



## PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa,

2021 -02- 02

Nr UR/DZL/ZRD/0010 /21

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Teléská 1  
140 00 Praha 4  
Czechy

### DECYZJA

Na podstawie art. 7 ust. 2, art. 33 ust. 1a w zw. z art. 33 ust. 1 pkt 2 oraz na podstawie art. 33 ust. 1b ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944 ze zm.), w zw. z art. 1 i 4 decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej z dnia 24 listopada 2020 r. nr C(2020) 8429 dotyczącej, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „ranitydyna”

**zawiesza się ważność pozwolenia nr 10719 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego:**

**Ranisan 75 mg**

*Ranitidinum*

tabletki powlekane, 75 mg

**do czasu spełnienia przez podmiot odpowiedzialny warunków zniesienia zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, określonych w załączniku III do ww. decyzji Komisji Europejskiej:**

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

#### **4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.**

### **UZASADNIENIE**

W dniu 12 września 2019 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę arbitrażową na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67, ze zm., dalej: dyrektywa 2001/83/WE) w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających ranitydynę. Uzasadnieniem wszczęcia procedury były wyniki badań przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne, wytwórców substancji czynnej (API) oraz krajowe laboratoria kontroli produktów leczniczych (OMCL), z których wynikało, że N-nitrozodimetyloamina (NDMA), klasyfikowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) jako substancja prawdopodobnie rakotwórcza dla ludzi (klasa 2A), znajdowała się prawie we wszystkich badanych seriach substancji czynnej (ranitydyny) i produktów leczniczych w ilościach przekraczających stężenie dopuszczalne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ICH M7(R1).

Zgodnie z art. 31 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE państwa członkowskie, Komisja, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególnych przypadkach dotyczących interesów Unii, przekazują sprawę komitetowi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 32, 33 i 34 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia lub unieważnienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wszelkich innych zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, które wydają się niezbędne. Państwa Członkowskie oraz wnioskodawca lub posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedkładają komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających ranitydynę Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, dalej: CHMP) uznał, że na obecnym etapie nie jest możliwa odpowiednia ocena występowania NDMA w produktach, a unikanie stosowania produktów zawierających ranitydynę do momentu wyjaśnienia powyższych wątpliwości jest jedynym akceptowalnym działaniem mającym na celu zminimalizowanie ryzyka. NDMA może występować w produktach leczniczych zawierających ranitydynę nie tylko jako zanieczyszczenie powstające w procesie wytwarzania, lecz także na skutek rozpadu samej substancji czynnej. Rozpad ranitydyny w substancji czynnej i produkcie leczniczym obecnie nie jest dostatecznie scharakteryzowany. Obecnie nie można również wykluczyć ryzyka endogennego powstawania NDMA po podaniu pacjentom ranitydyny i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Chociaż dane epidemiologiczne czy dane z badań klinicznych nie wskazują na wyższe ryzyko nowotworu u ludzi po zastosowaniu ranitydyny, to nie można wykluczyć takiego ryzyka, ponieważ obecnie dostępne dane mogą nie pozwolić na jego wykrycie. W związku z powyższym CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę jest negatywny. W konsekwencji, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zalecił zawieszenie ważności wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ranitydynę.



W dniu 24 listopada 2020 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą nr C(2020) 8429 (dalej: decyzja Komisji) dotyczącą, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „ranitydyna”. Decyzja została wydana na podstawie wniosków z oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP w ramach procedury przewidzianej w art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Zgodnie z art. 1 decyzji Komisji państwa członkowskie, których to dotyczy, zawieszają krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I, na podstawie zawartych w załączniku II wniosków naukowych. Warunki uchylenia zawieszenia są określone w załączniku III.

Decyzja Komisji jest aktem prawa europejskiego wiążącym dla państw członkowskich. Na podstawie art. 288 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej (Dz. Urz. UE C 202 z 7.6.2016) decyzja wiąże w całości. Decyzja, która wskazuje adresatów, wiąże tylko tych adresatów. Zgodnie z art. 4 decyzji Komisji decyzja skierowana jest do państw członkowskich.

Zgodnie z art. 2 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. z 2020 r. poz. 836) organem właściwym w sprawach związanych z dopuszczaniem do obrotu produktów leczniczych jest Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: Prezes Urzędu). Na podstawie art. 33 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (dalej: ustawy Prawo Farmaceutyczne) Prezes Urzędu cofa pozwolenie w razie stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego. W oparciu o art. 33 ust. 1a ww. ustawy, w przypadku gdy naruszenie przepisu art. 33 ust. 1 pkt 2 nie wiąże się z bezpośrednim zagrożeniem dla zdrowia publicznego, Prezes Urzędu może wydać decyzję o zawieszeniu ważności pozwolenia. Zgodnie z art. 7 ust. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne zawieszenie ważności pozwolenia następuje w drodze decyzji Prezesa Urzędu.

Produkt leczniczy Ranisan 75 mg zawiera substancję czynną „ranitydyna” i został wymieniony w załączniku I do decyzji Komisji. W związku z powyższym Prezes Urzędu zawiesza ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nr 10719 produktu leczniczego Ranisan 75 mg ze względu na ryzyko stosowania produktu niewspółmierne do efektu terapeutycznego.

W celu zniesienia zawieszenia ważności pozwolenia, zgodnie z załącznikiem III do decyzji Komisji, podmiot odpowiedzialny powinien spełnić następujące warunki:

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



4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

Pismem z dnia 16 grudnia 2020 r. nr DZL-ZLN.460.18.2020.1.KŻ, zgodnie z art. 61 § 4 i art. 10 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2020 r. poz. 256 ze zm., dalej: K.p.a.), Prezes Urzędu zawiadomił podmiot odpowiedzialny o wszczęciu z urzędu postępowania w przedmiocie zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ww. produktu leczniczego oraz o przysługującym stronie prawie do wypowiedzenia się co do zebranych dowodów i materiałów przed wydaniem decyzji w niniejszej sprawie. Strona nie odniosła się do zawiadomienia we wskazanym terminie.

Zgodnie z art. 33 ust. 1d ustawy Prawo farmaceutyczne podmiot odpowiedzialny, w stosunku do którego Prezes Urzędu wydał decyzję o zawieszeniu ważności pozwolenia, nie może wprowadzać do obrotu produktu leczniczego objętego tym pozwoleniem.

Mając powyższe na uwadze orzeka się jak na wstępie.

#### Pouczenie:

Od niniejszej decyzji, na podstawie art. 127 § 3 i art. 129 § 2 K.p.a., stronie służy prawo do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w terminie 14 dni od dnia doręczenia decyzji.

Jeżeli strona nie chce skorzystać z prawa do zwrócenia się z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy, na podstawie art. 52 § 3 w zw. art. 53 § 1 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2019 r. poz. 2325 ze zm., dalej: p.p.s.a.) strona może wnieść skargę na decyzję do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie w terminie 30 dni od dnia doręczenia decyzji. Skargę, na podstawie art. 54 § 1 p.p.s.a., wnosi się za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wpis od skargi wynosi 200 złotych. Na podstawie art. 243 § 1 w zw. z art. 244 § 1 p.p.s.a. strona może złożyć wniosek do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego o przyznanie prawa pomocy w zakresie zwolnienia od kosztów sądowych oraz ustanowienia adwokata lub radcy prawnego.

Na podstawie art. 127a § 1 i 2 w zw. z art. 127 § 3 K.p.a. w trakcie biegu terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy strona może zrzec się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy. Z dniem doręczenia organowi administracji publicznej oświadczenia o zrzeczeniu się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy, decyzja staje się ostateczna i prawomocna.



z up. Prezesa  
WICEPREZES  
ds. Produktów Leczniczych  
  
Marcin Kołakowski

Otrzymują:

1. Strona
2. a/a