

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

V júli 2019 vyplynulo zo zistení súkromného laboratória v Spojených štátoch (USA), že ranitidín môže vytvárať NDMA ako produkt rozkladu. Predbežné výsledky pri náhodnom výbere a testovaní API šarží ranitidínu a finálnych liekov dostupných v EÚ v oficiálnych laboratóriách na kontrolu kvality liekov (OMCL) preukázali v auguste 2019 hladiny NDMA v rozsahu, ktorý vyvolal obavy podľa zásad usmernenia ICH-M7. Okrem toho, *in vitro* štúdie sa uskutočnili s roztokmi ranitidínu s rôznym pH a dusitanom i bez neho na vyhodnotenie, či podobné podmienky pH ako podmienky *in vivo* vedú k tvorbe NDMA. Hoci hladiny použitého dusitanu boli oveľa vyššie ako hladiny, ktoré sú zvyčajne prítomné v ľudskom žalúdku, zdá sa, že z výsledkov vyplýva, že NDMA by sa mohol tvoriť z ranitidínu pri kyslom pH v prítomnosti dusitanu. Analytické výsledky na začiatku konania o postúpenej veci naznačovali, že NDMA sa môže tvoriť z ranitidínu aj počas určitých analytických postupov, najmä tých, pri ktorých sa využívajú vysoké teploty.

Celkovo sa považovalo za možné, že NDMA by sa mohol tvoriť v určitých podmienkach, ak je DMA uvoľnený z ranitidínu vystavený zdroju dusitanu (napr. dusitanu sodnému).

Európska komisia považovala za potrebné vyhodnotiť výpovednú hodnotu týchto zistení, potenciálne hlavné príčiny a ich vplyv na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ranitidín.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti Európska komisia začala 12. septembra 2019 konanie o postúpenej veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na vyhodnotenie významu týchto zistení, potenciálnych hlavných príčin a ich vplyvu na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ranitidín, a na uskutočnenie všetkých potrebných následných krokov.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

NDMA je silný mutagénny karcinogén pre niekoľko rôznych živočíšnych druhov a na základe údajov o zvieratách Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) klasifikuje NDMA ako „pravdepodobne karcinogénny pre ľudí“. Napriek tomu, že vplyv NDMA na ľudské zdravie sa v súčasnosti len extrapoluje zo štúdií na zvieratách, je rozumné predpokladať, že účinky pozorované u zvierat sa môžu vyskytnúť aj u ľudí.

Takmer všetky šarže ranitidínu a liekov, ktoré sa testovali z hľadiska NDMA, obsahovali NDMA v množstve vyššom ako 0,16 ppm, čo je založené na prijateľnom príjme 96 ng/deň počas života a maximálnej dennej dávke ranitidínu 600 mg počas života. Stále nie sú k dispozícii potrebné informácie súvisiace s prítomnosťou NDMA vo finálnom lieku vrátane tvorby NDMA ako produktu rozkladu a/alebo metabolitu. Riziko kontaminácie potenciálnymi karcinogénnymi nitrozamínmi, najmä NDMA, nad prijateľný denný príjem, nie je vyriešené.

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti a ďalších informácií prijatých počas ústnych vysvetlení výbor CHMP usudzuje, že riziko prítomnosti NDMA nemôže byť v tejto fáze primerane vyriešené, a preto je jediným prijateľným opatrením na minimalizovanie rizika vyhnúť sa použitiu liekov obsahujúcich ranitidín, kým sa vyššie uvedené nejasnosti nevyriešia. Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ranitidín je negatívny vzhľadom na nejasnosti súvisiace s hlavnými príčinami prítomnosti NDMA v účinnej látke a liekoch, a vzhľadom na skutočnosť, že riziko endogénnej tvorby NDMA po podaní ranitidínu pacientom nemožno v tejto fáze vylúčiť.

Tieto prvky súvisiace s tvorbou NDMA ako produktu rozkladu a/alebo metabolitu a možnosť endogénnej tvorby sa musia zodpovedať. Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť všetky povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ranitidín. Výbor CHMP uviedol, že k dispozícii sú liečebné alternatívy ranitidínu.

Na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh musia byť splnené všetky nasledujúce podmienky:

- držiteľ (držiteľia) povolenia na uvedenie na trh preskúma (preskúmajú) potenciálnu endogénnu tvorbu a preukáže (preukážu), že podporuje pozitívny pomer prínosu a rizika,
- v dokumentácii pre povolenie na uvedenie na trh uvedú primeraný limit na kontrolu prítomnosti nitrozamínov a
- zavedú stratégiu kontroly,
- limit pri uvoľnení bude musieť byť založený na maximálnej dennej dávke voľnej bázy ranitidínu, pričom sa má zohľadniť cesta podávania, v súlade s usmernením ICH M7(R1) pri maximálnom dennom príjme NDMA 96 ng/deň. Tento limit pri uvoľnení má zohľadniť akékoľvek zvýšenie hladín NDMA pozorované počas štúdií stability. Držiteľ (držiteľia) povolenia na uvedenie na trh takisto predloží (predložia) údaje o šaržiach pre lieky s cieľom preukázať, že rozklad liekovej látky je kontrolovaný počas celého času použiteľnosti.

V usmernení ICH M7(R1) sú uvedené zásady na určovanie limitov pre mutagénne / DNA-reaktívne nečistoty. N-nitrozamíny patria podľa tohto usmernenia k zlúčeninám „kohorty obáv“. Na základe zásad v usmernení ICH M7 bolo denné vystavenie NDMA 96 ng predtým stanovené ako prijateľný príjem, ktorý je spojený s ďalším rizikom nádorov 10-5. Ak sa počas života (alebo počas viac ako 10 rokov) predpokladá maximálna denná dávka 600 mg, tento prijateľný príjem vedie k limitu 0,16 ppm v liekoch obsahujúcich ranitidín.

Limit založený na prijateľnom príjme by bol toxikologicky odôvodniteľný, pretože nadmerné riziko nádorov by neprekročilo 10-5 (alebo 1 : 100 000 pacientov). Vzhľadom na to, že NDMA je produkt rozkladu, v prípade ranitidínu budú nižšie limity pravdepodobne nedosiahnuteľné na rozdiel od sartánov, pri ktorých by zmena metód syntézy mohla dostatočne vyriešiť tvorbu N-nitrozamínov.

Tento limit je založený na vystavení počas celého života. Prístup „počas časti života“ (LTL), ktorý by zahŕňal korekčný faktor vedúci k vyššiemu limitu, nie je prijateľný vzhľadom na riziká NDMA, nejasný profil rozkladu, prínosy ranitidínu a potenciálne opakované použitie v priebehu života alebo dlhodobého používania.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú zaviesť tiež stratégiu kontroly, ktorá má zahŕňať súčasné a perspektívne opatrenia na minimalizovanie rizika vzniku/kontaminácie akýmkoľvek nitrozamínom (napr. zmenu výrobného procesu, zavedenie príslušných špecifikácií a vývoj príslušných metód, opatrenia v zariadení a vybavení, ako sú postupy čistenia a sledovanie prostredia) a kontrolu akejkoľvek budúcej zmeny, ktorá môže ovplyvniť toto riziko (napr. zmena dodávateľa, zmena výrobného procesu, zmena balenia).

V rámci stratégie kontroly má držiteľ (držiteľia) povolenia na uvedenie na trh zaviesť každú potrebnú zmenu na kontrolu rizika prítomnosti N-nitrozamínov a minimalizovanie ich prítomnosti pod limitom v čo najväčšej miere na základe prijateľného príjmu.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP na zasadnutí výboru PRAC v apríli 2020 jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh (spoločnosť S.A.L.F.) vyjadril svoj nesúhlas s pôvodným stanoviskom výboru CHMP a následne spoločnosť S.A.L.F. predložila k žiadosti o opätovné preskúmanie odôvodnenie tohto preskúmania. Výbor CHMP potvrdil, že vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v kontexte pôvodného konania o postúpenej veci. Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na podrobné odôvodnenie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

Závery výboru CHMP týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania

Klinické aspekty

Z vedeckého hľadiska je pravdepodobné, že relevantné ochorenie zvyšuje riziko rakoviny žalúdka a pankreasu u pacientov liečených antagonistami H₂-receptorov. Vplyv NDMA na ľudské zdravie je v súčasnosti extrapolovaný zo štúdií na zvieratách. Mechanizmy poškodenia DNA, ktoré sú dokumentované v štúdiách na zvieratách, sú dôležité aj u ľudí a je možné predpokladať, že účinky pozorované u zvierat sa môžu vyskytnúť aj u ľudí po vystavení dostatočne veľkému množstvu tohto nitrozamínu. Okrem vystavenia prostredníctvom ranitidínu, ktorý obsahuje NDMA ako nečistotu, nie je možné vylúčiť ďalšie vystavenie NDMA v dôsledku endogénnej tvorby NDMA z ranitidínu. Tieto skutočnosti sa dajú považovať za ďalšie rizikové faktory k celkovému riziku nádorov súvisiace s vystavením nitrozamínu. Akékoľvek potenciálne riziko rakoviny v dôsledku vystavenia NDMA súvisiaceho s používaním ranitidínu je však na nízkej úrovni a pravdepodobne sa nezistí z konvenčných štúdií na zvieratách alebo z epidemiologických štúdií vzhľadom na latenciu nástupu rakoviny a vzhľadom na to, že potenciálne riziko rakoviny v dôsledku vystavenia NDMA súvisiaceho s používaním ranitidínu je na nízkej úrovni v porovnaní s rizikom vzniku rakoviny počas života. Z toho vyplýva, že hoci údaje z epidemiologickej štúdie alebo klinického skúšania nepreukázali zvýšené riziko rakoviny u ľudí po použití ranitidínu, nie je možné vylúčiť teoretické riziko.

Prístup „počas časti života“ (LTL)

Vzhľadom na návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh uplatníť prístup LTL so zreteľom na trvanie používania lieku Ranitidina spoločnosti S.A.L.F. výbor CHMP opätovne potvrdil svoje stanovisko, že tento prístup je prijateľný pre kontaminácie N-nitrozamínom len za mimoriadnych okolností. Výbor CHMP nezistil v tomto prípade takéto mimoriadne okolnosti. Konštatoval tiež, že existujú nejasnosti týkajúce sa potenciálu endogénnej tvorby NDMA po prijatí ranitidínu, čo zabraňuje uplatňovaniu prístupu LTL.

V súlade s predchádzajúcim stanoviskom výboru CHMP bol limit pre NDMA v ranitidíne založený na maximálnej dennej dávke za predpokladu, že sa vystavenie počas života považuje za vedecky podložené. Ak bude trvanie používania kratšie, ešte viac by sa zmiernili aktuálne riziká pre pacientov, pričom však nebude možné stanoviť vyššie dávky. Výbor CHMP tiež konštatoval, že v prípade podania jednorazovej dávky, pri ktorej sa uvažuje o limite NDMA 96 ng/deň a 50 mg jednorazovej dávke použitej pri jednorazovom podaní pred chirurgickým zákrokom na prevenciu pred Mendelsonovým syndrómom, by mal byť limit 1,92 ppm NDMA.

NDMA nie je vo finálnych výrobkoch prítomný len ako nečistota, ale jeho množstvo sa zrejme tiež časom zvyšuje ako následok rozkladu liečiva počas použiteľnosti finálneho výrobku. Navyše nie je možné vylúčiť možnosť endogénnej tvorby NDMA v dôsledku podania ranitidínu. Hodnotenie klinickej bezpečnosti liekov s ranitidínom nie je preto možné v plnej miere objasniť, a treba vykonať ďalší výskum endogénnej tvorby NDMA.

Z vyššie uvedených dôvodov výbor CHMP usúdil, že návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh aplikovať prístup LTL nie je možné schváliť z dôvodov vysvetlených v odsekoch vyššie a že treba usmerniť limity na základe vystavenia počas života, t. j. 96 ng NDMA/deň, keď budú dostupné údaje o rozklade.

Používanie parenterálneho ranitidínu len na prevenciu Mendelsonovho syndrómu

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol alternatívu vymedzenia limitu NDMA pre svoje lieky na základe prístupu LTL s cieľom obmedziť súčasné terapeutické indikácie len na premedikáciu pred anestéziou pre tých pacientov, u ktorých existuje riziko vzniku syndrómu aspirácie kyseliny

(Mendelsonovho syndrómu). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdil, že keďže ide o jednorazové podanie, obsah nitrozamínu je irelevantný.

V tomto postupe opätovného preskúmania jediným opatrením na minimalizáciu rizika, ktoré určil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na zníženie vystaveniu NDMA, bolo obmedzenie používania ranitidínu u tých pacientov, u ktorých existuje riziko vzniku syndrómu aspirácie kyseliny (Mendelsonovho syndrómu). Ako už bolo uvedené, navrhované opatrenie by znížilo vystavenie, ale neznižilo by riziko pre vystavených pacientov. Výbor CHMP tiež nezistil výnimočné okolnosti pre túto indikáciu, ktoré by zdôvodnili prístup LTL v tejto oblasti z rovnakých vyššie uvedených dôvodov.

Výbor CHMP usúdil, že existuje príliš veľa nejasností o riziku endogénnej tvorby NDMA z ranitidínu a postupného rozkladu liečiva, ktoré vedie k tvorbe NDMA. Výbor CHMP sa domnieval, že tieto riziká prevyšujú prínosy, a preto výbor CHMP potvrdil svoje pôvodné stanovisko, že pomer prínosu a rizika vo všetkých formuláciách ranitidínu (vrátane parenterálnych) je v súčasnosti negatívny.

Výbor CHMP však uznal tvrdenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že riziko môže byť nižšie pri parenterálnom použití ranitidínu v nízkej jednorazovej dávke. Zdôvodňuje sa to tým, že je možné predpokladať, že pri podaní nižšej dávky (a jednorazovom použití) existuje menej významný potenciál endogénnej tvorby NDMA v obličke v tejto klinickej oblasti v dôsledku nižšieho vystavenia po podaní jednorazovej dávky. Nie je preto možné vylúčiť, že v prípade jednorazového použitia je potenciálne riziko veľmi malé alebo zanedbateľné.

Výbor CHMP súhlasil s prevzatím tohto prvku do požiadaviek na vytvorenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika a s úpravou údajov, ktoré sa majú predložiť, s cieľom odôvodniť pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov. Jedinou požiadavkou 1. podmienky na zrušenie pozastavenia liekov obsahujúcich ranitidín na jednorazové parenterálne použitie preto je, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh prehodnotil význam endogénnej tvorby NDMA pre tieto lieky týmto spôsobom:

1. S cieľom podporiť pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh prehodnotiť význam endogénnej tvorby NDMA napríklad na základe údajov o endogénnej tvorbe NDMA z ranitidínu u ľudí, ďalších experimentálnych údajov (*in vitro/in vivo*) alebo informácií z literatúry.

Ďalšie podmienky požadované v počiatočnej fáze tohto postupu ostanú zachované pre všetky lieky:

2. „V špecifikácii uvoľňovania lieku bude stanovený limit pre NDMA. Tento limit má zohľadniť akékoľvek zvýšenie hladín NDMA pozorované počas štúdií stability. Limit na konci času použiteľnosti má byť založený na maximálnej dennej dávke voľnej bázy ranitidínu, pričom sa má zohľadniť cesta podávania, v súlade s usmernením ICH M7(R1) pri maximálnom dennom príjme NDMA 96 ng/deň.
3. Dodržiavanie limitu NDMA až do konca času použiteľnosti lieku sa preukáže pomocou príslušných údajov zo šarží lieku.
4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zavedie stratégiu kontroly N-nitrozamínov pre lieky obsahujúce ranitidín.“

Vo všetkých ostatných prípadoch (perorálne formulácie alebo iné indikácie pre parenterálne formulácie) sa uplatňuje 1. podmienka na zrušenie pozastavenia dohodnutá v počiatočnej fáze predloženia postúpenia veci:

1. „Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží kvantitatívne údaje o endogénnej tvorbe NDMA z ranitidínu u ľudí a preukáže, či výsledky podporujú pozitívny pomer prínosu a rizika lieku.“

Závěrečný pomer přínosu a rizika

Jeden držitel povolenia na uvedenie na trh (spoločnosť S.A.L.F.) predložil 3. júna 2020 podrobné odôvodnenie na opätovné preskúmanie pôvodného stanoviska výboru CHMP.

Výbor CHMP po preskúmaní odôvodnenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh a dostupných údajov o klinickej bezpečnosti potvrdil svoje predchádzajúce stanovisko, že neexistuje dôkaz o príčinnej súvislosti medzi liečbou ranitidínom a rozvojom rakoviny u pacientov, a že preto nie je nutné zmeniť zodpovedajúce vyhlásenie. Potenciálne riziko rakoviny v dôsledku vystavenia NDMA súvisiaceho s použitím ranitidínu je však na nízkej úrovni a pravdepodobne nebude zistené na základe konvenčných štúdií na zvieratách a epidemiologických štúdií. Hoci údaje z epidemiologickej štúdie alebo klinického skúšania nepreukázali zvýšené riziko rakoviny u ľudí po použití ranitidínu, nie je možné vylúčiť teoretické riziko.

Na základe všetkých dostupných údajov a po starostlivom posúdení odôvodnenia na opätovné preskúmanie výbor CHMP potvrdil, že prístup LTL nie je vhodný na odôvodnenie vyššieho množstva NDMA v parenterálnych formuláciách obsahujúcich ranitidín.

Držiteľ povolenia na udelenie na trh neurčil žiadne iné opatrenie na minimalizáciu rizika, ktoré obmedzuje používanie v podobe jednorazového podania na účely premedikácie pred anestéziou pacientom, u ktorých existuje riziko vytvorenia syndrómu aspirácie kyseliny (Mendelsonovho syndrómu). Hoci kratšie trvanie používania by ešte viac zmiernilo aktuálne riziká pre pacientov, neumožní to stanoviť vyššie limity.

Z tohto dôvodu výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na nejasnosti týkajúce sa rizika endogénnej tvorby NDMA z ranitidínu a postupného rozkladu liečiva vedúceho k tvorbe NDMA, riziká súvisiace s prítomnosťou NDMA v liekoch obsahujúcich ranitidín prevyšujú prínosy. V dôsledku toho sa výbor CHMP domnieva, že pomer prínosu a rizika pre všetky lieky obsahujúce ranitidín je negatívny.

Výbor CHMP usúdil, že v prípade jednorazového použitia IV formulácií je možné predpokladať, že pri podaní nižšej dávky (a jednorazovom použití) existuje menej významný potenciál endogénnej tvorby NDMA v obličke v dôsledku nižšieho vystavenia po podaní jednorazovej dávky. Výbor CHMP prehodnotil podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh s cieľom zohľadniť tento prvok pre tieto konkrétne lieky.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ranitidín,
- testy, ktoré vykonali držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výrobcovia API, oficiálne laboratória na kontrolu kvality liekov a príslušné medzinárodné orgány preukázali, že NDMA klasifikovaný agentúrou IARC ako „pravdepodobne karcinogénny pre ľudí“ (karcinogén triedy 2A) sa zistil takmer vo všetkých šaržiach liekových látok ranitidínu a vo vyššie testovaných liekoch nad prijateľnou hladinou na základe súčasných zásad stanovených v usmernení ICH M7 (R1),
- výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje na vyhodnotenie potenciálnych hlavných príčin, ktoré môžu viesť k prítomnosti NDMA v liekovej látke ranitidínu a v lieku. výbor CHMP vzal tiež na vedomie odôvodnenie predložené jedným držiteľom povolenia na uvedenie na trh (S.A.L.F.), ktoré bolo základom jeho žiadosti o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP,
- výbor CHMP dospel k záveru, že NDMA je prítomný v liekoch obsahujúcich ranitidín nielen ako nečistota, ktorá sa môže vytvoriť počas výrobného procesu, ale aj v dôsledku rozkladu

ranitidínu ako liekovej látky. Rozklad ranitidínu v liekovej látke a lieku nie je v súčasnosti dostatočne charakterizovaný,

- výbor CHMP okrem toho dospel k záveru, že riziko endogénnej tvorby NDMA po podaní ranitidínu nemožno v tejto fáze vylúčiť a že je potrebné vykonať ďalší výskum,
- hoci údaje z epidemiologických alebo klinických skúšaní nenaznačujú zvýšené riziko rakoviny u ľudí po použití ranitidínu, riziko nemožno vylúčiť, pretože na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, sa nemusí takéto riziko zistiť,
- rozsah tvorby NDMA, najmä v dôsledku rozkladu liekovej látky, a potenciálna endogénna tvorba vyvolávajú závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti liekov obsahujúcich ranitidín. Vzhľadom na tieto nejasnosti súvisiace s prítomnosťou NDMA v lieku, vzhľadom na riziko tvorby *in vivo*, ako aj jej mieru výbor CHMP neidentifikoval opatrenia na minimalizovanie rizika okrem opatrenia vyhnúť sa použitiu lieku, ktorým by sa v tejto fáze mohlo riziko minimalizovať na prijateľnú úroveň. Výbor CHMP preto usúdil, že riziká súvisiace s prítomnosťou NDMA v liekoch obsahujúcich ranitidín prevyšujú prínosy lieku. V dôsledku vyššie uvedených obáv výbor CHMP ďalej nepodporil uplatňovanie prístupu „počas časti života“ (LTL) na stanovenie ďalších limitov NDMA pre ranitidín,
- výbor CHMP usúdil, že v prípade jednorazového použitia parenterálnych formulácií je možné predpokladať, že potenciálna endogénna tvorba NDMA v obličke bude menej významná v dôsledku nižšieho vystavenia po jednorazovom podaní.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ranitidín nie je priaznivý.

Výbor CHMP preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ranitidín.

Na zrušenie pozastavenia liekov obsahujúcich ranitidín držiteľ (držitelia) povolenia na uvedenie na trh musí (musia) splniť tieto podmienky:

V prípade liekov obsahujúcich ranitidín na jednorazové použitie:

1. S cieľom podporiť pozitívny pomer prínosu a rizika týchto liekov by mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh prehodnotiť význam endogénnej tvorby NDMA napríklad na základe údajov o endogénnej tvorbe NDMA z ranitidínu u ľudí, ďalších experimentálnych údajov (*in vitro/in vivo*) alebo informácií z literatúry.
2. V špecifikácii uvoľňovania lieku bude stanovený limit pre NDMA. Tento limit má zohľadniť akékoľvek zvýšenie hladín NDMA pozorované počas štúdií stability. Limit na konci času použiteľnosti má byť založený na maximálnej dennej dávke voľnej bázy ranitidínu, pričom sa má zohľadniť cesta podávania, v súlade s usmernením ICH M7(R1) pri maximálnom dennom príjme NDMA 96 ng/deň.
3. Dodržiavanie limitu NDMA až do konca času použiteľnosti lieku sa preukáže pomocou príslušných údajov zo šarží lieku.
4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zavedie stratégiu kontroly N-nitrozamínov pre lieky obsahujúce ranitidín.

V prípade ostatných liekov obsahujúcich ranitidín

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží kvantitatívne údaje o endogénnej tvorbe NDMA z ranitidínu u ľudí a preukáže, či výsledky podporujú pozitívny pomer prínosu a rizika lieku.

2. V špecifikácii uvoľňovania lieku bude stanovený limit pre NDMA. Tento limit má zohľadniť akékoľvek zvýšenie hladín NDMA pozorované počas štúdií stability. Limit na konci času použiteľnosti má byť založený na maximálnej dennej dávke voľnej bázy ranitidínu, pričom sa má zohľadniť cesta podávania, v súlade s usmernením ICH M7(R1) pri maximálnom dennom príjme NDMA 96 ng/deň.
3. Dodržiavanie limitu NDMA až do konca času použiteľnosti lieku sa preukáže pomocou príslušných údajov zo šarží lieku.
4. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zavedie stratégiu kontroly N-nitrozamínov pre lieky obsahujúce ranitidín.