

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Heinäkuussa 2019 Yhdysvalloissa sijaitsevassa yksityisessä laboratoriossa havaittiin, että ranitidiinin hajoamistuotteena voi muodostua NDMA:ta. Elokuussa 2019 virallisissa lääkevalvontalaboratorioissa tehtiin satunnaisvalintaan ja testaukseen perustuvia tutkimuksia ranitidiinin lääkeaine-eristä ja EU:ssa saatavilla olevista lopullisista valmisteista. Alustavat tulokset osoittivat, että erissä ja valmisteissa todetut NDMA:n pitoisuudet aiheuttivat huolta ICH-M7-suosituksen nojalla. Lisäksi tehtiin *in vitro* -tutkimuksia ranitidiiniliuoksista, joiden pH-arvo vaihteli, nitriitin kanssa ja ilman sitä, jotta voitiin arvioida, johtavatko *in vivo* -olosuhteiden kaltaiset pH-olosuhteet NDMA:n muodostumiseen. Vaikka tutkimuksissa käytetyt nitriittipitoisuudet olivat paljon suuremmat kuin ihmisen mahassa yleensä oleva pitoisuus, tulokset viittaavat siihen, että ranitidiinista voi muodostua NDMA:ta happaman pH:n ja nitriitin myötävaikutuksella. Lausunnotonmenettelyn alkaessa saatavilla olevien analyysitulosten perusteella kävi ilmi, että NDMA:ta voi muodostua ranitidiinista myös tiettyjen analyysimenetelmien yhteydessä, etenkin jos käytettävä lämpötila on korkea.

Kaiken kaikkiaan pidettiin mahdollisena, että NDMA:ta voi muodostua tietyissä olosuhteissa, kun ranitidiinista vapautuva DMA altistuu nitriitin lähteelle (esimerkiksi natriumnitriitille).

Euroopan komissio katsoi, että on tarpeen arvioida näiden havaintojen merkittävyys sekä selvittää niiden mahdollisia perussyitä ja vaikutusta ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen.

Edellä esitetyn perusteella Euroopan komissio aloitti 12. syyskuuta 2019 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausunnotonmenettelyn, jonka tavoitteena oli arvioida näiden havaintojen merkittävyys, selvittää mahdollisia perussyitä ja niiden vaikutusta ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja määrittää, onko tarpeen ryhtyä muihin toimiin.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

NDMA on monilla eri eläinlajeilla potentti mutageeninen karsinogeeni, ja eläimiä koskevien tietojen perusteella kansainvälinen syöväntutkimuslaitos (IARC) on luokitellut NDMA:n ”todennäköisesti ihmisille syöpää aiheuttavaksi aineeksi”. Vaikka tiedot NDMA:n vaikutuksesta ihmisten terveyteen on ekstrapoloitu tähän mennessä vain eläinkokeista saaduista tiedoista, on syytä olettaa, että eläimillä havaittuja vaikutuksia voi ilmentyä myös ihmisille.

Lähes kaikki vaikuttavan aineen eli ranitidiinin erät ja lääkevalmisteet, jotka on testattu NDMA:n osalta, sisälsivät NDMA:ta yli 0,16 ppm. Tämä arvo perustuu hyväksyttävään vuorokausisaantiin elinaikana, joka on 96 ng/vrk, ja ranitidiinin elinaikaiseen enimmäisvuorokausiannokseen, joka on 600 mg. Tiedot, jotka liittyvät siihen, onko lopullisessa valmisteessa NDMA:ta ja muodostuuko NDMA:ta hajoamistuotteena ja/tai metaboliittina, ovat kuitenkin vielä puutteelliset. Myöskään mahdollisesti karsinogeenisten nitrosamiinien, etenkin NDMA:n, kanssa kontaminoitumisen riskiä, jolloin hyväksyttävä saanti vuorokautta kohti ylittyisi, ei ole voitu selvittää riittävästi.

Kaikkien turvallisuudesta ja tehokkuudesta saatavilla olevien sekä suullisissa selvityksissä saatujen lisätietojen arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, ettei sitä riskiä, että valmisteissa olisi NDMA:ta, voida käsitellä asianmukaisesti tässä vaiheessa. Siksi ainoa hyväksyttävä riskinminimointitoimenpide on välttää ranitidiinia sisältävien valmisteiden käyttöä siihen asti, kunnes nämä epäselvyydet on ratkaistu. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen, koska on epäselvää, miksi vaikuttavassa aineessa ja lääkevalmisteissa muodostuu NDMA:ta ja koska sitä riskiä, että NDMA:ta muodostuu endogeenisesti, kun ranitidiinia annetaan potilaille, ei voida sulkea pois tällä hetkellä.

Kysymyksiin, jotka liittyvät NDMA:n muodostumiseen hajoamistuotteena ja/tai metaboliittina ja endogeenisen muodostumisen mahdollisuuteen, on saatava vastaukset. Näin ollen lääkevalmistekomitea on suositellut, että kaikkien ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat

peruutetaan väliaikaisesti. Lääkevalmistekomitea totesi, että ranitidiinivalmisteiden sijasta saatavilla on muita lääkevaihtoehtoja.

Jotta myyntiluvan peruutus voitaisiin kumota, kaikkien seuraavien ehtojen on täyttyttävä:

- Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tutkittava mahdollista endogeenista muodostumista ja osoitettava, tukeeko se myönteistä hyöty-riskisuhdetta vai ei.
- Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on määritettävä myyntilupa-aineistossa asianmukainen raja-arvo, jolla hallitaan nitrosamiinien pitoisuutta valmisteissa, ja
- otettava käyttöön hallintastrategia.
- Erän vapauttamiseen liittyvän raja-arvon on perustuttava sitoutumattoman ranitidiinin enimmäisvuorokausiannokseen, ja siinä on otettava huomioon antoreitti ICH M7(R1) -suosituksen mukaisesti ja NDMA:n enimmäisvuorokausisaanti, joka on 96 ng/vrk. Tässä erän vapauttamiseen liittyvässä raja-arvossa on otettava huomioon stabiliteettitutkimuksissa havaittu NDMA-pitoisuuden mahdollinen suureneminen. Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava lääkevalmisteista myös erätiedot sen osoittamiseksi, että lääkeaineen hajoaminen on hallittua lääkevalmisteen koko kestoajan.

ICH M7(R1) -suosituksessa esitetään periaatteet, joilla voidaan määrittää mutageenisten / DNA-reaktiivisten epäpuhtauksien raja-arvot. N-nitrosamiinit kuuluvat tässä suosituksessa ”huolta aiheuttavien” yhdisteiden kohorttiin. ICH M7 -suosituksessa esitettyjen periaatteiden mukaan päivittäinen altistuminen 96 ng:lle NDMA:ta määritettiin aiemmin hyväksyttäväksi saanniksi, johon liittyvä lisäriski kasvainten osalta on 10⁻⁵. Jos oletetaan, että elinikäinen (tai yli 10 vuoden pituinen) enimmäispäiväannos on 600 mg, tämä hyväksyttävä saanti johtaa siihen, että ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden osalta raja-arvo on 0,16 ppm.

Hyväksyttävään saantiin pohjautuva raja-arvo olisi toksikologisesti perusteltu, koska lisäriski kasvainten osalta ei ylittäisi arvoa 10⁻⁵ (tai suhdelukua yksi 100 000 potilaasta, 1:100 000). Koska NDMA on hajoamistuote, pienemmät raja-arvot eivät todennäköisesti ole saavutettavissa ranitidiinin tapauksessa. Tämä poikkeaa sartaaneista, joiden yhteydessä N-nitrosamiinien muodostumiseen pystyttiin vaikuttamaan riittävästi synteesimenetelmiä muuttamalla.

Tämä raja-arvo perustuu elinikäiseen altistumiseen. Elinaikaa lyhyempään ajanjaksoon (less-than-lifetime) perustuva lähestymistapa, johon sisältyisi suurempaan raja-arvoon johtava korjauskerroin, ei ole hyväksyttävä NDMA:n riskien, epäselvän hajoamisprofiilin, ranitidiinin hyötyjen ja sen vuoksi, että ranitidiinia saatetaan käyttää elinäkänä toistuvasti tai pitkäaikaisesti.

Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on myös otettava käyttöön hallintastrategia. Sen tulee sisältää nykyiset ja tulevat toimenpiteet, joilla minimoidaan kaikkien nitrosamiinien muodostumisen / niillä kontaminoitumisen riski (näitä toimenpiteitä ovat esimerkiksi valmistusprosessin muutos, asianmukaisten määritysten käyttöönotto ja asianmukaisten menetelmien kehittäminen sekä valmistustiloihin ja -laitteisiin kohdistuvat toimenpiteet, kuten siivousmenetelmät ja ympäristövalvonta) ja hallitaan kaikkia tulevia muutoksia, jotka voivat vaikuttaa tähän riskiin (esimerkiksi toimittajan vaihdos, valmistajan prosessin muutokset, pakkauksen muutokset).

Tämän hallintastrategian osana myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on tehtävä kaikki tarvittavat muutokset, joilla hallitaan sitä riskiä, että valmisteissa on N-nitrosamiineja, ja minimoidaan niiden pitoisuus siten, että se on alle hyväksyttävän saannin raja-arvon.

Uudelleenarviointimenettely

Kun lääkevalmistekomitean lausunto oli hyväksytty PRAC:n kokouksessa huhtikuussa 2020, yksi myyntiluvan haltija (S.A.L.F.) ilmoitti, että se on eri mieltä lääkevalmistekomitean alkuperäisestä

lausunnosta, ja pyysi uudelleenarviointia. S.A.L.F. on toimittanut myös uudelleenarviointipyyntöjen perusteet. Lääkevalmistekomitea vahvisti, että se oli ottanut huomioon kaikki myyntiluvan haltijoiden alkuperäisen menettelyn yhteydessä toimittamat tiedot. Tästä huolimatta ja myyntiluvan haltijoiden antamien yksityiskohtaisten perustelujen nojalla lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot uudelleen uudelleenarviointimenettelyssä.

Lääkevalmistekomitean päätelmät uudelleenarvioinnin perusteella

Kliiniset tiedot

On tieteellisesti uskottavaa, että perussairaus kasvattaa maha- ja haimasyöpien riskiä potilailla, joita hoidetaan H2-antagonisteilla. NDMA:n vaikutus ihmisten terveyteen on ekstrapoloitu eläinkokeista. DNA-vaurioita aiheuttavilla mekanismeilla, jotka on dokumentoitu eläinkokeiden perusteella, on merkitystä myös ihmisille. Voidaan olettaa, että eläimillä havaittuja vaikutuksia voi ilmentyä myös ihmisille, kun ihminen altistuu riittävän suurelle pitoisuudelle tätä nitrosamiinia. NDMA:ta epäpuhtautena sisältävälle ranitidiinille altistumisen lisäksi ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että NDMA:lle altistuminen voi lisääntyä myös ranitidiinista endogeenisesti muodostuvan NDMA:n vuoksi. Näitä seikkoja on pidettävä lisäriskitekijöinä, jotka suurentavat nitrosamiiniin liittyvästä taustaltistuksesta johtuvaa kasvainriskiä kokonaisuudessaan. Mahdollinen syöpäriski, joka johtuu NDMA:lle altistumisesta ranitidiinin käytön vuoksi, on kuitenkin pieni, eikä sitä todennäköisesti edes havaita tavanomaisissa eläinkokeissa tai epidemiologisissa tutkimuksissa, kun otetaan huomioon syövän kehittymisen viive ja se, että mahdollinen syöpäriski, joka johtuu NDMA:lle altistumisesta ranitidiinin käytön vuoksi, on pieni verrattuna syövän taustariskiin ihmisen elinaikana. Vaikka epidemiologisten tai kliinisten tutkimuksen tulokset eivät viitanneet siihen, että ihmisillä olisi tavallista suurempi riski saada syöpä ranitidiinin käytön jälkeen, teoreettista riskiä ei silti voida sulkea pois.

Elinaikaa lyhyempään jaksoon perustuva lähestymistapa

Myyntiluvan haltija ehdotti, että Ranitidina S.A.L.F. -lääkevalmisteen käytön kestoa arvioitaisiin elinaikaa lyhyempään jaksoon perustuvaa lähestymistapaa soveltaen. Tämän ehdotuksen osalta lääkevalmistekomitea vahvisti aiemman kantansa, jonka mukaan tämä lähestymistapa voidaan hyväksyä N-nitrosamiinikontaminaatioiden yhteydessä vain poikkeusolosuhteissa. Lääkevalmistekomitea ei kuitenkaan määrittänyt poikkeusolosuhteita tässä tapauksessa. Lisäksi on todettava, että ranitidiinin saantiin perustuvaan NDMA:n mahdolliseen endogeeniseen muodostumiseen liittyy epäselvyyksiä, jotka estävät elinaikaa lyhyempään jaksoon perustuvan lähestymistavan käytön.

Lääkevalmistekomitean edellisen lausunnon mukaisesti ranitidiinin saantiin liittyvän NDMA:n raja-arvoa, joka perustuu päivittäiseen enimmäisannokseen ja oletukseen elinikäisestä altistumisesta, pidetään tieteellisesti perusteltuna. Sillä, että käyttö kestäisi lyhyemmän aikaa, voitaisiin lieventää potilaisiin kohdistuvia todellisia riskejä vielä lisää, mutta suurempia raja-arvoja ei voitaisi määrittää. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että kerta-annoksen antamisen osalta NDMA:n raja-arvo olisi 1,92 ppm sillä perusteella, että NDMA:n saannin raja-arvo on 96 ng vuorokaudessa ja ennen leikkausta Mendelsonin oireyhtymän ehkäisemiseksi yhden kerran annettava kerta-annos olisi 50 mg.

Sen lisäksi, että NDMA:ta on lopullisissa ranitidiinivalmisteissa epäpuhtautena, sen pitoisuus vaikuttaa lisääntyvän ajan myötä, mikä johtuu vaikuttavan aineen hajoamisesta lopullisen valmisteen kestoajan kuluessa. Sitä mahdollisuutta, että NDMA:n endogeeninen muodostuminen liittyy ranitidiinin antoon, ei myöskään voida sulkea pois. Näin ollen ranitidiinivalmisteiden kliinisen turvallisuuden arvioinnista ei saada tarpeeksi selventäviä tietoja, ja siksi on tehtävä tutkimuksia, jossa jatketaan NDMA:n endogeenisen muodostumisen selvittämistä.

Edellisissä kappaleissa esitetyistä syistä lääkevalmistekomitea katsoi, ettei myyntiluvan haltijan ehdotusta elinaikaa lyhyempään jaksoon perustuvan lähestymistavan käyttämisestä voida hyväksyä ja

että kaikki raja-arvot – kunhan hajoamisesta on saatavana riittävästi tietoa – on määritettävä elinikäistä altistumista koskevan raja-arvon (96 ng NDMA:ta / vrk) perusteella.

Parenteraalisesti annettavan ranitidiinin käyttö ainoastaan Mendelsonin oireyhtymän ehkäisyssä

Vaihtoehdoksi sille, että myyntiluvan haltijan valmisteiden NDMA-raja-arvo määritettäisiin elinaikaa lyhyemmän jakson perusteella, myyntiluvan haltija ehdotti, että nykyisiä käyttöaiheita rajattaisiin siten, että käyttöaiheena olisi vain esilääkitys anestesian yhteydessä potilaille, joilla on riski happeaspiraatio-oireyhtymän (Mendelsonin oireyhtymän) kehittymisestä. Myyntiluvan haltija totesi, että koska on kyse valmisteen antamisesta vain yhden kerran, nitrosamiinipitoisuudella ei ole merkitystä.

Tässä uudelleenarviointimenettelyssä ainoa riskinpientämistoimenpide, jonka myyntiluvan haltija oli määrittänyt NDMA:lle altistumisen vähentämiseksi, oli rajoittaa ranitidiinin käyttö yhteen kertaan anestesian yhteydessä annettavana esilääkityksenä niille potilaille, joilla on riski happeaspiraatio-oireyhtymän (Mendelsonin oireyhtymän) kehittymisestä. Kuten edellä on todettu, ehdotetulla toimenpiteellä voitaisiin vähentää altistumista mutta ei pienentää altistuneiden potilaiden riskiä. Lääkevalmistekomitea ei myöskään voinut määrittää tälle käyttöaiheelle sellaisia poikkeuksellisia perusteita, joilla voitaisiin perustella elinaikaa lyhyemmän jakson käyttö, samoista syistä, joita on käsitelty edellä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että riskiin, joka kohdistuu NDMA:n endogeeniseen muodostumiseen ranitidiinista ja NDMA:n muodostumiseen johtavaan vaikuttavan aineen hajoamiseen ajan myötä, liittyy liian paljon epäselvyyttä. Lääkevalmistekomitea totesi, että nämä riskit ylittävät hyödyt, joten komitea vahvisti alkuperäisen kantansa, jonka mukaan kaikkien (myös parenteraalisten) ranitidiinivalmisteiden hyöty-riskisuhde on tällä hetkellä kielteinen.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin hyväksyi myyntiluvan haltijan näkemyksen, että kun ranitidiinia annetaan pieni kerta-annos parenteraalisesti, riski saattaa olla pienempi kuin muulloin. Tämä perustuu siihen, että kun annetaan pieni annos (ja vain yhden kerran), on todennäköistä, että nimenomaan tässä kliinisessä tilanteessa NDMA:n mahdollisella endogeenisellä muodostumisella munuaisissa ei ole niin suurta merkitystä, koska altistuminen on joka tapauksessa vähäistä yhden kerran annettavan kerta-annoksen yhteydessä. Sitä, että yhteen käyttökertaan liittyvä mahdollinen riski on hyvin pieni tai merkityksetön, ei siis voida sulkea pois.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä seikka voidaan sisällyttää suotuisan hyöty-riskisuhteen määrittämistä koskeviin vaatimuksiin ja että tietoja, jotka on määrää toimittaa, mukautetaan siten, että näiden valmisteiden suotuisa hyöty-riskisuhde voidaan perustella. Näin ollen niiden ranitidiinia sisältävien valmisteiden, joita annetaan yhden kerran parenteraalisesti, myyntiluvan peruuttamisen kumoamisen ensimmäinen ehto on se, että myyntiluvan haltijan on selvitettävä NDMA:n endogeenisen muodostumisen merkitystä näille valmisteille seuraavasti:

1. Näiden valmisteiden suotuisan hyöty-riskisuhteen tukemiseksi myyntiluvan haltijan on selvitettävä NDMA:n endogeenisen muodostumisen merkitystä esimerkiksi aineistolla, joka koskee ranitidiinin käyttöön liittyvän NDMA:n endogeenista muodostumista ihmisissä, kokeellisella lisäaineistolla (*in vitro* / *in vivo*) tai kirjallisuuteen perustuvilla tiedoilla.

Muut ehdot, jotka on asetettu tämän menettelyn aiemmassa vaiheessa, pysyvät voimassa kaikkien valmisteiden osalta:

2. "Lääkevalmisteen erän vapauttamista koskeviin tietoihin on merkittävä NDMA:ta koskeva raja-arvo. Tässä raja-arvossa on otettava huomioon kaikki stabiliteettitutkimuksissa havaittu NDMA-pitoisuuden suurentuminen. Kestoajan päättymiseen liittyvän raja-arvon on perustuttava

sitoutumattoman ranitidiinin enimmäisvuorokausiannokseen, ja siinä on otettava huomioon antoreitti ICH M7(R1) -suosituksen mukaisesti sekä NDMA:n enimmäisvuorokausisaanti, joka on 96 ng/vrk.

3. Se, että NDMA:n raja-arvoa koskeva vaatimus täyttyy lääkevalmisteen kestoajan päättymiseen asti, on osoitettava asianmukaisin tiedoin lääkevalmisteen eristä.
4. Myyntiluvan haltijan on laadittava N-nitrosamiineja koskeva hallintastrategia ranitidiinia sisältäville lääkevalmisteille.”

Kaikissa muissa tapauksissa (suun kautta otettavat valmisteet tai muut parenteraalisten valmisteiden käyttöaiheet), on sovellettava myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ensimmäistä ehtoa, joka on määritetty menettelyn aiemmassa vaiheessa:

1. ”Myyntiluvan haltijan on toimitettava kvantitatiivista tietoa ranitidiiniin liittyvästä NDMA:n endogeenisestä muodostumisesta ihmisillä ja osoitettava, tukevatko tutkimustulokset valmisteen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta vai eivät.”

Lopullinen hyöty-riskisuhde

Yksi myyntiluvan haltija (S.A.L.F.) toimitti 3. kesäkuuta 2020 yksityiskohtaiset perusteet lääkevalmistekomitean alkuperäisen lausunnon uudelleenarviointia varten.

Arvioituaan myyntiluvan haltijan toimittamat perusteet ja saatavilla olevat tiedot kliinisestä turvallisuudesta lääkevalmistekomitea vahvisti aiemman kantansa, jonka mukaan ei ole näyttöä siitä, että potilaiden ranitidiinihoidon ja syövän kehittymisen välillä olisi syy-seuraussuhde, eikä asiaa koskevaa mainintaa tarvitse siksi muuttaa. Mahdollinen syöpäriski, joka johtuu NDMA:lle altistumisesta ranitidiinin käytön yhteydessä, on kuitenkin pieni, eikä sitä todennäköisesti edes havaita tavanomaisissa eläinkokeissa tai epidemiologisissa tutkimuksissa. Vaikka epidemiologisten tai kliinisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet siihen, että ihmisillä olisi tavallista suurempi riski saada syöpä ranitidiinin käytön jälkeen, teoreettista riskiä ei silti voida sulkea pois.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella ja arvioituaan huolellisesti uudelleenarviointipyyntöön perusteet lääkevalmistekomitea vahvisti kantansa, jonka mukaan elinikää lyhyempään jaksoon perustuvalla lähestymistavalla ei voida perustella NDMA:n suurempaa pitoisuutta ranitidiinia sisältävissä parenteraalivalmisteissa.

Myyntiluvan haltija ei määrittänyt muita riskinpientämistoimia kuin käytön rajoittaminen yhteen käyttökertaan anestesian yhteydessä annettavana esilääkityksenä niille potilaille, joilla on riski happeaspiraatio-oireyhtymän (Mendelsonin oireyhtymän) kehittymisestä. Sillä, että käyttö kestäisi lyhyemmän aikaa, voitaisiin lieventää potilaisiin kohdistuvia todellisia riskejä vielä lisää, mutta sen perusteella ei kuitenkaan voitaisi määrittää suurempia raja-arvoja.

Koska riskiin, joka kohdistuu NDMA:n endogeeniseen muodostumiseen ranitidiinin käytön yhteydessä ja NDMA:n muodostumiseen vaikuttavan aineen hajoamisen vuoksi ajan myötä, liittyy epäselvyyksiä, lääkevalmistekomitea katsoi, että riskit, jotka liittyvät siihen, että ranitidiinia sisältävissä valmisteissa on NDMA:ta, ylittävät hyödyt. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että kaikkien ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Lääkevalmistekomitea totesi, että vain yhden kerran laskimoon annettavien valmisteiden osalta on todennäköisesti niin, että kun annetaan pieni annos (ja vain yhden kerran), NDMA:n mahdollisella endogeenisella muodostumisella munuaisissa on vähäisempi merkitys, koska altistuminen on joka tapauksessa vähäistä yhden kerran annettavan annoksen yhteydessä. Lääkevalmistekomitea tarkisti myyntilupien peruutuksen kumoamista koskevia ehtoja siten, että tämä seikka otetaan huomioon näiden nimenomaisten lääkevalmisteiden kohdalla.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea (CHMP) aloitti ranitidiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Myyntiluvan haltijoiden, vaikuttavan aineen valmistajien, virallisten lääkevalvontalaboratorioiden ja kansainvälisten toimivaltaisten viranomaisten tekemät testit osoittivat, että NDMA:ta, jonka IARC on luokitellut "todennäköisesti ihmisille syöpää aiheuttavaksi" (luokan 2A karsinogeeni), löydettiin melkein kaikista testatuista ranitidiinin lääkeaine-eristä ja lääkevalmisteissa sen pitoisuus oli suurempi kuin hyväksyttävä pitoisuus, joka pohjautuu nykyisiin, ICH M7(R1) -suosituksessa vahvistettuihin periaatteisiin.
- Lääkevalmistekomitea tutki kaikki saatavilla olevat tiedot voidakseen arvioida mahdolliset perussyyt, jotka voivat johtaa siihen, että ranitidiini-lääkeaineessa ja lääkevalmisteissa on NDMA:ta. Lisäksi lääkevalmistekomitea arvioi yhden myyntiluvanhaltijan (S.A.L.F.) toimittamat perusteet lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleenarviointia koskevalle pyynnölle.
- Lääkevalmistekomitea totesi, ettei NDMA:ta ole ranitidiinia sisältävissä lääkevalmisteissa pelkästään epäpuhtautena, jota valmistusprosessissa voi muodostua, vaan myös ranitidiinin lääkeaineessa hajoamisen vuoksi. Tällä hetkellä ranitidiinin hajoamista lääkeaineessa ja lääkevalmisteissa ei voida luonnehtia riittävästi.
- Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, ettei ranitidiinin antamisen jälkeistä NDMA:n endogeenisen muodostumisen riskiä voida sulkea pois tässä vaiheessa ja että asiaa on tutkittava tarkemmin.
- Vaikka epidemiologisista tai kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viitanneet siihen, että ranitidiinin käyttöön liittyvä syöpäriski olisi ihmisillä suurentunut, tätä riskiä ei voida sulkea pois, koska sitä ei välttämättä voida havaita tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella.
- Se, paljonko NDMA:ta muodostuu lääkeaineen hajoamisen ja mahdollisen endogeenisen muodostumisen vuoksi, aiheuttaa vakavaa huolta ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta. Koska siihen, paljonko NDMA:ta lääkevalmisteissa voi olla ja mikä on *in vivo* -muodostumisen riski ja laajuus, liittyy epäselvyyksiä, lääkevalmistekomitea ei määrittänyt muita riskinminimointitoimenpiteitä kuin käytön välttäminen, jotta riski voitaisiin minimoida tässä vaiheessa hyväksyttävälle tasolle. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että riskit, jotka liittyvät siihen, että ranitidiinia sisältävissä lääkevalmisteissa voi olla NDMA:ta, ovat suuremmat kuin näiden lääkevalmisteiden hyödyt. Edellä esitettyjen huolenaiheiden perusteella lääkevalmistekomitea ei puoltanut elinaikaa lyhyempään jaksoon perustuvan lähestymistavan käyttöä ranitidiinivalmisteiden NDMA-raja-arvojen määrittämisessä.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että vain yhden kerran annettavien parenteraalivalmisteiden osalta on todennäköisesti niin, että NDMA:n mahdollisella endogeenisella muodostumisella munuaisissa on vähäisempi merkitys, koska altistuminen on joka tapauksessa vähäistä yhden kerran annettavan annoksen yhteydessä.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea katsoo, että ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde ei ole suotuista.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti.

Ranitidiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamisen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on toimitettava seuraavat tiedot:

Ranitidiinia sisältävät lääkevalmisteet, joita annetaan yhden kerran:

1. Näiden valmisteiden suotuisan hyöty-riskisuhteen tukemiseksi myyntiluvan haltijan on selvitettävä NDMA:n endogeenisen muodostumisen merkitystä esimerkiksi aineistolla, joka koskee ranitidiinin käyttöön liittyvän NDMA:n endogeenista muodostumista ihmisissä, kokeellisella lisäaineistolla (in vitro / in vivo) tai kirjallisuuteen perustuvilla tiedoilla.
2. Lääkevalmisteen erän vapauttamista koskeviin tietoihin on merkittävä NDMA:ta koskeva raja-arvo. Tässä raja-arvossa on otettava huomioon kaikki stabiliteettitutkimuksissa havaittu NDMA-pitoisuuden suurentuminen. Kestoajan päättymiseen liittyvän raja-arvon on perustuttava sitoutumattoman ranitidiinin enimmäisvuorokausiannokseen, ja siinä on otettava huomioon antoreitti ICH M7(R1) -suosituksen mukaisesti sekä NDMA:n enimmäisvuorokausisaanti, joka on 96 ng/vrk.
3. Se, että NDMA:n raja-arvoa koskeva vaatimus täyttyy lääkevalmisteen kestoajan päättymiseen asti, on osoitettava asianmukaisin tiedoin lääkevalmisteen eristä.
4. Myyntiluvan haltijan on laadittava N-nitrosamiineja koskeva hallintastrategia ranitidiinia sisältäville lääkevalmisteille.

Kaikki muut ranitidiinia sisältävät valmisteet

1. Myyntiluvan haltijan on toimitettava kvantitatiivista tietoa ranitidiiniin liittyvästä NDMA:n endogeenisesta muodostumisesta ihmisillä ja osoitettava, tukevatko tutkimustulokset valmisteen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta vai eivät.
2. Lääkevalmisteen erän vapauttamista koskeviin tietoihin on merkittävä NDMA:ta koskeva raja-arvo. Tässä raja-arvossa on otettava huomioon kaikki stabiliteettitutkimuksissa havaittu NDMA-pitoisuuden suurentuminen. Kestoajan päättymiseen liittyvän raja-arvon on perustuttava sitoutumattoman ranitidiinin enimmäisvuorokausiannokseen, ja siinä on otettava huomioon antoreitti ICH M7(R1) -suosituksen mukaisesti sekä NDMA:n enimmäisvuorokausisaanti, joka on 96 ng/vrk.
3. Se, että NDMA:n raja-arvoa koskeva vaatimus täyttyy lääkevalmisteen kestoajan päättymiseen asti, on osoitettava asianmukaisin tiedoin lääkevalmisteen eristä.
4. Myyntiluvan haltijan on laadittava N-nitrosamiineja koskeva hallintastrategia ranitidiinia sisältäville lääkevalmisteille.