

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În iulie 2019, din constatările unui laborator privat din Statele Unite ale Americii (SUA) a reieșit că ranitidina poate genera NDMA ca produs de descompunere. În august 2019, rezultatele preliminare ale unor proceduri de selecție și testare randomizată a unor loturi de IFA și produse finite disponibile în UE care conțineau ranitidină, realizate de laboratoare oficiale pentru controlul medicamentelor, au arătat existența unor niveluri de NDMA care au ridicat motive de îngrijorare, în conformitate cu principiile ICH-M7. În plus, au fost realizate studii *in vitro* cu soluții de ranitidină având pH-uri diferite, cu și fără nitriți, pentru a evalua dacă în condiții de pH similare cu condițiile *in vivo* s-ar ajunge la formarea de NDMA. Cu toate că nivelurile de nitriți utilizate au fost cu mult peste cele prezente în mod obișnuit în stomacul uman, rezultatele par să indice că din ranitidină se poate forma NDMA la pH acid în prezența nitriților. Conform rezultatelor analitice disponibile la începutul procedurii de sesizare, se pare că se poate forma NDMA din ranitidină și în timpul anumitor proceduri analitice, în special al celor care utilizează temperaturi ridicate.

În general, s-a considerat că este posibil să se genereze NDMA în anumite condiții, și anume atunci când DMA eliberată din ranitidină este expusă la o sursă de nitriți (de exemplu, nitrit de sodiu).

Comisia Europeană a considerat necesar să evalueze relevanța acestor constatări, potențialele cauze principale și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ranitidină.

Având în vedere cele de mai sus, la 12 septembrie 2019 Comisia Europeană a declanșat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru a evalua relevanța acestor constatări și a afla care sunt potențialele cauze principale și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin ranitidină, urmând să ia ulterior eventualele măsuri care se impun.

Rezumat general al evaluării științifice

Substanța NDMA este un agent cancerigen și mutagen puternic pentru mai multe specii diferite de animale și, pe baza datelor obținute de la animale, este clasificată de Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului (International Agency for Research on Cancer – IARC) drept „probabil cancerigenă pentru om”. În pofida faptului că impactul NDMA asupra sănătății umane este în prezent doar extrapolat de la studii pe animale, este prudent să presupunem că efectele observate la animale pot apărea și la om.

Aproape toate loturile de ranitidină IFA și de medicamente care au fost testate pentru NDMA conțin peste 0,16 ppm NDMA, limită stabilită pe baza unei doze acceptabile de 96 ng/zi pe întreaga durată a vieții și a unei doze zilnice maxime de ranitidină de 600 mg pe parcursul întregii vieți. Încă lipsesc informațiile necesare privind prezența NDMA în produsul final, inclusiv privind formarea NDMA ca produs de degradare și/sau ca metabolit. Riscul de contaminare cu nitrozamine potențial cancerigene, în special cu NDMA, în caz de ingerare peste doza zilnică acceptabilă, nu a fost soluționat.

Pe baza examinării tuturor datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea și a informațiilor suplimentare primite în timpul explicațiilor verbale, CHMP consideră că riscul prezenței NDMA nu poate fi abordat în mod corespunzător în această etapă și, prin urmare, singura măsură acceptabilă pentru reducerea la minimum a riscului, până la soluționarea incertitudinilor de mai sus, este evitarea utilizării medicamentelor care conțin ranitidină. CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ranitidină este negativ având în vedere incertitudinile privind cauzele principale ale prezenței NDMA în substanța activă și în medicamente, precum și faptul că riscul de formare endogenă a NDMA în urma administrării ranitidinei la pacienți nu poate fi exclus în această etapă.

Trebuie găsite răspunsuri referitoare la aspectul formării NDMA ca produs de degradare și/sau ca metabolit și cu privire la potențialul de formare endogenă. În consecință, CHMP a recomandat suspendarea tuturor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ranitidină. CHMP a luat notă de faptul că sunt disponibile alternative de tratament la ranitidină.

În vederea ridicării suspendării autorizațiilor de punere pe piață trebuie îndeplinite toate condițiile următoare:

- titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să investigheze posibilitatea formării endogene și să demonstreze că aceasta vine în sprijinul unui raport beneficiu-risc pozitiv;
- în dosarul de autorizare de punere pe piață trebuie introdusă o limită corespunzătoare pentru controlul prezenței nitrozaminelor; și
- trebuie instituită o strategie de control.
- Limita la eliberare va trebui să se bazeze pe doza zilnică maximă de ranitidină ca bază liberă, ținând cont de calea de administrare în conformitate cu ghidul ICH M7(R1), cu o doză zilnică maximă de NDMA de 96 ng/zi. Această limită la eliberare trebuie să țină cont de orice creștere a nivelurilor de NDMA observată pe parcursul studiilor de stabilitate. Titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să furnizeze și date privind loturile de medicamente, pentru a demonstra că degradarea substanței active este controlată pe toată perioada de valabilitate.

Ghidul ICH M7(R1) stabilește principiile de determinare a limitelor pentru impuritățile mutagene/care reacționează cu ADN-ul. În acest ghid, N-nitrozaminele sunt încadrate printre compușii aparținând unei „cohorte care prezintă motive de îngrijorare”. Pe baza principiilor din ICH M7, s-a stabilit anterior ca doză acceptabilă o expunere zilnică la NDMA de 96 ng, care este asociată cu un risc suplimentar de apariție a tumorilor de 10⁻⁵. Luând în considerare o doză zilnică maximă de 600 mg pe întreaga durată a vieții (sau pentru mai mult de 10 ani), această doză acceptabilă duce la o limită de 0,16 ppm în medicamentele care conțin ranitidină.

O limită bazată pe doza acceptabilă ar fi justificabilă din punct de vedere toxicologic, întrucât riscul suplimentar de apariție a tumorilor nu ar depăși 10⁻⁵ (sau 1:100 000 de pacienți). Ținând cont de faptul că NDMA este un produs de degradare, este puțin probabil să se obțină limite mai scăzute în cazul ranitidinei. Este o situație diferită de cazul sartanilor, în care schimbarea metodelor de sinteză poate evita într-o măsură suficientă formarea de N-nitrozamine.

Această limită se bazează pe o expunere pe întreaga durată a vieții. Abordarea pe „perioade mai mici decât întreaga durată a vieții” (Less-than-Lifetime – LTL), care ar include un factor de corecție ce ar duce la o limită mai mare, nu este acceptabilă având în vedere riscurile NDMA, profilul de degradare neclar, beneficiile ranitidinei și posibila utilizare repetată pe întreaga durată a vieții sau utilizarea cronică.

De asemenea, titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să instituie o strategie de control care să includă măsurile actuale și prospective de reducere la minimum a riscului de generare/contaminare cu orice nitrozamină (de exemplu, modificarea procesului de fabricație, introducerea de specificații adecvate și dezvoltarea unor metode corespunzătoare, măsuri la nivelul unităților de producție și al echipamentelor, cum ar fi proceduri de curățare, monitorizarea mediului) și să țină sub control orice modificare viitoare care poate avea impact asupra acestui risc (de exemplu, schimbarea furnizorului, modificarea procesului de fabricație, schimbarea ambalajului).

În cadrul strategiei de control, titularii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să introducă toate modificările necesare pentru a ține sub control riscul prezenței N-nitrozaminelor și pentru a reduce cât mai mult posibil prezența acestora, sub limita bazată pe doza acceptabilă.

Procedura de reexaminare

Ulterior adoptării avizului CHMP în cadrul întrunirii PRAC din aprilie 2020, un titular al autorizației de punere pe piață (S.A.L.F.) și-a exprimat dezacordul față de avizul inițial al CHMP și, ulterior solicitării de reexaminare, S.A.L.F. a precizat motivele de solicitare a reexaminării. CHMP a confirmat că a analizat toate datele prezentate de titularii autorizației de punere pe piață în contextul procedurii de sesizare inițiale. Cu toate acestea și date fiind motivele detaliate furnizate de titularul autorizației de punere pe piață, CHMP a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

Concluziile CHMP privind motivele de reexaminare

Aspecte clinice

Din punct de vedere științific, este plauzibil ca boala subiacentă să crească riscul de apariție a cancerului gastric și pancreatic la pacienții tratați cu antagoniști de receptor H2. Prin urmare, impactul NDMA asupra sănătății umane se determină prin extrapolare de la studiile pe animale. Mecanismele de deteriorare a ADN-ului consemnate în studiile pe animale sunt relevante și în cazul oamenilor și este plauzibil să se presupună că efectele observate la animale se pot manifesta și la oameni după expunerea la concentrații de nitrozamină suficient de mari. Pe lângă expunerea prin ranitidină atunci când aceasta conține NDMA sub formă de impuritate, nu se poate exclude ca expunerea suplimentară la NDMA să fie cauzată de formarea endogenă a NDMA din ranitidină. Aceste aspecte ar trebui considerate factori de risc suplimentari care se adaugă la riscul total de a dezvolta tumori asociat cu expunerea istorică la nitrozamină. Însă orice risc potențial de apariție a cancerului ca urmare a expunerii la NDMA asociate cu utilizarea ranitidinei este scăzut și probabil că nu va fi detectat prin studii convenționale pe animale sau prin studii epidemiologice având în vedere că debutul cancerului este latent și că orice risc potențial de apariție a cancerului ca urmare a expunerii la NDMA asociate cu utilizarea ranitidinei este redus comparativ cu riscul istoric de apariție a cancerului pe durata vieții. Prin urmare, cu toate că datele din studiile epidemiologice sau clinice nu indică o creștere a riscului de cancer la om după utilizarea ranitidinei, nu poate fi exclus un risc teoretic.

Abordarea pe „perioade mai mici decât întreaga durată a vieții” (Less-than-Lifetime – LTL)

Având în vedere propunerea titularului autorizației de punere pe piață de a utiliza abordarea LTL luând în considerare durata de utilizare pentru Ranitidina S.A.L.F., CHMP și-a reconfirmat poziția conform căreia această abordare este acceptată pentru contaminările cu N-nitrozamină doar în circumstanțe excepționale. În acest caz, CHMP nu a identificat astfel de circumstanțe excepționale. Se remarcă, de asemenea, că există incertitudini legate de potențiala formare endogenă a NDMA din doza de ranitidină administrată, ceea ce nu permite utilizarea abordării LTL.

În acord cu avizul anterior al CHMP, stabilirea unei limite pentru NDMA în ranitidină pe baza dozei zilnice maxime, presupunând expunerea pe parcursul vieții, este considerată robustă din punct de vedere științific. În cazurile în care durata de utilizare este mai scurtă, aceasta ar diminua suplimentar riscurile efective pentru pacienți, însă nu ar permite stabilirea unor limite superioare. CHMP a remarcat, de asemenea, că limita ar fi de 1,92 ppm NDMA la administrarea unei doze unice, luând în considerare o limită NDMA de 96 ng/zi și o doză unică de 50 mg utilizată la o aplicare de unică folosință înainte de intervenția chirurgicală pentru prevenirea sindromului Mendelson.

NDMA nu este prezentă sub formă de impuritate doar în produsele finite care conțin ranitidină, ci se pare că nivelul acesteia crește în timp ca o consecință a degradării substanței active pe durata de valabilitate a produsului finit. În plus, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea de ranitidină să ducă la formarea endogenă a NDMA. Prin urmare, evaluarea siguranței clinice a produselor care conțin ranitidină nu poate fi complet elucidată și sunt necesare investigații suplimentare privind formarea endogenă a NDMA.

Din motivele menționate mai sus, CHMP a considerat inacceptabilă propunerea titularului autorizației de punere pe piață de a utiliza abordarea LTL având în vedere motivele explicate la paragrafele de mai sus și că orice limite – din momentul în care sunt disponibile date adecvate privind degradarea – trebuie să țină cont de expunerea pe durata vieții, și anume 96 ng NDMA / zi.

Utilizarea ranitidinei administrate parenteral doar în prevenirea sindromului Mendelson

Ca alternativă la definirea limitei NDMA pentru produsele sale pe baza abordării LTL, titularul autorizației de punere pe piață a propus limitarea indicațiilor terapeutice actuale exclusiv la premedicația anesteziologică la pacienții care riscă să dezvolte sindromul de aspirație acidă (sindromul Mendelson). Titularul autorizației de punere pe piață a argumentat că, fiind vorba de o administrare unică, conținutul de nitrozamină este irelevant.

În această procedura de reexaminare, singura măsură de minimizare a riscului identificată de titularul autorizației de punere pe piață pentru a reduce expunerea la NDMA a fost limitarea utilizării de ranitidină la o administrare unică în premedicația anesteziologică la pacienții care riscă să dezvolte sindromul de aspirație acidă (sindromul Mendelson). După cum s-a menționat mai sus, măsura propusă ar reduce expunerea, însă nu și riscul pentru pacienții expuși. Din aceleași motive discutate mai sus, CHMP nu a identificat nici circumstanțe excepționale pentru această indicație care ar justifica abordarea LTL în acest context.

CHMP a considerat că există prea multe incertitudini privind riscul de formare endogenă a NDMA din ranitidină și privind degradarea în timp a substanței active ce duce la formarea NDMA. CHMP a considerat că aceste riscuri contrabalansează beneficiile și, prin urmare, și-a confirmat poziția inițială conform căreia raportul riscuri-beneficii pentru toate formulele cu ranitidină (inclusiv cele cu administrare parenterală) este negativ în prezent.

Cu toate acestea, CHMP a luat cunoștință de argumentul titularului autorizației de punere pe piață conform căruia riscul ar putea fi mai scăzut la administrarea parenterală a ranitidinei sub formă de doză unică mică. Argumentul este că ar putea fi plauzibil ca la administrarea unei doze mai mici (și a unei doze unice) să se reducă relevanța unei formări endogene potențiale a NDMA la nivel renal în acest context clinic ca urmare a expunerii mai scăzute după administrarea unei doze unice. Prin urmare, nu se poate exclude posibilitatea ca riscul potențial asociat cu administrarea unei doze unice să fie foarte scăzut sau neglijabil.

CHMP a fost de acord să ia acest element în considerare în cerințe pentru a stabili un raport beneficiu-risc pozitiv și să adapteze datele care urmează să fie transmise pentru a justifica un raport riscuri-beneficii pozitiv pentru aceste produse. Astfel, prima condiție pentru ridicarea suspendării medicamentelor care conțin ranitidină destinate exclusiv administrării unice pe cale parenterală îi solicită titularului autorizației de punere pe piață să discute relevanța formării NDMA endogene pentru aceste produse după cum urmează:

1. Pentru a sprijini obținerea unui raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste produse, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să discute relevanța formării endogene a NDMA bazându-se de exemplu pe date privind formarea endogenă a NDMA la om din ranitidină, date experimentale suplimentare (*in vitro/in vivo*) sau pe informații din literatură.

Celelalte condiții impuse în faza inițială a acestei proceduri rămân valabile pentru toate produsele:

2. „În cadrul specificației tehnice a medicamentului trebuie stabilită o limită privind prezența NDMA. Această limită trebuie să țină cont de orice creștere a nivelurilor de NDMA observată pe parcursul studiilor de stabilitate. Limita la sfârșitul perioadei de valabilitate trebuie să se bazeze pe doza zilnică maximă de ranitidină ca bază liberă, ținând cont de calea de administrare în conformitate cu ICH M7(R1), cu o doză zilnică maximă de NDMA de 96 ng/zi.

3. Menținerea NDMA sub această limită până la sfârșitul perioadei de valabilitate a medicamentului trebuie demonstrată prin date corespunzătoare preluate din loturile de medicament.
4. Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să implementeze o strategie de control privind N-nitrozaminele pentru medicamentele care conțin ranitidină.”

Pentru toate celelalte cazuri (formule orale sau alte indicații pentru formule parenterale), prima condiție de ridicare a suspendării convenite în faza inițială a sesizării se aplică:

1. „Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte date cantitative privind formarea endogenă a NDMA din ranitidină la om și să demonstreze că rezultatele sprijină un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament.”

Raportul final beneficiu-risc

La 3 iunie 2020, un titular al autorizației de punere pe piață (S.A.L.F.) a depus argumente detaliate pentru reexaminarea avizului CHMP inițial.

După revizuirea argumentelor depuse de titularul autorizației de punere pe piață și a datelor disponibile privind siguranța clinică, CHMP și-a confirmat poziția anterioară conform căreia nu există dovezi privind o asociere cauzală între tratamentul cu ranitidină și apariția cancerului la pacienți și a mai declarat că, prin urmare, nu se impun modificări ale declarației respective. Însă orice risc potențial de apariție a cancerului ca urmare a expunerii la NDMA asociate cu utilizarea ranitidinei este scăzut și probabil că nu va fi detectat prin studii convenționale pe animale sau prin studii epidemiologice. Cu toate că datele din studiile epidemiologice sau clinice nu indică o creștere a riscului de cancer la om după utilizarea ranitidinei, nu poate fi exclus un risc teoretic.

Pe baza tuturor datelor disponibile și după evaluarea atentă a argumentelor de reexaminare, CHMP a confirmat că abordarea LDL nu este adecvată pentru a justifica o cantitate mai mare de NDMA în formulele care conțin ranitidină cu administrare parenterală.

Titularul autorizației de punere pe piață nu a identificat altă măsură de minimizare a riscului în afară de limitarea utilizării la o administrare unică în premedicația anestezicologică la pacienții care riscă să dezvolte sindromul de aspirație acidă (sindromul Meldelson). Însă deși o durată de utilizare mai scurtă ar diminua suplimentar riscurile efective pentru pacienți, aceasta nu ar permite stabilirea unor limite superioare.

Prin urmare, având în vedere incertitudinile privind riscul de formare endogenă a NDMA din ranitidină și privind degradarea în timp a substanței active ce duce la formarea NDMA, CHMP a considerat că riscurile asociate cu prezența NDMA în medicamentele care conțin ranitidină depășesc beneficiile. În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru toate medicamentele care conțin ranitidină este negativ.

Referitor la formulele i.v. cu administrare unică, CHMP a considerat că ar putea fi plauzibil ca la administrarea unei doze mai mici (și a unei doze unice) să se reducă relevanța unei formări endogene potențiale a NDMA la nivel renal ca urmare a expunerii mai scăzute după administrarea unei doze unice. CHMP a revizuit condițiile de ridicare a suspendării autorizațiilor de punere pe piață pentru a lua acest element în considerare pentru aceste medicamente specifice.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- CHMP a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin ranitidină.

- Testele realizate de titularii autorizației de punere pe piață, de producătorii IFA, de laboratoarele oficiale pentru controlul medicamentelor și de autoritățile internaționale competente au demonstrat că, în aproape toate loturile de substanțe active și medicamente care conțineau ranitidină testate, a fost găsită NDMA – clasificată de IARC drept „probabil cancerigenă pentru om” (substanță cancerigenă din categoria 2A) – peste nivelul acceptabil în conformitate cu principiile actuale stabilite în ICH M7(R1).
- CHMP a examinat toate datele disponibile pentru a evalua potențialele cauze principale care pot duce la prezența NDMA în substanța activă ranitidină și în medicamentele care o conțin. CHMP a luat în considerare și motivele prezentate de un titular al autorizației de punere pe piață (S.A.L.F) ca temei al solicitării de reexaminare a avizului CHMP.
- CHMP a concluzionat că NDMA este prezentă în medicamentele care conțin ranitidină nu doar ca impuritate care se poate forma în timpul procesului de fabricație, ci și din cauza degradării ranitidinei ca substanță activă. Degradarea ranitidinei din substanța activă și din medicament este insuficient caracterizată în prezent.
- În plus, CHMP a concluzionat că riscul de formare endogenă a NDMA în urma administrării ranitidinei nu poate fi exclus în această etapă și că trebuie efectuate investigații suplimentare.
- Cu toate că datele din studiile epidemiologice sau clinice nu indică o creștere a riscului de cancer la om după utilizarea ranitidinei, acest risc nu poate fi exclus întrucât este posibil să nu poată fi depistat din datele disponibile în prezent.
- Amploarea formării de NDMA, în special din cauza degradării substanței active și a posibilei formări endogene, dă naștere unor serioase motive de îngrijorare privind siguranța medicamentelor care conțin ranitidină. Având în vedere aceste incertitudini privind prezența NDMA în medicament, riscul de formare *in vivo* și amploarea acesteia, CHMP nu a putut identifica în această etapă alte măsuri de reducere a riscului la un nivel acceptabil în afară de evitarea utilizării medicamentului. Prin urmare, CHMP a considerat că riscurile asociate cu prezența NDMA în medicamentele care conțin ranitidină depășesc beneficiile. Mai mult, ca urmare a motivelor de îngrijorare de mai sus, CHMP nu a sprijinit utilizarea unei abordări pe „perioade mai mici decât întreaga durată a vieții” (LTL) pentru stabilirea limitelor viitoare de NDMA pentru ranitidină.
- Referitor la formulele cu administrare parenterală în doză unică, CHMP a considerat că ar putea fi plauzibil să se reducă relevanța unei formări endogene potențiale a NDMA la nivel renal ca urmare a expunerii mai scăzute după administrarea unei doze unice.

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin ranitidină nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin ranitidină.

Pentru ca suspendarea autorizațiilor pentru medicamentele care conțin ranitidină să fie ridicată, titularii autorizațiilor de punere pe piață vor avea de îndeplinit următoarele:

Pentru medicamentele care conțin ranitidină destinate administrării în doză unică:

1. Pentru a sprijini obținerea unui raport beneficiu-risc pozitiv pentru aceste produse, titularul autorizației de punere pe piață trebuie să discute relevanța formării endogene a NDMA bazându-se de exemplu pe date privind formarea endogenă a NDMA la om din ranitidină, date experimentale suplimentare (in vitro/in vivo) sau pe informații din literatură.

2. În cadrul specificației tehnice a medicamentului trebuie stabilită o limită privind prezența NDMA. Această limită trebuie să țină cont de orice creștere a nivelurilor de NDMA observată pe parcursul studiilor de stabilitate. Limita la sfârșitul perioadei de valabilitate trebuie să se bazeze pe doza zilnică maximă de ranitidină ca bază liberă, ținând cont de calea de administrare în conformitate cu ICH M7(R1), cu o doză zilnică maximă de NDMA de 96 ng/zi.
3. Menținerea NDMA sub această limită până la sfârșitul perioadei de valabilitate a medicamentului trebuie demonstrată prin date corespunzătoare preluate din loturile de medicament.
4. Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să implementeze o strategie de control privind N-nitrozaminele pentru medicamentele care conțin ranitidină.

Pentru toate celelalte produse care conțin ranitidină

1. Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte date cantitative privind formarea endogenă a NDMA din ranitidină la om și să demonstreze că rezultatele sprijină un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicament.
2. În cadrul specificației tehnice a medicamentului trebuie stabilită o limită privind prezența NDMA. Această limită trebuie să țină cont de orice creștere a nivelurilor de NDMA observată pe parcursul studiilor de stabilitate. Limita la sfârșitul perioadei de valabilitate trebuie să se bazeze pe doza zilnică maximă de ranitidină ca bază liberă, ținând cont de calea de administrare în conformitate cu ICH M7(R1), cu o doză zilnică maximă de NDMA de 96 ng/zi.
3. Menținerea NDMA sub această limită până la sfârșitul perioadei de valabilitate a medicamentului trebuie demonstrată prin date corespunzătoare preluate din loturile de medicament.
4. Titularul autorizației de punere pe piață trebuie să implementeze o strategie de control privind N-nitrozaminele pentru medicamentele care conțin ranitidină.