

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τον Ιούλιο του 2019, ευρήματα από ένα ιδιωτικό εργαστήριο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) κατέδειξαν ότι η ρανιτιδίνη μπορεί να παράγει N-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) ως προϊόν αποσύνθεσης. Τον Αύγουστο του 2019, προκαταρκτικά αποτελέσματα σε τυχαίοποιημένη επιλογή και έλεγχο από επίσημα εργαστήρια ελέγχου φαρμάκων (OMCL) σε παρτίδες ΔΦΟ και τελικών προϊόντων ρανιτιδίνης διαθέσιμων στην ΕΕ έδειξαν επίπεδα NDMA σε εύρος το οποίο δημιούργησε προβληματισμό σύμφωνα με τις αρχές του ICH-M7. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν *in vitro* μελέτες με διαλύματα ρανιτιδίνης διαφορετικού pH με και χωρίς νιτρώδη προκειμένου να αξιολογηθεί εάν συνθήκες pH παρόμοιες με τις συνθήκες *in vivo* θα μπορούσαν να οδηγήσουν στον σχηματισμό NDMA. Αν και τα επίπεδα νιτρωδών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν πολύ υψηλότερα από αυτά που συνήθως συναντώνται στο ανθρώπινο στομάχι, τα αποτελέσματα φαίνεται να καταδεικνύουν ότι η NDMA μπορεί να σχηματιστεί από τη ρανιτιδίνη σε όξινο pH παρουσία νιτρωδών. Με βάση τα αναλυτικά αποτελέσματα που ήταν διαθέσιμα κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής, φαίνεται ότι η NDMA μπορεί επίσης να σχηματιστεί από τη ρανιτιδίνη κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων αναλυτικών διαδικασιών, ιδίως όσων χρησιμοποιούν υψηλές θερμοκρασίες.

Γενικά, θεωρήθηκε πιθανό ότι η NDMA θα μπορούσε να σχηματιστεί υπό συγκεκριμένες συνθήκες όταν η DMA που απελευθερώνεται από τη ρανιτιδίνη εκτίθεται σε μια πηγή νιτρωδών (π.χ. νιτρώδες νάτριο).

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή θεώρησε απαραίτητο να αξιολογήσει τη σημασία των εν λόγω ευρημάτων, τις δυνητικές βασικές αιτίες και την επίπτωσή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Δεδομένων των ανωτέρω, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία αξιολόγησης στις 12 Σεπτεμβρίου 2019, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, για την αξιολόγηση της σημασίας των εν λόγω ευρημάτων, των πιθανών βασικών αιτιών και των επιπτώσεών τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη και για τη λήψη τυχόν επακόλουθων μέτρων όπως απαιτείται.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η NDMA είναι ένα ισχυρό μεταλλαξιογόνο καρκινογόνο σε πολλά διαφορετικά ζωικά είδη και σύμφωνα με τα δεδομένα για ζώα, η NDMA έχει ταξινομηθεί ως «πιθανώς καρκινογόνο για τον άνθρωπο» από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC). Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση της NDMA στην ανθρώπινη υγεία επί του παρόντος έχει προκύψει μόνο με βάση παρέκταση από μελέτες σε ζώα, είναι συνετό να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι επιπτώσεις που παρατηρούνται στα ζώα ενδέχεται να ισχύουν επίσης και για τους ανθρώπους.

Σχεδόν όλες οι παρτίδες ΔΦΟ ρανιτιδίνης και τα φάρμακα που ελέγχθηκαν για NDMA, περιέχουν NDMA σε συγκέντρωση άνω των 0,16 ppm, η οποία έχει υπολογιστεί βάσει της αποδεκτής πρόσληψης 96 ng/ημέρα εφ' όρου ζωής και της μέγιστης ημερήσιας δόσης ρανιτιδίνης των 600 mg εφ' όρου ζωής. Οι απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία NDMA στο τελικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού NDMA ως προϊόντος αποσύνθεσης και/ή μεταβολισμού, δεν είναι ακόμη διαθέσιμες. Ο κίνδυνος μόλυνσης από δυνητικά καρκινογόνες νιτροζαμίνες, και ιδιαιτέρως από την NDMA, σε δόση που υπερβαίνει την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη, παραμένει ανεπίλυτος.

Με βάση την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και των πρόσθετων πληροφοριών που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια προφορικών αιτιολογήσεων, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο κίνδυνος παρουσίας NDMA δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί επαρκώς σε αυτό το στάδιο και, ως εκ τούτου, η αποφυγή της χρήσης προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη αποτελεί το μοναδικό αποδεκτό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου μέχρι να αποσαφηνιστούν οι ανωτέρω αβεβαιότητες. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη είναι αρνητική, δεδομένων των αβεβαιοτήτων σχετικά με τις βασικές αιτίες για την παρουσία NDMA στη δραστική ουσία και στα

φάρμακα και δεδομένου του ότι ο κίνδυνος ενδογενούς σχηματισμού της NDMA μετά τη χορήγηση ρανιτιδίνης σε ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό το στάδιο.

Τα ερωτήματα που σχετίζονται με τον σχηματισμό της NDMA ως προϊόντος αποσύνθεσης και/ή μεταβολισμού και την πιθανότητα ενδογενούς σχηματισμού πρέπει να απαντηθούν. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή όλων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη. Η CHMP επισήμανε ότι υπάρχουν διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες αντί της ρανιτιδίνης.

Για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας (ΑΚ), θα πρέπει να πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- ο(οι) ΚΑΚ θα πρέπει να διερευνήσει(-ουν) τον δυνητικό ενδογενή σχηματισμό και να αποδείξει(-ουν) ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική,
- να συμπεριληφθεί στον φάκελο της ΑΚ ένα επαρκές όριο ώστε να ελέγχεται η παρουσία νιτροζαμινών και
- να τεθεί σε εφαρμογή μια στρατηγική ελέγχου.
- Το όριο κατά την απελευθέρωση θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης, λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σύμφωνα με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη για την NDMA τα 96 ng/ημέρα. Το εν λόγω όριο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα επίπεδα NDMA που ενδεχομένως να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Ο(Οι) ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να υποβάλλει (-ουν) δεδομένα παρτίδας για τα φάρμακα προκειμένου να αποδείξει(-ουν) ότι η αποσύνθεση της δραστικής ουσίας είναι ελεγχόμενη καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του φαρμάκου.

Η οδηγία M7(R1) του ICH ορίζει τις αρχές με βάση τις οποίες προσδιορίζονται τα όρια για τις μεταλλαξιόγόνες / αντιδρώσες με το DNA προσμίξεις. Σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία οι N-νιτροζαμίνες ανήκουν σε μια κοόρτη ενώσεων που εγείρουν ανησυχία. Με βάση τις αρχές στην οδηγία M7 του ICH, η ημερήσια έκθεση σε 96 ng NDMA είχε καθοριστεί ως Αποδεκτή Πρόσληψη (ΑΠ), η οποία σχετίζεται με πρόσθετο κίνδυνο δημιουργίας όγκων 10-5. Θεωρώντας τη μέγιστη ημερήσια δόση των 600 mg εφ' όρου ζωής (ή άνω των 10 ετών) αυτή η ΑΠ οδηγεί στο όριο των 0,16 ppm για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Ένα όριο βασισμένο στην ΑΠ θεωρείται τοξικολογικά αιτιολογημένο καθώς ο επιπλέον κίνδυνος για δημιουργία όγκων δεν υπερβαίνει το 10-5 (ή 1:100.000 ασθενείς). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η NDMA είναι αποδομητική ουσία, είναι απίθανο να επιτευχθούν χαμηλότερα όρια στην περίπτωση της ρανιτιδίνης. Αυτό διαφέρει από την περίπτωση των σαρτανών όπου μια αλλαγή στις μεθόδους σύνθεσης θα απέτρεπε ικανοποιητικά τον σχηματισμό των N-νιτροζαμινών.

Το εν λόγω όριο βασίζεται σε έκθεση εφ' όρου ζωής. Η προσέγγιση 'Less-than-Lifetime' (LTL) που θα μπορούσε να περιλαμβάνει έναν διορθωτικό παράγοντα οδηγώντας σε υψηλότερο όριο δεν είναι αποδεκτή δεδομένων των κινδύνων της NDMA, του ασαφούς προφίλ αποσύνθεσης, των οφελών της ρανιτιδίνης και της δυνητικά επαναλαμβανόμενης χρήσης εφ' όρου ζωής ή χρόνιας χρήσης.

Ο(Οι) ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να θέσει(-ουν) σε εφαρμογή μια στρατηγική ελέγχου η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τα τρέχοντα και τα μελλοντικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου παραγωγής νιτροζαμίνης ή μόλυνσης από νιτροζαμίνη (π.χ. αλλαγή στη διαδικασία παραγωγής, εισαγωγή κατάλληλων προδιαγραφών και ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων, μέτρων στις εγκαταστάσεις και τον εξοπλισμό, όπως διαδικασίες καθαρισμού, περιβαλλοντική παρακολούθηση) και τον έλεγχο οποιασδήποτε μελλοντικής αλλαγής που ενδέχεται να έχει επίπτωση σε αυτόν τον κίνδυνο (π.χ. αλλαγή του προμηθευτή, αλλαγή της διαδικασίας παραγωγής, αλλαγή της συσκευασίας).

Ως μέρος της στρατηγικής ελέγχου, ο(οι) ΚΑΚ θα πρέπει να εισαγάγει(-ουν) κάθε απαραίτητη αλλαγή προκειμένου να ελέγχει(-ουν) τον κίνδυνο παρουσίας Ν-νιτροζαμινών και να ελαχιστοποιεί(-ούν) στο μέτρο του δυνατού την παρουσία τους κάτω από το όριο με βάση την αποδεκτή πρόσληψη.

Διαδικασία επανεξέτασης

Κατόπιν της έκδοσης γνώμης από την CHMP κατά τη συνεδρίαση της PRAC τον Απρίλιο του 2020, ένας ΚΑΚ (S.A.L.F.) εξέφρασε τη διαφωνία του με την αρχική γνώμη της CHMP. Επίσης, η S.A.L.F., σε συνέχεια της αίτησης επανεξέτασης που υπέβαλε προσκόμισε τη σχετική αιτιολόγηση. Η CHMP επιβεβαίωσε ότι στο πλαίσιο τις αρχικής διαδικασίας παραπομπής είχε λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ. Παρά το γεγονός αυτό, και δεδομένης της αναλυτικής αιτιολόγησης του ΚΑΚ, η CHMP διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Συμπεράσματα της CHMP σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Κλινικές πτυχές

Είναι επιστημονικά εύλογο ότι η ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου και του παγκρέατος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές του υποδοχέα H2. Ως εκ τούτου, η επίδραση της NDMA στην ανθρώπινη υγεία μπορεί να παρεκταθεί από μελέτες σε ζώα. Οι μηχανισμοί βλάβης του DNA που τεκμηριώθηκαν στο πλαίσιο μελετών σε ζώα είναι επίσης συναφείς και για τους ανθρώπους, και είναι εύλογο να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι επιπτώσεις που παρατηρούνται στα ζώα ενδέχεται να ισχύουν και για τους ανθρώπους έπειτα από έκθεσή τους σε αρκετά μεγάλες ποσότητες της εν λόγω νιτροζαμίνης. Πέρα από την έκθεση μέσω της ρανιτιδίνης όταν περιέχει NDMA ως πρόσμειξη, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο πρόσθετης έκθεσης στην NDMA λόγω ενδογενή σχηματισμού της NDMA από τη ρανιτιδίνη. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να εκτιμηθούν ως επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι προστίθενται στον κίνδυνο δημιουργίας όγκων που σχετίζεται με την έκθεση υποβάθρου σε νιτροζαμίνη. Ωστόσο, ο οποιοσδήποτε δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου εξαιτίας της έκθεσης στη NDMA που σχετίζεται με τη χρήση ρανιτιδίνης είναι χαμηλός και πιθανότατα δεν θα ανιχνευτεί μέσω συμβατικών μελετών σε ζώα ή επιδημιολογικών μελετών, αν λάβουμε υπόψη τη χρονική καθυστέρηση της εκδήλωσης του καρκίνου και το ότι ο οποιοσδήποτε δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου λόγω έκθεσης στη NDMA που σχετίζεται με τη χρήση ρανιτιδίνης είναι χαμηλός σε σύγκριση με τον κίνδυνο υποβάθρου εκδήλωσης καρκίνου καθ'όλη τη διάρκεια ζωής. Ως εκ τούτου, παρότι τα επιδημιολογικά δεδομένα ή τα δεδομένα κλινικών μελετών δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο στους ανθρώπους έπειτα από τη χρήση ρανιτιδίνης, ο θεωρητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Προσέγγιση LTL (Less-than-Lifetime)

Δεδομένης της πρότασης του ΚΑΚ για χρήση της προσέγγισης LTL λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια της χρήσης του Ranitidina S.A.L.F, η CHMP επιβεβαίωσε εκ νέου τη θέση της ότι η εν λόγω προσέγγιση είναι αποδεκτή μόνο σε περιπτώσεις μόλυνσεων από Ν-νιτροζαμίνες σε εξαιρετικές περιστάσεις. Η CHMP δεν εντόπισε τέτοιου είδους εξαιρετικές περιστάσεις στη συγκεκριμένη περίπτωση. Επισημαίνεται, επίσης, ότι υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τον δυνητικό ενδογενή σχηματισμό NDMA από την πρόσληψη ρανιτιδίνης, γεγονός το οποίο συνιστά φραγμό για τη χρήση της μεθόδου LTL.

Σύμφωνα με την προηγούμενη γνώμη της CHMP, ο καθορισμός ορίου για την NDMA στη ρανιτιδίνη με βάση τη μέγιστη ημερήσια δόση, αν υποθεθεί έκθεση καθ'όλη τη διάρκεια ζωής, θεωρείται επιστημονικά αξιόπιστος. Στις περιπτώσεις που η διάρκεια χρήσης είναι μικρότερη, αυτό μετριάξει περαιτέρω τους πραγματικούς κινδύνους για τους ασθενείς, αλλά δεν επιτρέπει τον καθορισμό υψηλότερων ορίων. Η CHMP επισήμανε επίσης ότι για χορήγηση εφάπαξ δόσης, λαμβάνοντας υπόψη το όριο NDMA των 96 ng/ημέρα και την εφάπαξ δόση 50 mg που χρησιμοποιείται στο πλαίσιο της εφάπαξ χορήγησης πριν

από χειρουργική θεραπεία για την πρόληψη του συνδρόμου του Mendelson, το όριο θα πρέπει να οριστεί στα 1,92 ppm NDMA.

Η NDMA δεν είναι παρούσα μόνο σε τελικά προϊόντα ρανιτιδίνης υπό μορφή πρόσμειξης, αλλά επίσης εμφανίζεται αυξανόμενη με την πάροδο του χρόνου λόγω της αποσύνθεσης της δραστικής ουσίας κατά τη διάρκεια ζωής του τελικού προϊόντος. Επιπλέον, το ενδεχόμενο ο ενδογενής σχηματισμός της NDMA να προκύπτει από τη χορήγηση ρανιτιδίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση της κλινικής ασφάλειας των προϊόντων ρανιτιδίνης δεν είναι δυνατό να αποσαφηνιστεί πλήρως και πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA.

Για τους ανωτέρω λόγους, η CHMP έκρινε ότι η πρόταση του ΚΑΚ για χρήση της προσέγγισης LTL δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή για τους λόγους που περιγράφονται στις ανωτέρω παραγράφους, και ότι οποιαδήποτε όρια – μόλις υπάρξουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα σχετικά με την αποσύνθεση – θα πρέπει να βασίζονται στην έκθεση καθ' όλη τη διάρκεια ζωής, ήτοι στα 96 ng NDMA /ημέρα.

Χρήση παρεντερικής ρανιτιδίνης μόνο για την πρόληψη του συνδρόμου του Mendelson

Ο ΚΑΚ πρότεινε ως εναλλακτική λύση τον καθορισμό ορίου της NDMA για τα προϊόντα του με βάση την προσέγγιση LTL, ώστε να περιορίσει τις τρέχουσες θεραπευτικές ενδείξεις μόνο στην αναισθητική προνάρκωση για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου αναρρόφησης οξέος (σύνδρομο Mendelson). Ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι, καθώς πρόκειται για εφάπαξ χορήγηση, η περιεκτικότητα νιτροζαμίνης δεν έχει σημασία.

Στην παρούσα διαδικασία επανεξέτασης, το μοναδικό μέτρο ελαχιστοποίησης κινδύνου που ο ΚΑΚ εντόπισε ότι μειώνει την έκθεση στην NDMA ήταν ο περιορισμός της χρήσης ρανιτιδίνης σε μία εφάπαξ χορήγηση για αναισθητική προνάρκωση στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου αναρρόφησης οξέος (σύνδρομο Mendelson). Όπως αναφέρεται ανωτέρω, το προτεινόμενο μέτρο θα μπορούσε να μειώσει την έκθεση αλλά όχι τον κίνδυνο για τους ασθενείς που εκτίθενται. Επίσης, η CHMP δεν προσδιόρισε τις εξαιρετικές περιστάσεις που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν για την εν λόγω ένδειξη την προσέγγιση LTL στο συγκεκριμένο πλαίσιο για τους ίδιους λόγους που αναφέρθηκαν ανωτέρω.

Η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν πάρα πολλές αβεβαιότητες σχετικά με τον κίνδυνο ενδογενούς σχηματισμού NDMA από τη ρανιτιδίνη και την αποσύνθεση, με την πάροδο του χρόνου, της δραστικής ουσίας που οδηγεί στον σχηματισμό NDMA. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι εν λόγω κίνδυνοι υπερτερούν των οφελών και, ως εκ τούτου, επιβεβαίωσε την αρχική της θέση ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για όλα τα σκευάσματα που περιέχουν ρανιτιδίνη (συμπεριλαμβανομένων των παρεντερικών) είναι, επί του παρόντος, αρνητική.

Ωστόσο, η CHMP αναγνώρισε τον ισχυρισμό του ΚΑΚ ότι ο κίνδυνος ενδεχομένως να είναι μικρότερος εφόσον η ρανιτιδίνη χορηγείται παρεντερικά ως εφάπαξ χαμηλή δόση. Το σχετικό σκεπτικό συνίσταται στο ότι θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογο ότι με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης (και μάλιστα με εφάπαξ χρήση), ο κίνδυνος δυνητικού ενδογενούς σχηματισμού NDMA στους νεφρούς στο εν λόγω κλινικό πλαίσιο είναι μικρότερος λόγω της χαμηλότερης έκθεσης που οφείλεται στη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ο δυνητικός κίνδυνος που συνδέεται με την εφάπαξ χορήγηση να είναι πολύ μικρός ή αμελητέος.

Η CHMP συμφώνησε να συμπεριλάβει το στοιχείο αυτό στις προϋποθέσεις για τον καθορισμό μιας θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου και να προσαρμόσει τα αναμενόμενα δεδομένα που θα υποβληθούν προκειμένου να αιτιολογήσει τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα. Συνεπώς, η πρώτη προϋπόθεση για την άρση της αναστολής κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη για εφάπαξ παρεντερική χρήση απαιτεί μόνο από τον ΚΑΚ να εξετάσει τη συνάφεια του ενδογενούς σχηματισμού NDMA για τα εν λόγω προϊόντα με βάση τα εξής:

1. Προκειμένου να τεκμηριώσει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάσει τη συνάφεια του ενδογενούς σχηματισμού NDMA με βάση, για παράδειγμα, δεδομένα που αφορούν τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA σε ανθρώπους από τη ρανιτιδίνη, πρόσθετα πειραματικά δεδομένα (*in vitro/in vivo*) ή πληροφορίες από τη βιβλιογραφία.

Οι υπόλοιπες προϋποθέσεις που τέθηκαν κατά την αρχική φάση της εν λόγω διαδικασίας εξακολουθούν να ισχύουν για όλα τα προϊόντα:

2. «Θα πρέπει να καθοριστεί ένα όριο για την NDMA στις προδιαγραφές απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το όριο αυτό θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα όρια NDMA που τυχόν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Το όριο στο τέλος της διάρκειας ζωής θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σύμφωνα με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη της NDMA τα 96 ng/ημέρα.
3. Η συμμόρφωση με το όριο για την NDMA έως το τέλος της διάρκειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποδειχθεί μέσω κατάλληλων δεδομένων από παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος.
4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει μια στρατηγική ελέγχου όσον αφορά τις N-νιτροζαμίνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη».

Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις (πόσιμα σκευάσματα ή άλλες ενδείξεις για παρεντερικά σκευάσματα), πρέπει να ισχύει η πρώτη προϋπόθεση για την άρση της αναστολής όπως συμφωνήθηκε στην αρχική φάση της διαδικασίας παραπομπής:

1. «Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ποσοτικά δεδομένα σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA στον άνθρωπο από τη ρανιτιδίνη και να αποδείξει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου που προκύπτει από τα αποτελέσματα είναι θετική για το προϊόν».

Τελική σχέση οφέλους-κινδύνου

Στις 3 Ιουνίου 2020 ένας ΚΑΚ (S.A.L.F.) υπέβαλε αναλυτική αιτιολόγηση για την επανεξέταση της αρχικής γνώμης της CHMP.

Η CHMP, αφού εξέτασε την αιτιολόγηση που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικής ασφάλειας, επιβεβαίωσε την προηγούμενη θέση της ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ της θεραπείας με ρανιτιδίνη και της ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς και ότι, ως εκ τούτου, η σχετική δήλωση δεν χρήζει τροποποίησης. Ωστόσο, ο οποιοσδήποτε δυνητικός κίνδυνος καρκίνου λόγω έκθεσης στη NDMA που σχετίζεται με τη χρήση ρανιτιδίνης είναι χαμηλός και πιθανότατα δεν θα ανιχνευτεί με συμβατικές μελέτες σε ζώα ή επιδημιολογικές μελέτες. Παρότι τα επιδημιολογικά δεδομένα ή τα δεδομένα κλινικών μελετών δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου στον άνθρωπο έπειτα από τη χρήση ρανιτιδίνης, ο θεωρητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Με βάση όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και έχοντας αξιολογήσει προσεκτικά τους λόγους επανεξέτασης, η CHMP επιβεβαίωσε ότι η προσέγγιση LTL δεν είναι κατάλληλη για να δικαιολογήσει μια υψηλότερη ποσότητα NDMA σε παρεντερικά σκευάσματα που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Ο ΚΑΚ δεν προσδιόρισε κανένα άλλο μέτρο ελαχιστοποίησης των κινδύνων πέραν του περιορισμού της χρήσης του φαρμάκου μέσω εφάπαξ χορήγησης για αναισθητική προνάρκωση στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου αναρρόφησης οξέος (σύνδρομο Mendelson). Ωστόσο, παρότι η μικρότερη διάρκεια χρήσης θα μετρίαζε περαιτέρω τους πραγματικούς κινδύνους για τους ασθενείς, δεν επιτρέπει τον καθορισμό υψηλότερων ορίων.

Ως εκ τούτου, δεδομένων των αβεβαιοτήτων αναφορικά με τον κίνδυνο ενδογενούς σχηματισμού NDMA από τη ρανιτιδίνη και αποσύνθεσης της δραστικής ουσίας με την πάροδο του χρόνου οδηγώντας στον σχηματισμό NDMA, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την παρουσία της NDMA σε προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη υπερτερούν των οφελών που συνδέονται με αυτήν. Ως εκ τούτου, η CHMP εκτιμά ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη είναι αρνητική.

Όσον αφορά τα ενδοφλέβια σκευάσματα εφάπαξ χρήσης, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη πως θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογο ότι με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης (και μάλιστα με εφάπαξ χρήση), ο κίνδυνος ενδογενούς σχηματισμού NDMA στους νεφρούς είναι χαμηλότερος λόγω της χαμηλότερης έκθεσης που οφείλεται στη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Η CHMP αναθεώρησε τις προϋποθέσεις για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας προκειμένου να λάβει υπόψη το στοιχείο αυτό για τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.
- Από τις δοκιμές που διεξήγαγαν οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), οι παρασκευαστές δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (ΔΦΟ), τα Επίσημα Εργαστήρια Ελέγχου Φαρμάκων και διεθνείς αρμόδιες αρχές διαπιστώθηκε ότι οι τιμές συγκέντρωσης της NDMA, η οποία έχει ταξινομηθεί από το IARC ως «πιθανώς καρκινογόνο για τον άνθρωπο» (καρκινογόνο κατηγορίας 2Α), σχεδόν σε όλες τις ελεγχθείσες παρτίδες δραστικών ουσιών και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη βρίσκονταν πάνω από τα αποδεκτά επίπεδα βάσει των τρεχουσών αρχών που καθορίζονται στην οδηγία M7 (R1) του ICH.
- Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να αξιολογήσει τις πιθανές βασικές αιτίες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην παρουσία NDMA στη δραστική ουσία και το φαρμακευτικό προϊόν ρανιτιδίνης. Η CHMP έλαβε, επίσης, υπόψη την αιτιολόγηση που υπέβαλε ένας ΚΑΚ (S.A.L.F) ως βάση για το αίτημά του επανεξέτασης της γνώμης της CHMP.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η NDMA δεν βρίσκεται στα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη μόνο ως πρόσμειξη που ενδέχεται να σχηματιστεί κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής, αλλά και λόγω της αποσύνθεσης της ρανιτιδίνης ως δραστικής ουσίας. Η αποσύνθεση της ρανιτιδίνης σε δραστικές ουσίες και φαρμακευτικά προϊόντα επί του παρόντος δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς.
- Επιπλέον, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ενδογενούς σχηματισμού NDMA μετά τη χορήγηση ρανιτιδίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό το στάδιο και ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.
- Παρά το γεγονός ότι τα επιδημιολογικά δεδομένα ή τα δεδομένα κλινικών δοκιμών δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο στον άνθρωπο κατόπιν χρήσης ρανιτιδίνης, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, καθώς τα δεδομένα που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα ενδέχεται να μην είναι δυνατό να εντοπίσουν τον εν λόγω κίνδυνο.
- Ο βαθμός σχηματισμού της NDMA ιδιαίτερα εξαιτίας της αποσύνθεσης της δραστικής ουσίας και του δυνητικού ενδογενούς σχηματισμού εγείρει σοβαρές ανησυχίες που σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη. Δεδομένων των εν λόγω αβεβαιοτήτων σχετικά με την παρουσία της NDMA στο φαρμακευτικό προϊόν, του κινδύνου σχηματισμού *in vivo* καθώς και της έκτασής του, η CHMP δεν προσδιόρισε μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου τα οποία θα μπορούσαν να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο σε ένα

αποδεκτό επίπεδο σε αυτό το στάδιο, πέρα από την αποφυγή της χρήσης του. Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την παρουσία NDMA στα προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη υπερτερούν των οφελών. Επιπλέον, εξαιτίας των παραπάνω ανησυχιών, η CHMP δεν υποστήριξε τη χρήση της προσέγγισης LTL για τον καθορισμό των μελλοντικών ορίων της NDMA για τη ρανιτιδίνη.

- Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι για τα παρεντερικά σκευάσματα εφάπαξ χρήσης, θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογο ότι ο κίνδυνος δυνητικού ενδογενούς σχηματισμού NDMA στους νεφρούς είναι μικρότερος λόγω της χαμηλότερης έκθεσης που οφείλεται στη χορήγηση εφάπαξ δόσης.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Η CHMP, εκτιμά, συνεπώς, ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη δεν είναι ευνοϊκή.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP συνιστά την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Για να αρθεί η αναστολή της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη, ο(οι) κάτοχος(-οι) άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει(-ουν) τα εξής:

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη για εφάπαξ χρήση:

1. Προκειμένου να τεκμηριώσει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάσει τη σημασία του ενδογενούς σχηματισμού NDMA με βάση, για παράδειγμα, δεδομένα σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA στον άνθρωπο από τη ρανιτιδίνη, πρόσθετα πειραματικά δεδομένα (in vitro/in vivo) ή πληροφορίες από τη βιβλιογραφία.
2. Θα πρέπει να καθοριστεί ένα όριο για την NDMA στις προδιαγραφές απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτό το όριο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα όρια NDMA που τυχόν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Το όριο στο τέλος της διάρκειας ζωής θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σε συμμόρφωση με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη της NDMA τα 96 ng/ημέρα.
3. Η συμμόρφωση με το όριο για την NDMA έως το τέλος της διάρκειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποδειχθεί μέσω κατάλληλων δεδομένων από παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος.
4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει μια στρατηγική ελέγχου όσον αφορά τις N-νιτροζαμίνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Για όλα τα υπόλοιπα προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη

1. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ποσοτικά δεδομένα σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA στους ανθρώπους από τη ρανιτιδίνη και να αποδείξει ότι τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος.
2. Θα πρέπει να καθοριστεί ένα όριο για την NDMA στις προδιαγραφές απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτό το όριο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα όρια NDMA που τυχόν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Το όριο στο τέλος της διάρκειας ζωής θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σε συμμόρφωση με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη της NDMA τα 96 ng/ημέρα.

3. Η συμμόρφωση με το όριο για την NDMA έως το τέλος της διάρκειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποδειχθεί μέσω κατάλληλων δεδομένων από παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος.
4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει μια στρατηγική ελέγχου όσον αφορά τις N-νιτροζαμίνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.