, że propozycja podmiotu odpowiedzialnego dotycząca wykorzystania podejścia LTL nie może być przyjęta zgodnie z argumentacją przedstawioną w powyższych ustępach, a ustalenie jakichkolwiek wartości granicznych – po uzyskaniu odpowiednich danych dotyczących rozpadu – powinno przebiegać na podstawie obserwacji długotrwałego narażenia, tj. 96 ng NDMA na dobę.

Stosowanie ranitydyny podawanej pozajelitowo wyłącznie w zapobieganiu zachłystowemu zapaleniu płuc

Podmiot odpowiedzialny zaproponował, by – zamiast określenia wartości granicznej dla NDMA w przypadku jego produktów zgodnie z podejściem LTL – ograniczyć obecne wskazania lecznicze tylko do zastosowania w celach premedykacji przy anestezji u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc (zespołu Mendelсона). Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że w związku z jednorazowym podaniem zawartość nitrozoamin jest nieistotna.

W niniejszej procedurze ponownej oceny jedynym środkiem zmniejszenia ryzyka zidentyfikowanym przez podmiot odpowiedzialny w zakresie redukcji ekspozycji na NDMA było ograniczenie zastosowania ranitydyny do jednorazowego podania jako premedykacji przy anestezji u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc (zespołu Mendelсона). Jak już wspomniano powyżej, taki środek zmniejszyłby narażenie, ale nie ryzyko wynikające z wpływu ekspozycji na pacjenta. W przypadku tego wskazania CHMP również nie stwierdził wyjątkowych okoliczności uzasadniających przyjęcie podejścia LTL w takim zastosowaniu, powołując się na omówione już powyżej przyczyny.

Ponadto uznał, że w zakresie ryzyka endogennego powstawania NDMA z ranitydyny i rozpadu substancji czynnej w czasie, prowadzącego do powstania NDMA, istnieje zbyt wiele niepewności. CHMP stwierdził, że ryzyko to przewyższa korzyści, dlatego też utrzymał swoje początkowe stanowisko zakładające, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich postaci użytkowych ranitydyny (w tym tych do podawania pozajelitowego) pozostaje na tę chwilę negatywny.

CHMP przyjął jednak do wiadomości argument podmiotu odpowiedzialnego, że ryzyko może być niższe przy stosowaniu ranitydyny podawanej pozajelitowo, w pojedynczej, niskiej dawce. Uzasadnić można to przez wiarygodne założenie, że po podaniu niższej dawki (i przy jednokrotnym zastosowaniu) istotność faktu potencjalnego endogennego powstawania NDMA w nerkach w takich warunkach klinicznych jest niższa ze względu na niższą ekspozycję po jednokrotnym podaniu. Nie można jednak wykluczyć, że potencjalne ryzyko związane z jednokrotnym zastosowaniem jest bardzo niskie lub pomijalne.

CHMP zgodził się uwzględnić ten aspekt w wymogach do ustalenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka i dostosować oczekiwane dane, jakie mają być przedłożone, aby uzasadnić pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych produktów. W związku z powyższym 1. warunek zniesienia zawieszenia produktów leczniczych zawierających ranitydynę, przeznaczonych do pojedynczego podania pozajelitowego, wymaga, by podmiot odpowiedzialny omówił znaczenie endogennego powstawania NDMA w tych produktach, i ma następujące brzmienie:

1. Na poparcie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w przypadku tych produktów podmiot odpowiedzialny powinien omówić znaczenie endogennego powstawania NDMA na podstawie np. danych dotyczących endogennego powstawania NDMA z ranitydyny u ludzi, dodatkowych danych doświadczalnych (uzyskanych w warunkach *in vitro/in vivo*) lub danych literaturowych.

Pozostałe warunki ustalone w początkowej fazie niniejszej procedury pozostają obowiązujące dla wszystkich produktów:

2. „W specyfikacji zwolnienia produktu leczniczego należy wprowadzić wartość graniczną zawartości NDMA. Taka wartość graniczna powinna uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany podczas badań stabilności. Wartość graniczna na zakończenie okresu trwałości powinna bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng.
3. Zgodność zawartości NDMA do zakończenia okresu trwałości produktu leczniczego z wartością graniczną powinna zostać wykazana na podstawie odpowiednich danych dotyczących różnych serii produktu leczniczego.
4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę”.

We wszystkich pozostałych przypadkach (doustne postacie użytkowe lub inne wskazania postaci pozajelitowych) obowiązuje 1. warunek zniesienia zawieszenia, ustalony w początkowej fazie procedury arbitrażowej:

1. „Podmiot odpowiedzialny powinien przekazać dane ilościowe o endogennym powstawaniu NDMA z ranitydyny u ludzi i wykazać, że wyniki stanowią właściwe umotywowanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka.”

Ostateczny stosunek korzyści do ryzyka

W dniu 3 czerwca 2020 r. jeden z podmiotów odpowiedzialnych – S.A.L.F. przedstawił szczegółowe uzasadnienie dotyczące przeprowadzenia ponownej analizy początkowej opinii CHMP.

CHMP, po zapoznaniu się z uzasadnieniem podmiotu odpowiedzialnego i dostępnymi danymi na temat bezpieczeństwa klinicznego, podtrzymał wcześniejsze stanowisko: nie są dostępne dowody wskazujące na zależność przyczynowo-skutkową między leczeniem ranitydyną a powstawaniem nowotworów u pacjentów, dlatego nie ma konieczności zmiany odpowiedniego zapisu. Jednak jakiegokolwiek ryzyko wystąpienia nowotworu na skutek ekspozycji na NDMA w związku ze stosowaniem ranitydyny jest niskie i prawdopodobnie nie zostanie wykryte w konwencjonalnych badaniach u zwierząt czy w badaniach epidemiologicznych. Choć dane epidemiologiczne lub dane z badań klinicznych nie wskazują na wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór u ludzi po zastosowaniu ranitydyny, to takiego teoretycznego ryzyka nie można wykluczyć.

Opierając się na dostępnych danych i po dokładnej analizie uzasadnienia dotyczącego ponownej oceny, CHMP potwierdził, że podejście LTL nie jest odpowiednie do uzasadnienia wyższej zawartości NDMA w postaciach użytkowych z ranitydyną, przeznaczonych do podawania pozajelitowego.

Podmiot odpowiedzialny nie zidentyfikował innych środków ograniczenia ryzyka w zakresie zmniejszenia ekspozycji na NDMA niż ograniczenie zastosowania do jednorazowego podania jako premedykacji przy anestezji u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachyłkowego zapalenia płuc (zespołu Mendelсона). Choć w przypadku krótszego czasu stosowania dojdzie do zmniejszenia rzeczywistego ryzyka dla pacjentów, to nie może to pozwolić na ustalenie wyższych wartości granicznych.

W związku z powyższym, w świetle niepewności dotyczących ryzyka endogennego powstawania NDMA z ranitydyny i rozpadu substancji czynnej w czasie, prowadzącego do powstania NDMA, CHMP uznał, że ryzyko związane z obecnością NDMA w produktach zawierających ranitydynę przewyższa korzyści. W

konsekwencji CHMP przyjmuje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich produktów leczniczych zawierających ranitydynę jest negatywny.

CHMP uznał, że w sytuacji jednorazowego zastosowania postaci użytkowych do podawania dożylnego wiarygodne może być założenie, iż po podaniu niższej dawki (i przy jednokrotnym zastosowaniu) istotność faktu potencjalnego endogennego powstawania NDMA w nerkach jest niższa ze względu na niższą ekspozycję po jednokrotnym podaniu. CHMP zmienił warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, uwzględniając ten czynnik dotyczący tych konkretnych produktów leczniczych.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów zawierających ranitydynę.
- Badania przeprowadzone przez podmioty odpowiedzialne, wytwórców API, laboratoria OMCL i międzynarodowe właściwe urzędy wykazały, że NDMA – klasyfikowana przez IARC jako „prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi” (substancja rakotwórcza klasy 2A) – znajdowała się prawie we wszystkich badanych seriach substancji czynnej (ranitydyny) i produktów leczniczych w ilościach przekraczających stężenie dopuszczalne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ICH M7(R1).
- CHMP zapoznał się z całością dostępnych danych w celu dokonania oceny podstawowych przyczyn występowania NDMA w substancji czynnej (ranitydynie) i produktach leczniczych. CHMP uwzględnił też uzasadnienie przekazane przez jeden z podmiotów odpowiedzialnych – S.A.L.F. jako podstawę wniosku o ponowną ocenę opinii CHMP.
- CHMP stwierdził, że NDMA występuje w produktach leczniczych zawierających ranitydynę nie tylko jako zanieczyszczenie mogące powstawać w procesie wytwarzania, lecz także na skutek rozpadu samej substancji czynnej, tj. ranitydyny. Rozpad ranitydyny w substancji czynnej i produkcie leczniczym obecnie nie jest dostatecznie scharakteryzowany.
- Ponadto CHMP stwierdził, że nie można na tym etapie wykluczyć ryzyka endogennego powstawania NDMA po podaniu ranitydyny i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie.
- Choć dane epidemiologiczne czy dane z badań klinicznych nie wskazują na wyższe ryzyko nowotworu u ludzi po zastosowaniu ranitydyny, to nie można wykluczyć takiego ryzyka, ponieważ obecnie dostępne dane mogą nie pozwolić na jego wykrycie.
- Stopień powstawania NDMA, zwłaszcza z powodu rozpadu substancji czynnej i możliwego endogennego powstawania, budzi poważne wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających ranitydynę. W świetle niepewności dotyczących występowania NDMA w omawianych produktach leczniczych, ryzyka powstawania tej nitrozoaminy w warunkach *in vivo*, a także stopnia jej powstawania CHMP nie określił innych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka jak unikanie stosowania takich produktów leczniczych, co może na obecnym etapie zmniejszyć ryzyko do akceptowalnego poziomu. Dlatego CHMP uznał, że ryzyko związane z obecnością NDMA w produktach zawierających ranitydynę przewyższa korzyści. Ponadto ze względu na opisane powyżej obawy CHMP nie poparł zastosowania podejścia LTL w ustalaniu przyszłych wartości granicznych dla NDMA w przypadku ranitydyny.

- CHMP stwierdził, że w sytuacji jednorazowego zastosowania postaci użytkowych do podawania pozajelitowego wiarygodne może być założenie, iż istotność faktu potencjalnego endogennego powstawania NDMA w nerkach jest niższa ze względu na niższą ekspozycję po jednokrotnym podaniu.

Opinia CHMP

W związku z tym CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę jest negatywny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca tymczasowe zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ranitydynę podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć:

W przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę, przeznaczonych do jednokrotnego zastosowania:

1. Na poparcie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do tych produktów podmiot odpowiedzialny powinien omówić znaczenie endogennego powstawania NDMA na podstawie np. danych dotyczących endogennego powstawania NDMA z ranitydyny u ludzi, dodatkowych danych doświadczalnych (uzyskanych w warunkach *in vitro/in vivo*) lub danych literaturowych.
2. W specyfikacji zwolnienia produktu leczniczego należy wprowadzić wartość graniczną zawartości NDMA. Taka wartość graniczna powinna uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany podczas badań stabilności. Wartość graniczna na zakończenie okresu trwałości powinna bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng.
3. Zgodność zawartości NDMA do zakończenia okresu trwałości produktu leczniczego z wartością graniczną powinna zostać wykazana na podstawie odpowiednich danych dotyczących różnych serii produktu leczniczego.
4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

W przypadku wszystkich pozostałych produktów zawierających ranitydynę:

1. Podmiot odpowiedzialny powinien przekazać dane ilościowe o endogennym powstawaniu NDMA z ranitydyny u ludzi i wykazać, że wyniki stanowią właściwe umotywowanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka.
2. W specyfikacji zwolnienia produktu leczniczego należy wprowadzić wartość graniczną zawartości NDMA. Taka wartość graniczna powinna uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany podczas badań stabilności. Wartość graniczna na zakończenie okresu trwałości powinna bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng.
3. Zgodność zawartości NDMA do zakończenia okresu trwałości produktu leczniczego z wartością graniczną powinna zostać wykazana na podstawie odpowiednich danych dotyczących różnych serii produktu leczniczego.
4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.