

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Juulis 2019 viitasid USA eralabori leiud sellele, et ranitidiini laguproduktina võib tekkida NDMA. Augustis 2019 näitasid ametlike ravimikontrolli laborite tehtud ELis turustatavate ranitidiini toimeainepartiide ja valmisravimite juhuvalimi alusel testimise esialgsed tulemused NDMA taset vahemikus, mis tekitab vastavalt ICH-M7 põhimõtetele küsimusi. Peale selle tehti *in vitro* uuringud eri pH-ga ranitidiinilahustega koos nitritiga või ilma, et hinnata, kas *in vivo* tingimustega sarnased pH-tingimused põhjustavad NDMA teket. Ehkki kasutatud nitrititasemed olid palju kõrgemad inimese maos tavapäraselt olevatest, näivad tulemused osutavat, et NDMA võib ranitidiinist tekkida happelise pH tingimustes nitriti juuresolekul. Esildismenetluse alguses kättesaadavate analüütiliste tulemuste põhjal selgus, et NDMA võib tekkida ranitidiinist ka teatud analüütiliste protseduuride ajal, eelkõige kõrge temperatuuri kasutamisel.

Üldiselt peeti võimalikuks, et NDMA võib tekkida teatud tingimustel, kui ranitidiinist vabanenud DMA puutub kokku nitritiallikaga (nt naatriumnitritiga).

Euroopa Komisjon pidas vajalikuks hinnata nende leidude asjakohasust, võimalikke algpõhjusi ja mõju ranitidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele.

Eelnevat arvesse võttes algatas Euroopa Komisjon 12. septembril 2019 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse, et hinnata nende leidude asjakohasust, võimalikke algpõhjusi ja mõju ranitidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning võtta vajaduse korral edasisi meetmeid.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

NDMA on tugev mutageenne kantserogeen paljudele loomaliikidele ning loomkatsete põhjal klassifitseerib Rahvusvaheline Vähiuurimiskeskus (IARC) NDMA „tõenäoliselt inimestele kantserogeenseks“. Vaatamata asjaolule, et NDMA mõju inimtervisele ekstrapoleeritakse praegu ainult loomkatsete põhjal, on mõistlik eeldada, et loomadel täheldatud mõju võib avalduda ka inimestel.

Peaaegu kõik ranitidiini toimeaine- ja ravimipartiid, mida on testitud NDMA suhtes, sisaldavad NDMA-d üle 0,16 ppm, mis põhineb aktsepteeritaval päevadoosil 96 ng ööpäevas elu jooksul ja ranitidiini maksimaalsel ööpäevasel annusel 600 mg elu jooksul. Endiselt puudub vajalik teave NDMA olemasolu kohta valmisravimis, sealhulgas NDMA tekke kohta laguproduktina ja/või metaboliidina. Lahendamata on potentsiaalsete kantserogeensete nitrosoamiinidega (eelkõige NDMA) aktsepteeritavat päevadoosi ületavas koguses saastumise risk.

Tuginedes kõigi kättesaadavate ohutuse ja efektiivsuse andmete läbivaatamisele ning suulistel selgitustel saadud lisateabele, leiab inimravimite komitee, et NDMA esinemise riski ei saa praeguses etapis piisavalt käsitleda, ning seega on ainus vastuvõetav riski minimeerimise meede vältida ranitidiini sisaldavate ravimite kasutamist seni, kuni on lahendatud eespool nimetatud määramatused. Inimravimite komitee järeldas, et ranitidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, arvestades määramatusi seoses toimeaines ja ravimites sisalduva NDMA esinemise algpõhjustega ning asjaolu, et selles etapis ei saa välistada NDMA endogeense tekke riski pärast ranitidiini manustamist patsientidele.

Vaja on leida vastus neile küsimustele seoses NDMA tekkega laguproduktide ja/või metaboliitidena ning selle endogeense moodustumise võimalikkusega. Seetõttu soovitas inimravimite komitee peatada kõigi ranitidiini sisaldavate ravimite müügiload. Inimravimite komitee märkis, et ranitidiini puhul on olemas alternatiivsed ravivõimalused.

Müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad täidetud olema kõik järgmised tingimused.

- Müügiload hoidjad uurivad võimalikku endogeenset teket ja tõendavad, et see toetab positiivset kasulikkuse ja riski suhet,
- rakendavad müügiload toimikus piisavat piirmäära, et ohjata nitrosoamiinide esinemist ja

- kehtestavad kontrollistrateegia.
- Piirmäär kasutamiseks vabastamisel peab põhinema ranitidiini vaba aluse maksimaalsel ööpäevasel annusel, võttes arvesse manustamisviisi vastavalt juhendile ICH M7(R1), kusjuures NDMA maksimaalne ööpäevane annus on 96 ng ööpäevas. See piirmäär ravimi vabastamisel peab arvestama stabiilsusuuringutes täheldatud NDMA taseme tõusu. Müügiloo hoidjatel tuleb esitada ka ravimite partiide andmed tõendamaks, et toimeaine lagunemist ohjatakse kogu kõlblikkusaja jooksul.

Mutageensete / DNA-reaktiivsete lisandite piirnormide määramise põhimõtted on esitatud juhendis ICH M7(R1). Selle juhendi järgi kuuluvad N-nitrosoamiinid probleemsete ühendite kohorti. ICH M7 põhimõtetele tuginedes määrati eelnevalt NDMA ööpäevane kokkupuude aktsepteeritava päevadoosina 96 ng, mida seostatakse täiendava kasvajariskiga 10-5. Eeldades, et maksimaalne ööpäevane annus on 600 mg elu jooksul (või üle 10 aasta), tähendab see aktsepteeritav päevadoos ranitidiini sisaldavate ravimite sisalduse piirmäära 0,16 ppm.

Aktsepteeritaval päevadoosil põhinev piirmäär oleks toksikoloogiliselt põhjendatud, sest liigne kasvajarisk ei ületaks väärtust 10-5 (ehk 1 : 100 000 patsiendi kohta). Arvestades, et NDMA on laguprodukt, ei ole ranitidiini puhul tõenäoliselt võimalik saavutada väiksemaid piirmäärasid. See erineb sartaanide juhtumist, kus sünteesimeetodite muutmine aitas piisavalt vältida N-nitrosoamiinide teket.

See piirmäär põhineb eluaegsel kokkupuutel. Eluaegselt lühem lähenemisviis, mis oleks suuremat piirväärtust põhjustava korrektsiooniteguriga, ei ole aktsepteeritav, arvestades NDMA riske, ebaselget lagunemisprofiili ja ranitidiini kasulikkust ning võimalikku eluaegset korduvkasutamist või kroonilist kasutamist.

Müügiloo hoidjad peavad kehtestama ka kontrollistrateegia, mis peab hõlmama praegusi ja tulevasi meetmeid mis tahes nitrosoamiinide tekke või nendega saastumise riski vähendamiseks (nt tootmisprotsessi muutmine, asjakohaste spetsifikatsioonide rakendamine ja asjakohaste meetodite väljatöötamine, ruumide ja varustusega seotud meetmed, nt puhastusprotseduurid, keskkonnaseire) ning kontrollima kõiki tulevasi riske mõjutada võivaid muutusi (nt tarnija vahetus, tootjaprotsessi muutmine, pakendi muutmine).

Müügiloo hoidjad peavad kontrollistrateegia osana rakendama kõik vajalikud muudatused, et ohjata N-nitrosoamiinide esinemise riski ja minimeerida nende esinemist, et see oleks nii palju kui võimalik väiksem aktsepteeritaval päevadoosil põhinevast piirväärtusest.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee seisukoha vastuvõtmist ravimite riskihindamise komitee koosolekul 2020. aasta aprillis jäi üks müügiloo hoidjatest (S.A.L.F.) lahkarvamusele inimravimite komitee algse arvamuse suhtes ning taotles taasläbivaatamist. S.A.L.F. on esitanud ka taasläbivaatamise alused. Inimravimite komitee kinnitas, et oli arutanud kõiki andmeid, mida müügiloo hoidjad olid esitanud algses esildismenetluses. Sellele vaatamata ja arvestades müügiloo hoidja esitatud üksikasjalikke põhjendusi, hindas inimravimite komitee kättesaadavaid andmeid taasläbivaatamise menetluses kontekstis uuesti.

Inimravimite komitee järeldused taasläbivaatamise aluste kohta

Kliinilised aspektid

Teaduslikult on usutav, et põhihaigus suurendab mao- ja kõhunäärmevähi riski H2-retseptori antagonistidega ravitud patsientidel. Seepärast on NDMA mõju inimtervisele ekstrapoleeritud loomkatsetest. Loomkatsetes dokumenteeritud DNA kahjustuse mehhanismid on asjakohased ka

inimeste puhul ning on põhjust eeldada, et loomadel täheldatud toimed võivad ilmned ka inimestel pärast kokkupuudet selle nitrosoamiini piisavalt suurte annustega. Lisaks kokkupuutele NDMA-d lisandina sisaldava ranitidiini kaudu, ei saa välistada, et täiendav kokkupuude NDMA-ga võib toimuda NDMA endogeense tekke tõttu ranitidiinist. Neid tuleks käsitleda täiendavate riskiteguritena, mis suurendavad kogu kasvajariski seoses taustkokkupuutega nitrosoamiiniga. Potentsiaalne vähirisk, mis tekib ranitidiini kasutamisega seotud kokkupuutest NDMA-ga, on siiski väike ning tõenäoliselt ei tuvastata seda tavapärastes loomkatsetes ega epidemioloogilistes uuringutes, arvestades vähi avaldumise peiteaega ja asjaolu, et ranitidiini kasutamisega seotud NDMA-ga kokkupuutest tulenev mis tahes potentsiaalne vähirisk on väike, võrreldes vähi tekke taustriskiga elu jooksul. Seetõttu ei saa teoreetilist riski välistada, kuigi epidemioloogiliste ja kliiniliste uuringute andmed ei näidanud inimestel vähiriski suurenemist pärast ranitidiini kasutamist.

Eluaegsest lühem lähenemisviis

Müügiloo hoidja ettepaneku osas kasutada eluaegsest lühemat lähenemisviisi, arvestades ravimi Ranitidina S.A.L.F. kasutuskestust, kinnitas inimravimite komitee uuesti oma seisukohta, et see lähenemisviis on aktsepteeritav üksnes erandlikel asjaoludel N-nitrosoamiiniga kontaminatsioonide korral. Inimravimite komitee ei tuvastanud kõnealusel juhul selliseid erandlikke asjaolusid. Lisaks märgitakse, et NDMA võimaliku endogeense tekke osas ranitidiini kasutamisel esineb määramatusi, mis takistavad eluaegsest lühema lähenemisviisi kasutamist.

Inimravimite komitee eelmise arvamuse kohaselt peetakse ranitidiinis esineva NDMA sisalduse piirangut, mis põhineb maksimaalsel ööpäevasel annusel ja eeldab eluaegset kokkupuudet, teaduslikult põhjendatuks. Kui kasutuskestus on lühem, vähendaks see täiendavalt patsientide tegelikke riske, kuid see ei võimalda kehtestada suuremaid piirväärtusi. Inimravimite komitee märkis samuti, et arvestades NDMA piirmäär 96 ng ööpäevas ja ühekordse üksikannuse 50 mg kasutamist enne Mendelsoni sündroomi ennetusoperatsiooni, oleks NDMA piirmäär üksikannuse manustamisel 1,92 ppm.

NDMA ei esine ranitidiini sisaldavates valmisravimites üksnes lisandina, vaid selle sisaldus näib aja jooksul ka suurenevat toimeaine lagunemise tõttu valmisravimi kõlblikkusaja jooksul. Lisaks ei saa välistada võimalust, et ranitidiini manustamisega kaasneb NDMA endogeenne teke. Ranitidiini sisaldavate ravimite kliinilise ohutuse hinnangut ei saa seetõttu täielikult selgitada ning tuleb teha täiendavaid uuringuid NDMA endogeense tekke kohta.

Eespool esitatud põhjustel leidis inimravimite komitee, et müügiloo hoidja ettepanekut kasutada eluaegsest lühemat lähenemisviisi ei saa eelolevates lõikudes selgitatud põhjustel heaks kiita ning et kõik piirmäärad hetkest, kui on olemas piisavad lagunemise andmed, peavad lähtuma eluaegsest kokkupuutest, st NDMA piirmäärast 96 ng ööpäevas.

Parenteraalse ranitidiini kasutamine üksnes Mendelsoni sündroomi ennetamisel

Müügiloo hoidja tegi ettepaneku kasutada NDMA piirmäär määramisel oma ravimitele alternatiivina eluaegsest lühemat lähenemisviisi, et piirata praegusi ravinäidustusi ainult anesteesia premedikatsiooniga patsientidel, kellel on maohappe aspiratsiooni sündroomi (Mendelsoni sündroomi) tekke risk. Müügiloo hoidja põhjendas, et ühekordse manustamise tõttu ei ole nitrosoamiini sisaldus oluline.

Selles taasläbivaatamise menetluses oli ainus müügiloo hoidja tuvastatud riski minimeerimise meede NDMA-ga kokkupuute vähendamiseks piirata ranitidiini kasutamist ühekordse manustamisega anesteesia premedikatsioonina patsientidel, kellel on maohappe aspiratsiooni sündroomi (Mendelsoni sündroomi) tekke risk. Nagu eespool märgitud, vähendaks esitatud meede kokkupuudet, kuid mitte ravimiga kokku puutunud patsientide riski. Inimravimite komitee ei tuvastanud selle näidustuse puhul ka erandlikke asjaolusid, mis põhjendaksid eluaegsest lühemat lähenemisviisi, samadel eespool käsitletud põhjustel.

Inimravimite komitee leidis, et seoses ranitidiinist NDMA endogeense tekke riski ning toimeaine lagunemisest aja jooksul põhjustatud NDMA tekke riskiga on liiga palju määramatusi. Inimravimite komitee leidis, et need riskid ületavad kasulikkust, ning seetõttu kinnitas inimravimite komitee oma algset seisukohta, et kõigi ranitidiini ravimvormide (sh parenteraalsete) kasulikkuse ja riski suhe on praegu negatiivne.

Inimravimite komitee võttis siiski teadmiseks müügiloo hoidja argumendi, et ranitidiini kasutamise risk võib olla väiksem selle ühekordsel parenteraalsel manustamisel väikses annuses. Selle põhjendus on usutav asjaolu, et väiksema annuse manustamisel (ühekordse annusena) on NDMA potentsiaalne endogeenne teke neerudes tõenäoliselt vähem oluline sellel kliinilisel näidustusel, sest pärast ühekordset manustamist on kokkupuude väiksem. Seega ei saa välistada, et ühekordse kasutamisega kaasnev risk on väga väike või ebaoluline.

Inimravimite komitee nõustus selle elemendi lisamisega kasulikkuse ja riski positiivse suhte tõestamise nõuetesse ning nende ravimite kasulikkuse ja riski positiivse suhte põhjendamiseks esitatavate oodatavate andmete kohandamisega. Seega nõutakse 1. tingimusega ranitidiini sisaldavate ravimite müügiloo peatamise lõpetamiseks ühekordse parenteraalse kasutamise korral müügiloo hoidjalt üksnes NDMA endogeense tekke olulisuse käsitlemist seoses nende ravimitega järgmiselt.

1. Et toetada nende ravimite kasulikkuse ja riski positiivset suhet peab müügiloo hoidja käsitlema endogeense NDMA tekke olulisust, tuginedes näiteks inimestel ranitidiinist NDMA endogeense tekke andmetele, täiendavatele katseandmetele (*in vitro* / *in vivo*) või kirjanduse andmetele.

Muud selle menetluse algetapis nõutud tingimused kehtivad kõigi ravimite puhul ning on järgmised.

2. „Ravimi kasutamiseks vabastamise spetsifikatsioonis tuleb kehtestada NDMA piirmäär. See piirmäär peab arvestama stabiilsusuuringutes täheldatud NDMA taseme tõusu. Piirmäär kõlblikkusaja lõpus peab põhinema ranitidiini vaba aluse maksimaalsel ööpäevasel annusel, võttes arvesse manustamisviisi kooskõlas juhendiga ICH M7(R1), kusjuures NDMA maksimaalne ööpäevane annus on 96 ng ööpäevas.
3. Vastavust NDMA piirmäärale kuni ravimi kõlblikkusaja lõpuni tuleb tõendada ravimipartiidest saadud asjakohaste andmete abil.
4. Müügiloo hoidja peab rakendama ranitidiini sisaldavate ravimite N-nitrosoamiinide kontrollistrateegia.“

Kõigil muudel juhtudel (suukaudsed ravimvormid või muud parenteraalsete ravimvormide kasutusnäidustused) kehtib esildismenetluse algetapis kokkulepitud müügiloo peatamise lõpetamise

1. tingimus:

1. „Müügiloo hoidja peab esitama kvantitatiivsed andmed inimestel ranitidiinist NDMA endogeense tekke kohta ning näitama, kas tulemused toetavad ravimis kasulikkuse ja riski positiivset suhet.“

Kasulikkuse ja riski lõplik suhe

3. juunil 2020 esitas üks müügiloo hoidjatest (S.A.L.F.) inimravimite komitee esialgse arvamuse taasläbivaatamiseks üksikasjalikud põhjendused.

Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidja esitatud põhjendused ja kättesaadavad kliinilised ohutusandmed ning kinnitas oma varasemat seisukohta, et puuduvad tõendid ranitidiinravi ja vähi tekke põhjusliku seose kohta patsientidel ning seetõttu ei ole vaja muuta vastavat seisukohta. Ranitidiini kasutamisega seotud NDMA-ga kokkupuutest tulenev mis tahes potentsiaalne vähirisk on siiski väike ning tõenäoliselt ei tuvastata seda tavapäraste loomkatsete ega epidemioloogiliste uuringutega. Kuigi epidemioloogiliste ja kliiniliste uuringute andmed ei näidanud inimestel vähiriski suurenemist pärast ranitidiini kasutamist, ei saa teoreetilist riski välistada.

Kõigi kättesaadavate andmete põhjal ja pärast taasläbivaatamise aluste hoolikat läbivaatamist kinnitas inimravimite komitee, et eluaegsest lühem lähenemisviis ei ole asjakohane, et põhjendada NDMA suuremat kogust ranitidiini sisaldavates parenteraalsetes ravimvormides.

Müügiloa hoidja ei tuvastanud muid riskide minimeerimise meetmeid peale ravimi kasutamise piiramise ühekordse manustamisega anesteesia premedikatsioonina patsientidel, kellel on maohappe aspiratsiooni sündroomi (Mendelsoni sündroomi) tekke risk. Kuigi lühem kasutuskestus vähendaks täiendavalt patsientide tegelikke riske, ei võimalda see siiski kehtestada suuremaid piirväärtusi.

Seepärast arvestades ranitidiinist NDMA endogeense tekke ja toimeaine lagunemisest aja jooksul põhjustatud NDMA tekke riskide määramatusi, leidis inimravimite komitee, et NDMA esinemisega ranitidiini sisaldavates ravimites seotud riskid ületavad selle kasulikkust. Sellest tulenevalt leiab inimravimite komitee, et kõigi ranitidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Inimravimite komitee pidas usutavaks, et intravenoosete ravimvormide kasutamisel väiksemas annuses (ja ühekordse annusena) manustamise korral on NDMA potentsiaalne endogeenne teke neerudes tõenäoliselt vähem oluline, sest pärast ühekordset manustamist on kokkupuude väiksem. Inimravimite komitee muutis müügilubade peatamise lõpetamise tingimusi, et arvestada seda aspekti nende konkreetsete ravimite puhul.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetluse ranitidiini sisaldavate ravimite kohta.
- Müügiloa hoidjate, toimeaine tootjate, riiklike ravimikontrolli laborite ja rahvusvaheliste pädevate asutuste tehtud analüüsid tõendasid, et NDMA (mille Rahvusvaheline Vähiuurimiskeskus on klassifitseerinud „inimestele tõenäoliselt kantserogeenseks“ (2A klassi kantserogeen)) tase oli peaaegu kõigis analüüsitud ranitidiini sisaldavate toimeaine- ja ravimipartiides üle aktsepteeritava taseme juhendiga ICH M7(R1) kehtestatud praeguste põhimõtete alusel.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, et hinnata võimalikke algpõhjusti, mis võivad põhjustada NDMA esinemist ranitidiini toimeaines ja ravimis. Lisaks kaalutles inimravimite komitee ka ühe müügiloa hoidja (S.A.L.F.) taotluses esitatud põhjendusi inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamiseks.
- Inimravimite komitee järeldas, et NDMA ei esine ranitidiini sisaldavates ravimites üksnes lisandina, mis võib tekkida tootmisprotsessis, vaid ka ranitidiini kui toimeaine lagunemise tõttu. Ranitidiini lagunemine toimeainena ja ravimis on praegu ebapiisavalt kirjeldatud.
- Peale selle järeldas inimravimite komitee, et NDMA endogeense tekke riski pärast ranitidiini manustamist ei saa välistada selles etapis ning seetõttu tuleb teha täiendavaid uuringuid.
- Kuigi epidemioloogiliste või kliiniliste uuringute andmed ei näidanud suurenenud vähiriski inimestel pärast ranitidiini kasutamist, ei saa seda riski välistada, sest praegu kättesaadavad andmed ei pruugi sellist riski tuvastada.
- NDMA tekke ulatus, eelkõige toimeaine lagunemise tõttu, ja võimalik endogeenne moodustumine tekitavad tõsiseid probleeme seoses ranitidiini sisaldavate ravimite ohutusega. Arvestades NDMA ravimites esinemise määramatusi, *in vivo* tekke riski ja ka ulatust, ei tuvastanud inimravimite komitee muid riski minimeerimise meetmeid kui selle kasutamise vältimine, millega saaks selles etapis minimeerida riski aktsepteeritava tasemeni. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et riskid seoses NDMA esinemisega ranitidiini sisaldavates

ravimite on suuremad kui nende kasulikkus. Peale selle ei toetanud inimravimite komitee eespool esitatud probleemide tõttu eluaegsest lühemat lähenemisviisi kasutamist ranitidiini suhtes NDMA piirmäärade kehtestamisel tulevikus.

- Inimravimite komitee leidis, et parenteraalsete ravimvormide korral võib olla usutav, et NDMA potentsiaalne endogeenne teke neerudes on tõenäoliselt vähem oluline, sest pärast ühekordset manustamist on kokkupuude väiksem.

Inimravimite komitee arvamus

Sellest tulenevalt leiab inimravimite komitee, et ranitidiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seepärast soovib inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt peatada ranitidiini sisaldavate ravimite müügiload.

Ranitidiini sisaldavate ravimite müügilubade peatamise lõpetamiseks tuleb müügiloa hoidjatel teha järgmist.

Ranitidiini sisaldavad ühekordse kasutusega ravimid

1. Et toetada nende ravimite kasulikkuse ja riski positiivset suhet peab müügiloa hoidja käsitlema endogeense NDMA tekke olulisust, tuginedes nt inimestel ranitidiinist NDMA endogeense tekke andmetele, täiendavatele katseandmetele (*in vitro* / *in vivo*) või kirjanduse andmetele.
2. Ravimi kasutamiseks vabastamise spetsifikatsioonis tuleb kehtestada NDMA piirmäär. See piirmäär peab arvestama stabiilsusuuringutes täheldatud NDMA taseme tõusu. Piirmäär kõlblikkusaja lõpus peab põhinema ranitidiini vaba aluse maksimaalsel ööpäevasel annusel, võttes arvesse manustamisviisi kooskõlas juhendiga ICH M7(R1), kusjuures NDMA maksimaalne ööpäevane annus on 96 ng ööpäevas.
3. Vastavust NDMA piirmäärale kuni ravimi kõlblikkusaja lõpuni tuleb tõendada ravimipartiidest saadud asjakohaste andmete abil.
4. Müügiloa hoidja peab rakendama ranitidiini sisaldavate ravimite N-nitrosoamiinide kontrollistrateegia.

Kõik muud ranitidiini sisaldavad ravimid

1. Müügiloa hoidja peab esitama kvantitatiivsed andmed inimestel ranitidiinist NDMA endogeense tekke kohta ning näitama, kas tulemused toetavad ravimis kasulikkuse ja riski positiivset suhet.
2. Ravimi kasutamiseks vabastamise spetsifikatsioonis tuleb kehtestada NDMA piirmäär. See piirmäär peab arvestama stabiilsusuuringutes täheldatud NDMA taseme tõusu. Piirmäär kõlblikkusaja lõpus peab põhinema ranitidiini vaba aluse maksimaalsel ööpäevasel annusel, võttes arvesse manustamisviisi kooskõlas juhendiga ICH M7(R1), kusjuures NDMA maksimaalne ööpäevane annus on 96 ng ööpäevas.
3. Vastavust NDMA piirmäärale kuni ravimi kõlblikkusaja lõpuni tuleb tõendada ravimipartiidest saadud asjakohaste andmete abil.
4. Müügiloa hoidja peab rakendama ranitidiini sisaldavate ravimite N-nitrosoamiinide kontrollistrateegia.