

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Julija 2019 so v zasebnem laboratoriju v Združenih državah Amerike (ZDA) ugotovili, da pri razgradnji ranitidina lahko nastane NDMA. Avgusta 2019 so uradni kontrolni laboratoriji za kakovost zdravil izvedli testiranje naključno izbranih serij učinkovine ranitidin in končnih zdravil, ki so na voljo v EU. Predhodni rezultati so pokazali ravni NDMA v razponu, ki vzbuja zaskrbljenost glede na načela smernic ICH-M7. Poleg tega so z raztopinami ranitidina z različnimi vrednostmi pH, z nitritom ali brez njega, izvedli študije *in vitro*, da bi ocenili, ali pri pogojih pH, podobnih tistim *in vivo*, nastaja NDMA. Čeprav so bile ravni nitritov, ki so jih uporabili, bistveno višje od tistih, ki so po navadi prisotne v želodcu pri človeku, je videti, da rezultati kažejo, da se iz ranitidina pri kislem pH v prisotnosti nitritov lahko tvori NDMA. Na podlagi analitičnih rezultatov, ki so bili na voljo na začetku napotitvenega postopka, je bilo videti, da se iz ranitidina tvori NDMA tudi med nekaterimi analitičnimi postopki, zlasti med tistimi, pri katerih se uporabljajo visoke temperature.

Na splošno je bilo ocenjeno, da je mogoče, da NDMA nastane pri določenih pogojih, kadar se dimetilacetamid (DMA), ki se sprosti iz ranitidina, izpostavi viru nitrita (npr. natrijevemu nitritu).

Evropska komisija je menila, da je nujno treba oceniti pomen teh ugotovitev, morebitne glavne vzroke in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ranitidin.

Glede na zgoraj navedeno je Evropska komisija v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES 12. septembra 2019 sprožila napotitveni postopek za oceno pomena teh ugotovitev, morebitnih glavnih vzrokov in njihovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ranitidin, in vse nadaljnje ukrepe, če so potrebni.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

N-nitrozodimetilamin (NDMA) je močno mutagena rakotvorna snov pri več različnih živalskih vrstah, zato ga je Mednarodna agencija za raziskave raka (IARC) na podlagi podatkov pri živalih razvrstila kot „verjetno rakotvornega za človeka“. Čeprav je vpliv NDMA na zdravje ljudi trenutno samo ekstrapoliran iz študij na živalih, lahko domnevamo, da se učinki, opaženi pri živalih, pojavljajo tudi pri človeku.

Skoraj vse serije učinkovine ranitidina in zdravil, pri katerih so testirali prisotnost NDMA, vsebujejo več kot 0,16 ppm NDMA, kar temelji na sprejemljivi ravni vnosa 96 ng/dan skozi celo življenje in največjem dnevnem odmerku ranitidina 600 mg skozi celo življenje. Nujne informacije, povezane s prisotnostjo NDMA v končnem izdelku, vključno z nastajanjem NDMA kot razgradnega produkta in/ali presnovka, še vedno niso na voljo. Tveganje za kontaminacijo z možnimi rakotvornimi nitrozamini, zlasti z NDMA, nad sprejemljivim dnevnim vnosom, še ni bilo potrjeno.

Odbor CHMP je na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti ter dodatnih informacij, prejetih med ustnimi pojasnitvami, presodil, da tveganja za prisotnost NDMA na tej stopnji ni mogoče ustrezno oceniti, zato je izogibanje uporabi zdravil, ki vsebujejo ranitidin, edini sprejemljivi ukrep za zmanjševanje tveganja, dokler se zgoraj navedene negotovosti ne razrešijo. Odbor CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ranitidin, negativno zaradi negotovosti pri glavnih vzrokih za prisotnost NDMA v učinkovini in zdravilih ter zaradi dejstva, da tveganja za endogeno tvorbo NDMA po uporabi ranitidina pri bolnikih na tej stopnji ni mogoče izključiti.

Na ta vprašanja, povezana z nastankom NDMA kot razgradnega produkta in/ali presnovka ter možnosti endogenega nastanka, je treba odgovoriti. Posledično je odbor CHMP priporočil začasni umik vseh dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ranitidin. Odbor je ugotovil, da so poleg ranitidina na voljo druge možnosti zdravljenja.

Za preklic umika dovoljenja za promet morajo biti izpolnjeni naslednji pogoji:

- imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo raziskati morebitno endogeno nastajanje in pokazati, da obstaja pozitivno razmerje med tveganji in koristmi

- v dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je treba vključiti ustrezne meje za nadzor prisotnosti nitrozaminov,
- vzpostaviti je treba strategijo nadzora,
- ob sproščanju bo morala meja temeljiti na največjem dnevnem odmerku proste baze ranitidina, ob tem pa bo treba upoštevati pot uporabe skladno s smernicami ICH M7(R1), z največjim dnevnim vnosom NDMA 96 ng/dan. Pri meji ob sproščanju je treba upoštevati povišanje ravni NDMA, opaženo med študijami stabilnosti. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo tudi predložiti podatke o serijah za ta zdravila, da pokažejo, da je razgradnja učinkovine nadzorovana skozi celoten rok uporabnosti.

V smernicah ICH M7(R1) so podana načela za določanje mej za mutagene/DNK-reaktivne nečistote. N-nitrozamini v navedenih smernicah spadajo med spojine iz „kohorte, ki vzbuja zaskrbljenost“. Na podlagi načel v smernicah ICH M7 je bila dnevna izpostavitve NDMA 96 ng predhodno določena kot sprejemljiv vnos (AI – Acceptable Intake), ki je povezan z dodatnim tveganjem za tumorje 10⁻⁵. Če predpostavimo največji dnevni odmerek 600 mg skozi celo življenje (ali v več kot desetih letih), znaša meja sprejemljivega vnosa v zdravilih, ki vsebujejo ranitidin, 0,16 ppm.

Omejitev sprejemljivega vnosa bi bila toksikološko utemeljena, saj dodatno tveganje za tumorje ne bi presegalo 10⁻⁵ (ali 1 : 100 000 bolnikov). Ob upoštevanju dejstva, da je NDMA produkt razgradnje, v primeru ranitidina ni verjetno, da bi dosegli spodnjo mejo. To je drugače kot pri sartanih, pri katerih s spremembo metode sinteze lahko zadostno obidemo nastajanje N-nitrozaminov.

Ta meja temelji na izpostavitvi v celotnem življenju. Pristop „manj kot skozi celo življenje“ (LTL – Less-than-Lifetime), ki bi vključeval korekcijski faktor, ki bi omogočil višje meje, ni sprejemljiv zaradi tveganja za nastanek NDMA, nejasnega profila razgradnje, koristi ranitidina in morebitne ponavljajoče se uporabe skozi življenje ali dolgotrajne uporabe.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo tudi vzpostaviti strategijo nadzora, ki mora vključevati trenutne in bodoče ukrepe za zmanjševanje tveganja za nastanek nitrozaminov/kontaminacijo s katerimi koli nitrozamini (npr. sprememba proizvodnega postopka, uvedba ustreznih specifikacij in razvoj ustreznih metod, ukrepi v prostoru in na opremi, kot so čistilni postopki, spremljanje okolja) ter nadzor kakršne koli spremembe v prihodnosti, ki bi lahko vplivala na to tveganje (npr. sprememba dobavitelja, sprememba proizvodnega postopka, sprememba ovojnine).

Imetniki dovoljenj za promet morajo kot del strategije nadzora uvesti vse nujne spremembe, da bi nadzorovali tveganje za prisotnost N-nitrozaminov in čim bolj zmanjšali njihovo prisotnost pod mejo, opredeljeno s sprejemljivim vnosom.

Postopek ponovne preučitve

Po sprejetju mnenja odbora CHMP na seji odbora PRAC aprila 2020 je en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (S.A.L.F.) izrazil nestrinjanje s prvotnim mnenjem odbora CHMP in je predložil razloge za ponovno preučitev. Odbor CHMP je potrdil, da je v okviru postopka prve napotitve v celoti proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom. Kljub temu in glede na podrobno opisane razloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je v okviru ponovne preučitve znova ocenil razpoložljive podatke.

Zaključki odbora CHMP v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Klinični vidiki

Znanstveno je verjetno, da spremljajoča bolezen pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti receptorjev H₂ poveča tveganje za raka želodca in raka trebušne slinavke. Vpliv NDMA na zdravje človeka je torej ekstrapoliran iz študij pri živalih. Mehanizmi poškodb DNK, dokumentirani v študijah na živalih, so pomembni tudi pri ljudeh, zato je mogoče predvidevati, da se učinki, ki so jih opazili pri živalih, po izpostavljenosti dovolj velikim količinam nitrozamina lahko pojavijo tudi pri ljudeh. Poleg izpostavljenosti prek ranitidina, kadar kot nečistoto vsebuje NDMA, ni mogoče izključiti, da je dodatna izpostavljenost NDMA lahko posledica endogene tvorbe NDMA iz ranitidina. To je treba upoštevati kot dodatne dejavnike tveganja, ki prispevajo k skupnemu tveganju za nastanek tumorjev, povezanih z osnovno izpostavljenostjo nitrozaminu. Vendar je vsako morebitno tveganje za raka, ki je posledica izpostavljenosti NDMA, povezane z uporabo ranitidina, majhno in ga z običajnimi študijami na živalih ali epidemiološkimi študijami zaradi zamika pojava raka ni mogoče zaznati; vsako morebitno tveganje za raka zaradi izpostavljenosti NDMA, povezane z uporabo ranitidina, je majhno v primerjavi z osnovnim tveganjem za raka v času življenja. Epidemiološki podatki ali podatki iz kliničnih preskušanj sicer niso pokazali povečanega tveganja za raka pri ljudeh po uporabi ranitidina, vendar teoretičnega tveganja ni mogoče izključiti.

Pristop „manj kot skozi celo življenje“ (LTL)

Glede na predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da bi uporabili pristop LTL, z upoštevanjem trajanja uporabe zdravila Ranitidina S.A.L.F., je odbor CHMP ponovno potrdil svoje stališče, da je ta pristop sprejemljiv samo za onesnaženja z N-nitrozaminom v izjemnih okoliščinah. Odbor CHMP v tem primeru takšnih izjemnih okoliščin ni prepoznal. Opozoriti je treba tudi, da obstajajo negotovosti o morebitni endogeni tvorbi NDMA zaradi vnosa ranitidina, kar preprečuje uporabo pristopa LTL.

V skladu z prejšnjim mnenjem odbora CHMP meja za NDMA v ranitidinu na osnovi največjega dnevnega odmerka, s predpostavko izpostavljenosti v celotnem življenju, velja za znanstveno robustno. Kadar je trajanje uporabe krajše, se dejansko tveganje za bolnike nadalje zmanjša, vendar ne omogoča zvišanja mej. Odbor CHMP je opozoril tudi, da bi bila meja pri uporabi enkratnega odmerka z upoštevanjem meje NDMA 96 ng/dan in enkratnega odmerka 50 mg, ki se uporablja v okoliščinah enkratne uporabe pred kirurškim posegom za preprečevanje Mendelsonovega sindroma, 1,92 ppm NDMA.

NDMA v končnih zdravilih z ranitidinom ni prisoten samo kot nečistota, saj kaže tudi, da se njegova količina povečuje s časom kot posledica razgradnje učinkovine v času roka uporabnosti končnega zdravila. Poleg tega ni mogoče izključiti možnosti, da je endogena tvorba NDMA posledica uporabe ranitidina. Klinične varnosti zdravil z ranitidinom torej ni mogoče v celoti oceniti, zato je treba izvesti dodatne preiskave endogene tvorbe NDMA.

Zaradi navedenega je odbor CHMP presodil, da predloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da bi uporabili pristop LTL, zaradi zgornjih razlogov ni mogoče sprejeti in da mora vsaka meja – ko bodo na voljo ustrezni podatki o razgradnji – temeljiti na izpostavljenosti v celotni življenjski dobi, tj. 96 ng NDMA/dan.

Uporaba parenteralnega ranitidina samo pri preprečevanju Mendelsonovega sindroma

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za svoja zdravila na podlagi pristopa LTL predlagal alternativo za določanje meje NDMA, da bi trenutne terapevtske indikacije omejili samo na premedikacijo pri anesteziji pri tistih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav sindroma aspiracije

kislina (Mendelsonov sindrom). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da je vsebnost nitrozamina nepomembna, saj gre za enkratno uporabo.

V tem postopku ponovne preučitve je edini ukrep za zmanjšanje tveganja, ki ga je prepoznal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zmanjšanje izpostavljenosti NDMA, omejitev uporabe ranitidina na enkratno uporabo za premedikacijo pri anesteziji pri tistih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav sindroma aspiracije kisline (Mendelsonov sindrom). Kot že omenjeno, bi s predlaganim ukrepom zmanjšali izpostavljenost, ne pa tveganja za izpostavljene bolnike. Odbor CHMP zaradi enakih razlogov, kot so navedeni zgoraj, tudi pri tej indikaciji ni ugotovil izjemnih okoliščin, s katerimi bi utemeljil pristop LTL v teh okoliščinah.

Odbor CHMP je ocenil, da obstaja preveč negotovosti glede tveganja za endogeno tvorbo NDMA iz ranitidina in zaradi razgradnje učinkovine s časom, kar vodi v nastajanje nastane NDMA. Odbor CHMP je presodil, da so ta tveganja večja od koristi, zato je potrdil svoje prvotno stališče, da je razmerje med tveganji in koristmi pri vseh formulacijah ranitidina (vključno s parenteralno) trenutno negativno.

Odbor CHMP pa je priznal, da argument imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je tveganje pri parenteralni uporabi enkratnega odmerka ranitidina morda manjše. Utemeljitev tega je, da je verjetno, da je pri manjšem uporabljenem (in enkratnem) odmerku pomen morebitne endogene tvorbe NDMA v ledvicah v teh kliničnih okoliščinah zaradi manjše izpostavljenosti po enkratni uporabi manjši. Ni torej mogoče izključiti, da je morebitno tveganje pri enkratni uporabi zelo majhno ali zanemarljivo.

Odbor CHMP se je strinjal, da bo ta element upošteval pri zahtevah za ugotavljanje pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi ter da bo prilagodil pričakovane podatke za predložitev za utemeljitev pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil. Zato se kot prvi pogoj za preklic začasnega umika zdravil, ki vsebujejo ranitidin, za enkratno parenteralno uporabo, zahteva samo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravlja o pomenu endogene tvorbe NDMA za ta zdravila na naslednji način:

1. Za podporo pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljati o pomenu endogene tvorbe NDMA na podlagi npr. podatkov o endogeni tvorbi NDMA iz ranitidina pri ljudeh, dodatnih eksperimentalnih podatkov (*in vitro/in vivo*) ali informacij iz literature.

Drugi pogoji, zahtevani v začetni fazi tega postopka, so ohranjeni za vsa zdravila:

2. „Omejitev za NDMA mora biti določena v specifikaciji zdravila ob sproščanju. Ta omejitev mora upoštevati povišanje ravni NDMA, opaženo med študijami stabilnosti. Omejitev ob koncu roka uporabnosti mora temeljiti na največjem dnevnem odmerku proste baze ranitidina, ob tem pa bo treba upoštevati pot uporabe skladno s ICH M7(R1), z največjim dnevnim vnosom NDMA 96 ng/dan.
3. Z ustreznimi podatki o serijah zdravila je treba pokazati skladnost z omejitvami vsebnosti NDMA do konca roka uporabnosti zdravila.
4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora uveljaviti strategijo nadzora N-nitrozaminov za zdravila, ki vsebujejo ranitidin.“

Za vse druge primere (peroralne formulacije ali druge indikacije za parenteralne formulacije) se mora uporabiti prvi pogoj za preklic začasnega umika, dogovorjen v začetni fazi napotitve:

1. „Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti kvantitativne podatke o endogeni tvorbi NDMA iz ranitidina pri človeku in pokazati, ali rezultati podpirajo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi zdravila.“

Končno razmerje med tveganji in koristmi

En imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (S.A.L.F.) je 3. junija 2020 predložil podrobne razloge za ponovno preučitev prvotnega mnenja odbora CHMP.

Odbor CHMP je po pregledu razlogov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in razpoložljivih kliničnih podatkov o varnosti potrdil svoje prejšnje stališče, da ni dokazov o vzročni povezavi med zdravljenjem z ranitidinom in pojavom raka pri bolnikih ter da ustrezne trditve ni treba spreminjati. Vendar je vsako morebitno tveganje za raka zaradi izpostavljenosti NDMA, povezane z uporabo ranitidina, majhno in ga z običajnimi študijami na živalih ali epidemiološkimi študijami ni mogoče zaznati. Epidemiološki podatki ali podatki iz kliničnih preskušanj sicer niso pokazali povečanega tveganja za raka pri ljudeh po uporabi ranitidina, vendar teoretičnega tveganja ni mogoče izključiti.

Odbor CHMP je na podlagi vseh razpoložljivih podatkov in po skrbni presoji razlogov za ponovno preučitev potrdil, da pristop LTL ni primeren za utemeljitev večje količine NDMA v parenteralnih formulacijah, ki vsebujejo ranitidin.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni prepoznal nobenega drugega ukrepa za zmanjšanje tveganja, kot je omejitev uporabe na enkratno uporabo za premedikacijo pri anesteziji pri tistih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav sindroma aspiracije kisline (Mendelsonov sindrom). S krajšim trajanjem uporabe se dejansko tveganje za bolnike sicer nadalje zmanjša, vendar to ne omogoča zvišanja mej.

Odbor CHMP je zato na podlagi negotovosti glede tveganja za endogeno tvorbo NDMA iz ranitidina in zaradi razgradnje učinkovine s časom, zaradi česar nastane NDMA, menil, da so tveganja, povezana s prisotnostjo NDMA v zdravilih, ki vsebujejo ranitidin, večja od koristi. Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi vseh zdravil, ki vsebujejo ranitidin, negativno.

Odbor CHMP je ocenil, da je za intravenske formulacije za enkratno uporabo verjetno, da je pri manjšem uporabljenem (in enkratnem) odmerku pomen morebitne endogene tvorbe NDMA v ledvicah zaradi manjše izpostavljenosti po enkratni uporabi manjši. Odbor CHMP je pri teh konkretnih zdravilih upošteval ta element in popravil pogoje za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo ranitidin,
- testi, ki so jih izvedli imetniki dovoljenj za promet z zdravili, izdelovalci učinkovine, uradni kontrolni laboratoriji za kakovost zdravil in mednarodni pristojni organi, so pokazali, da so NDMA, ki ga IARC razvršča kot „verjetno rakotvornega za človeka“ (rakotvorna snov razreda 2A), našli v skoraj vseh testiranih serijah učinkovine ranitidina in zdravil, ki vsebujejo ranitidin, v vrednostih, večjih od sprejemljivih ravni, opredeljenih v smernicah ICH M7(R1),
- odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke, da bi ocenil morebitne glavne vzroke prisotnosti NDMA v učinkovini ranitidinu in zdravilih, ki vsebujejo ranitidin; odbor CHMP je preučil tudi razloge, ki jih je en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (S.A.L.F.) predložil kot osnovo za ponovno preučitev priporočila odbora CHMP,
- odbor CHMP je zaključil, da NDMA v zdravilih, ki vsebujejo ranitidin, ni prisoten le kot nečistota, ki lahko nastane med proizvodnim postopkom, temveč tudi zaradi razgradnje ranitidina kot učinkovine. Razgradnja ranitidina v učinkovini in zdravilu je trenutno nezadostno opredeljena,

- poleg tega je odbor CHMP zaključil, da tveganja endogene tvorbe NDMA po uporabi ranitidina na tej stopnji ni mogoče izključiti in da je treba izvesti dodatne raziskave,
- čeprav epidemiološki podatki ali podatki iz kliničnih preskušanj niso pokazali povečanega tveganja za raka pri človeku po uporabi ranitidina, tveganja ni mogoče izključiti, saj tega tveganja trenutno razpoložljivi podatki morda ne zaznajo,
- obseg tvorbe NDMA, zlasti zaradi razgradnje učinkovine in morebitne endogene tvorbe, zbuja resno zaskrbljenost glede varnosti zdravil, ki vsebujejo ranitidin. Zaradi teh negotovosti glede prisotnosti NDMA v zdravilu, tveganja njegove tvorbe *in vivo* in obsega tvorbe, odbor CHMP razen izogibanja uporabi na tej stopnji ni ugotovil ukrepov za zmanjševanje tveganja na sprejemljivo raven. Zato je odbor CHMP ocenil, da tveganja, povezana s prisotnostjo NDMA v zdravilih, ki vsebujejo ranitidin, presegajo koristi. Zaradi zgornjih zadržkov odbor CHMP ni podprl pristopa „manj kot skozi celo življenje“ (LTL) za postavljanje prihodnjih meja NDMA za ranitidin,
- odbor CHMP je ocenil, da je za parenteralne formulacije za enkratno uporabo verjetno, da je pomen morebitne endogene tvorbe NDMA v ledvicah zaradi manjše izpostavljenosti po enkratni uporabi manjši.

Mnenje odbora CHMP

Zato je odbor CHMP presodil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo ranitidin, ni pozitivno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ranitidin.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo ranitidin, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili predložiti naslednje:

Za zdravila, ki vsebujejo ranitidin, za enkratno uporabo:

1. Za podporo pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi teh zdravil mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljati o pomenu endogene tvorbe NDMA na podlagi npr. podatkov o endogeni tvorbi NDMA iz ranitidina pri ljudeh, dodatnih eksperimentalnih podatkov (*in vitro/in vivo*) ali informacij iz literature.
2. Omejitev za NDMA mora biti določena v specifikaciji zdravila ob sproščanju. Ta omejitev mora upoštevati povišanje ravni NDMA, opaženo med študijami stabilnosti. Omejitev ob koncu roka uporabnosti mora temeljiti na največjem dnevnem odmerku proste baze ranitidina, ob tem pa bo treba upoštevati pot uporabe skladno s ICH M7(R1), z največjim dnevnim vnosom NDMA 96 ng/dan.
3. Z ustreznimi podatki o serijah zdravila je treba pokazati skladnost z omejitvami vsebnosti NDMA do konca roka uporabnosti zdravila.
4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora uveljaviti strategijo nadzora N-nitrozaminov za zdravila, ki vsebujejo ranitidin.

Za vsa druga zdravila, ki vsebujejo ranitidin

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti kvantitativne podatke o endogeni tvorbi NDMA iz ranitidina pri človeku in pokazati, ali rezultati podpirajo pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu.

2. Omejitev za NDMA mora biti določena v specifikaciji zdravila ob sproščanju. Ta omejitev mora upoštevati povišanje ravni NDMA, opaženo med študijami stabilnosti. Omejitev ob koncu roka uporabnosti mora temeljiti na največjem dnevnem odmerku proste baze ranitidina, ob tem pa bo treba upoštevati pot uporabe skladno s ICH M7(R1), z največjim dnevnim vnosom NDMA 96 ng/dan.
3. Z ustreznimi podatki o serijah zdravila je treba pokazati skladnost z omejitvami vsebnosti NDMA do konca roka uporabnosti zdravila.
4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora uveljaviti strategijo nadzora N-nitrozaminov za zdravila, ki vsebujejo ranitidin.