

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

In juli 2019 bleek uit de bevindingen van een particulier laboratorium in de Verenigde Staten (VS) dat ranitidine NDMA als ontledingsproduct kan genereren. In augustus 2019 wezen voorlopige resultaten van aselechte steekproeven en tests van in de EU beschikbare partijen en geneesmiddelen met ranitidine als werkzaam farmaceutisch bestanddeel, uitgevoerd door officiële laboratoria voor geneesmiddelencontrole (OMCL's), op concentraties NDMA met grenswaarden die op basis van de beginselen van ICH-M7 zorgwekkend zijn. Daarnaast werden in-vitro-onderzoeken uitgevoerd met verschillende pH-oplossingen van ranitidine met en zonder nitriet om te beoordelen of pH-omstandigheden vergelijkbaar met de in-vivo-omstandigheden tot de vorming van NDMA zouden leiden. Hoewel de gebruikte nitrietconcentraties veel hoger waren dan de concentraties die doorgaans in de maag van de mens aanwezig zijn, lijken de resultaten erop te wijzen dat bij een zure pH in de aanwezigheid van nitriet NDMA uit ranitidine kan worden gevormd. Op basis van de analytische resultaten die bij aanvang van de verwijzingsprocedure beschikbaar waren, bleek dat uit ranitidine ook NDMA kan worden gevormd tijdens bepaalde analytische procedures, met name wanneer daarbij sprake is van hoge temperaturen.

Over het geheel genomen werd het mogelijk geacht dat onder bepaalde omstandigheden NDMA wordt gegenereerd wanneer de uit ranitidine vrijgekomen DMA wordt blootgesteld aan een bron van nitriet (bijvoorbeeld natriumnitriet).

De Europese Commissie achtte het noodzakelijk de relevantie van deze bevindingen, de potentiële onderliggende oorzaken en het effect ervan op de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die ranitidine bevatten, te beoordelen.

Gezien het bovenstaande heeft de Europese Commissie op 12 september 2019 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet om de relevantie van deze bevindingen, de potentiële onderliggende oorzaken en het effect ervan op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ranitidine bevatten, te beoordelen en zo nodig verdere maatregelen te nemen.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling**

NDMA is bij een aantal verschillende diersoorten een krachtige mutagene carcinogeen en op basis van gegevens van onderzoek bij dieren wordt NDMA door het Internationaal Agentschap voor Onderzoek naar Kanker (IARC) ingedeeld als "waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens". Ondanks het feit dat het effect van NDMA op de gezondheid van de mens momenteel alleen wordt geëxtrapoleerd uit dierproeven, is het verstandig ervan uit te gaan dat bij dieren waargenomen effecten ook bij mensen kunnen optreden.

Bijna alle partijen ranitidine als werkzaam farmaceutisch bestanddeel en geneesmiddelen die op NDMA zijn getest, bevatten meer dan 0,16 ppm NDMA, uitgaande van een aanvaardbare inname van 96 ng/dag gedurende het hele leven en een maximale dagelijkse dosis ranitidine van 600 mg gedurende het hele leven. Noodzakelijke informatie met betrekking tot de aanwezigheid van NDMA in het eindproduct, met inbegrip van de vorming van NDMA als afbraakproduct en/of metaboliet, ontbreekt nog. Het risico op verontreiniging met potentieel kankerverwekkende nitrosaminen, met name met NDMA, in concentraties hoger dan de aanvaardbare dagelijkse inname, blijft bestaan.

Op basis van de beoordeling van alle beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens en de tijdens de mondelinge toelichtingen ontvangen aanvullende informatie is het CHMP van oordeel dat het risico op de aanwezigheid van NDMA in dit stadium niet op passende wijze kan worden aangepakt en dat de enige aanvaardbare risicobeperkende maatregel daarom bestaat uit het vermijden van het gebruik van geneesmiddelen die ranitidine bevatten tot de hierboven vermelde onzekerheden zijn weggenomen. Het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ranitidine bevatten negatief is, gezien de onzekerheden over de onderliggende oorzaken van de

aanwezigheid van NDMA in de werkzame stof en de geneesmiddelen en gezien het feit dat het risico op endogene vorming van NDMA na toediening van ranitidine aan patiënten in dit stadium niet kan worden uitgesloten.

Deze kwesties met betrekking tot de vorming van NDMA als afbraakproduct en/of metaboliet en het potentieel voor endogene vorming moeten worden opgelost. Het CHMP heeft daarom de aanbeveling gedaan alle vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die ranitidine bevatten, te schorsen. Het CHMP merkte op dat er alternatieven voor de behandeling met ranitidine beschikbaar zijn.

Om de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen op te heffen moet aan de volgende voorwaarden worden voldaan:

- de vergunninghouder(s) moet(en) de potentiële endogene vorming onderzoeken en aantonen dat de resultaten van het onderzoek een positieve baten-risicoverhouding ondersteunen;
- in het dossier van de handelsvergunning moet een passende grenswaarde worden opgenomen om de aanwezigheid van nitrosaminen te beheersen; en
- er moet een controlestrategie worden toegepast;
- de grenswaarde bij vrijgifte moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine als vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig het richtsnoer ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse NDMA-inname van 96 ng/dag. Bij deze grenswaarde bij vrijgifte moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De vergunninghouder(s) moet(en) ook partijgegevens voor de geneesmiddelen overleggen om aan te tonen dat de afbraak van de werkzame stof gedurende de hele houdbaarheidstermijn onder controle is.

In het richtsnoer ICH M7(R1) worden de beginselen voor de bepaling van grenswaarden voor mutagene/DNA-reactieve onzuiverheden uiteengezet. N-nitrosaminen worden in dit richtsnoer ingedeeld in een groep verbindingen in een zogenoemd zorgwekkend cohort ("cohort of concern"). Op basis van de beginselen van ICH M7 werd de aanvaardbare inname (AI) eerder vastgesteld op een dagelijkse blootstelling aan NDMA van 96 ng, een blootstelling die in verband wordt gebracht met een extra risico op tumoren van 10<sup>-5</sup>. Uitgaande van een maximale dagelijkse dosis van 600 mg gedurende het hele leven (of langer dan tien jaar) leidt deze AI tot een grenswaarde van 0,16 ppm voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.

Een op de AI gebaseerde grenswaarde zou toxicologisch gerechtvaardigd zijn, aangezien het extra risico op tumoren niet hoger dan 10<sup>-5</sup> (of 1:100 000 patiënten) zou zijn. Aangezien NDMA een afbraakproduct is, zijn in het geval van ranitidine waarschijnlijk geen lagere grenswaarden haalbaar. Dit is anders dan bij de sartanen, waarbij de vorming van N-nitrosaminen door middel van gewijzigde synthesesmethoden in voldoende mate kan worden omzeild.

Deze grenswaarde is gebaseerd op een blootstelling gedurende het gehele leven. De 'Less-than-Lifetime'-benadering (LTL-benadering) waarbij een correctiefactor wordt gehanteerd die tot een hogere grenswaarde leidt, is niet aanvaardbaar vanwege de risico's van NDMA, het onduidelijke afbraakprofiel, de voordelen van ranitidine en het potentiële herhaalde gebruik gedurende het hele leven of chronisch gebruik.

De vergunninghouder(s) moet(en) ook een controlestrategie toepassen die huidige en toekomstige maatregelen moet omvatten om het risico op de vorming van/verontreiniging met nitrosaminen (bijvoorbeeld wijziging van het productieproces, invoering van passende specificaties en de ontwikkeling van passende methoden, maatregelen op de locatie en met betrekking tot de apparatuur, zoals reinigingsprocedures, milieutoezicht) tot een minimum te beperken en elke toekomstige wijziging

die van invloed kan zijn op dit risico (bijvoorbeeld verandering van leverancier, wijziging van het productieproces, wijziging van de verpakking) te beheersen.

In het kader van de controlestrategie moet(en) de vergunninghouder(s) alle noodzakelijke wijzigingen aanbrengen om het risico op de aanwezigheid van N-nitrosaminen te beheersen en de aanwezigheid ervan zo veel mogelijk te beperken tot onder de grenswaarde op basis van de aanvaardbare inname.

### **Heronderzoeksprocedure**

Nadat het advies van het CHMP tijdens de PRAC-bijeenkomst van april 2020 was aangenomen, heeft één vergunninghouder (S.A.L.F.) te kennen gegeven het niet eens te zijn met het oorspronkelijke CHMP-advies, en volgend op het verzoek tot heronderzoek zijn door S.A.L.F. redenen voor heronderzoek overgelegd. Het CHMP bevestigde dat het alle door de vergunninghouders in het kader van de oorspronkelijke verwijzingsprocedure overgelegde gegevens in aanmerking had genomen. Desondanks, en gezien de gedetailleerde redenen die door de vergunninghouder werden overgelegd, voerde het CHMP een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit in het kader van het heronderzoek.

### **Conclusies van het CHMP over de redenen voor heronderzoek**

#### **Klinische aspecten**

Het is wetenschappelijk aannemelijk dat de onderliggende ziekte het risico op maag- en alveesklierkanker verhoogt bij patiënten die met H2-receptorantagonisten worden behandeld. Het effect van NDMA op de gezondheid van de mens wordt daarom geëxtrapoleerd uit dierproeven. De in dierproeven beschreven mechanismen voor DNA-beschadiging zijn ook relevant voor mensen en het is aannemelijk dat bij dieren waargenomen effecten na blootstelling aan voldoende grote hoeveelheden van deze nitrosamine ook bij mensen kunnen optreden. Naast blootstelling via ranitidine wanneer dit NDMA als onzuiverheid bevat, kan niet worden uitgesloten dat extra blootstelling aan NDMA het gevolg kan zijn van endogene vorming van NDMA uit ranitidine. Deze blootstellingen moeten worden beschouwd als bijkomende risicofactoren naast het totale risico op tumoren in verband met achtergrondblootstelling aan nitrosamine. Het potentiële kankerrisico als gevolg van blootstelling aan NDMA in verband met het gebruik van ranitidine is echter laag en zal waarschijnlijk niet worden gedetecteerd in conventionele dierproeven of epidemiologische onderzoeken, gezien de latentietijd voor het optreden van kanker en het feit dat elk potentieel kankerrisico als gevolg van blootstelling aan NDMA in verband met ranitidine laag is ten opzichte van het achtergrondrisico op kanker gedurende het hele leven. Hoewel epidemiologische of klinische onderzoeksgegevens niet wezen op een verhoogd risico op kanker bij de mens na het gebruik van ranitidine, kan een theoretisch risico daarom niet worden uitgesloten.

#### **Less-than-Lifetime-benadering (LTL-benadering)**

In het licht van het voorstel van de vergunninghouder om, gezien de gebruiksduur voor Ranitidine S.A.L.F., de LTL-benadering te hanteren, bevestigde het CHMP opnieuw zijn standpunt om deze benadering voor verontreinigingen met N-nitrosamine alleen in uitzonderlijke omstandigheden te aanvaarden. Het CHMP stelde in dit geval geen dergelijke uitzonderlijke omstandigheden vast. Er wordt ook opgemerkt dat er onzekerheid bestaat over potentiële endogene vorming van NDMA via de inname van ranitidine, waardoor het gebruik van de LTL-benadering uitgesloten is.

Overeenkomstig het eerdere advies van het CHMP wordt een grenswaarde voor NDMA in ranitidine op basis van de maximale dagelijkse dosis, uitgaande van blootstelling gedurende het hele leven, als wetenschappelijk onderbouwd beschouwd. Wanneer de gebruiksduur korter is, zouden de feitelijke risico's voor de patiënten verder worden verkleind maar zouden er geen hogere grenswaarden kunnen worden vastgesteld. Het CHMP merkte ook op dat voor een enkelvoudige dosering, rekening houdend

met een NDMA-grenswaarde van 96 ng/dag en een enkelvoudige dosis van 50 mg in het kader van eenmalige toediening voorafgaand aan een operatie ter voorkoming van het syndroom van Mendelson, de limiet 1,92 ppm NDMA zou zijn.

NDMA is niet alleen als onzuiverheid aanwezig in geneesmiddelen met ranitidine maar lijkt na verloop van tijd ook toe te nemen als gevolg van de afbraak van de werkzame stof gedurende de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel. Bovendien kan de mogelijkheid dat endogene vorming van NDMA plaatsvindt na toediening van ranitidine, niet worden uitgesloten. De beoordeling van de klinische veiligheid van geneesmiddelen die ranitidine bevatten, biedt derhalve geen volledige duidelijkheid en er dient dus verder onderzoek naar de endogene vorming van NDMA te worden uitgevoerd.

Om de bovengenoemde redenen was het CHMP van oordeel dat het voorstel van de vergunninghouder om de LTL-benadering te hanteren, om de in de bovenstaande alinea's uiteengezette redenen niet kan worden aanvaard en dat grenswaarden – zodra toereikende gegevens over afbraak beschikbaar zijn – gebaseerd moeten worden op levenslange blootstelling, dat wil zeggen 96 ng/dag NDMA.

### **Het gebruik van parenterale ranitidine uitsluitend ter voorkoming van het syndroom van Mendelson**

De vergunninghouder stelde voor om, als alternatief voor het bepalen van een NDMA-grenswaarde voor zijn producten op basis van de LTL-benadering, de huidige therapeutische indicaties te beperken tot premedicatie bij anesthesie voor patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van een zuur-aspiratiesyndroom (syndroom van Mendelson). De vergunninghouder voerde aan dat het nitrosaminegehalte niet relevant is, aangezien het een enkelvoudige toediening betreft.

Tijdens deze heronderzoeksprocedure was de enige door de vergunninghouder vastgestelde risicobeperkende maatregel om de blootstelling aan NDMA te verminderen beperking van het gebruik van ranitidine tot enkelvoudige toediening als premedicatie bij anesthesie aan patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van een zuur-aspiratiesyndroom (syndroom van Mendelson). Zoals hierboven vermeld zou de voorgestelde maatregel de blootstelling verminderen maar niet het risico voor de blootgestelde patiënten. Om dezelfde redenen als die hierboven zijn besproken, stelde het CHMP voor deze indicatie bovendien geen uitzonderlijke omstandigheden vast die de LTL-benadering in deze situatie zouden rechtvaardigen.

Het CHMP was van oordeel dat er te veel onzekerheden zijn over het risico op endogene vorming van NDMA uit ranitidine en afbraak van de werkzame stof in de loop van de tijd die leidt tot NDMA. Het CHMP was van oordeel dat deze risico's groter zijn dan de voordelen en bevestigde daarom zijn oorspronkelijke standpunt dat de baten-risicoverhouding voor alle ranitidine-formuleringen (met inbegrip van parenterale) momenteel negatief is.

Het CHMP erkende echter het argument van de vergunninghouder dat het risico voor het gebruik van ranitidine mogelijk lager is wanneer het parenteraal wordt toegediend als enkelvoudige lage dosis. De rationale hiervoor is dat het aannemelijk zou kunnen zijn dat bij toediening van de lagere dosis (en bij eenmalig gebruik) de potentiële endogene vorming van NDMA in de nieren in deze klinische setting minder relevant is vanwege de lagere blootstelling na enkelvoudige toediening. Het kan daarom niet worden uitgesloten dat het potentiële risico bij eenmalig gebruik zeer klein of verwaarloosbaar is.

Het CHMP stemde ermee om dit element in aanmerking te nemen in de vereisten voor het vaststellen van een positieve baten-risicoverhouding en de gevraagde gegevens die moeten worden ingediend om een positieve baten-risicoverhouding van deze producten te onderbouwen, aan te passen. Daarom wordt de vergunninghouder op grond van de eerste voorwaarde voor opheffing van de schorsing van geneesmiddelen die ranitidine bevatten voor eenmalig parenteraal gebruik, slechts verzocht om de relevantie van endogene vorming van NDMA voor deze geneesmiddelen als volgt te bespreken:

1. om een positieve baten-risicoverhouding van deze producten te ondersteunen dient de vergunninghouder de relevantie van endogene vorming van NDMA te bespreken op basis van bijvoorbeeld gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens, aanvullende experimentele gegevens (in vitro/in vivo) of informatie uit de literatuur.

De andere voorwaarden waar in de eerste fase van deze procedure om wordt verzocht, blijven voor alle geneesmiddelen gehandhaafd:

2. "er moet een grenswaarde voor NDMA worden vastgesteld in de specificatie voor vrijgave van het geneesmiddel. Bij deze grenswaarde moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De grenswaarde aan het einde van de houdbaarheidstermijn moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse inname van 96 ng/dag NDMA;
3. de naleving met betrekking tot de grenswaarde voor NDMA tot het einde van de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel moet worden aangetoond aan de hand van passende gegevens afkomstig van partijen van het geneesmiddel;
4. de vergunninghouder moet een controlestrategie toepassen met betrekking tot N-nitrosaminen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten."

Voor alle andere gevallen (orale formuleringen of andere indicaties voor parenterale formuleringen) dient de eerste voorwaarde voor opheffing van een schorsing zoals overeengekomen in de eerste fase van de verwijzingsprocedure van toepassing te zijn:

1. "de vergunninghouder moet kwantitatieve gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens indienen en aantonen dat de resultaten een positieve baten-risicoverhouding van het product ondersteunen."

### **Uiteindelijke baten-risicoverhouding**

Op 3 juni 2020 diende één vergunninghouder (S.A.L.F.) gedetailleerde redenen in voor heronderzoek van het oorspronkelijke CHMP-advies.

Na bestudering van de redenen van de vergunninghouder en de beschikbare klinische veiligheidsgegevens bevestigde het CHMP zijn eerdere standpunt dat er geen bewijs is voor een causaal verband tussen behandeling met ranitidine en de ontwikkeling van kanker bij patiënten en dat daarom de overeenkomstige vermelding niet hoeft te worden gewijzigd. Het potentiële kankerrisico als gevolg van blootstelling aan NDMA in verband met het gebruik van ranitidine is echter laag en zal waarschijnlijk niet worden gedetecteerd in conventionele dierproeven of epidemiologische onderzoeken. Hoewel epidemiologische of klinische onderzoeksgegevens niet wezen op een verhoogd risico op kanker bij de mens na het gebruik van ranitidine, kan een theoretisch risico niet worden uitgesloten.

Op grond van alle beschikbare gegevens en na zorgvuldige beoordeling van de redenen voor heronderzoek bevestigde het CHMP dat de LTL-benadering niet geschikt is om een grotere hoeveelheid NDMA in parenterale formuleringen die ranitidine bevatten te onderbouwen.

Naast beperking van het gebruik van ranitidine tot enkelvoudige toediening als premedicatie bij anesthesie aan patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van een zuur-aspiratiesyndroom (syndroom van Mendelson) werd door de vergunninghouder geen andere risicobeperkende maatregel vastgesteld. Hoewel een kortere gebruiksduur de feitelijke risico's voor patiënten verder zou verkleinen, kunnen dan echter geen hogere grenswaarden worden vastgesteld.

Daarom was het CHMP, gezien de onzekerheden over het risico op endogene vorming van NDMA uit ranitidine en afbraak van de werkzame stof in de loop van de tijd die leidt tot NDMA, van mening dat de risico's in verband met de aanwezigheid van NDMA in geneesmiddelen die ranitidine bevatten, groter zijn dan de voordelen. Derhalve is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding voor alle geneesmiddelen die ranitidine bevatten negatief is.

Het CHMP was van oordeel dat het voor intraveneuze formuleringen voor eenmalig gebruik aannemelijk zou kunnen zijn dat bij toediening van de lagere dosis (en bij eenmalig gebruik) de potentiële endogene vorming van NDMA in de nieren minder relevant is vanwege de lagere blootstelling na enkelvoudige toediening. Het CHMP herzag de voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen om dit element voor deze specifieke geneesmiddelen in aanmerking te kunnen nemen.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de in artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde procedure gevolgd voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten;
- uit tests die zijn uitgevoerd door houders van vergunningen voor het in de handel brengen, fabrikanten van werkzame farmaceutische bestanddelen, officiële laboratoria voor geneesmiddelencontrole en internationale bevoegde instanties, bleek dat in bijna alle onderzochte partijen van de werkzame stof en de geneesmiddelen die ranitidine bevatten, NDMA, dat door het IARC is ingedeeld als "waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens" (IARC-klasse 2A), is aangetroffen in concentraties die op basis van de huidige beginselen van ICH M7(R1) boven het aanvaardbare niveau uitkwamen;
- het CHMP heeft alle beschikbare gegevens bestudeerd om de potentiële onderliggende oorzaken te beoordelen die kunnen leiden tot de aanwezigheid van NDMA in de werkzame stof en het geneesmiddel ranitidine. Het CHMP heeft ook de redenen in overweging genomen die één vergunninghouder (S.A.L.F.) als basis voor zijn verzoek tot heronderzoek van het CHMP-advies heeft ingediend;
- het CHMP concludeerde dat NDMA in geneesmiddelen die ranitidine bevatten niet alleen aanwezig is als een onzuiverheid die tijdens het productieproces kan ontstaan, maar ook als gevolg van de afbraak van ranitidine als werkzame stof. De afbraak van ranitidine in de werkzame stof en het geneesmiddel is momenteel onvoldoende gekarakteriseerd;
- daarnaast concludeerde het CHMP dat het risico van endogene vorming van NDMA na toediening van ranitidine in dit stadium niet kan worden uitgesloten en dat er verder onderzoek moet worden uitgevoerd;
- hoewel epidemiologische of klinische onderzoeksgegevens niet wezen op een verhoogd risico op kanker bij mensen na het gebruik van ranitidine, kan een risico niet worden uitgesloten, aangezien een dergelijk risico met de momenteel beschikbare gegevens mogelijk niet kan worden opgespoord;
- de mate waarin NDMA wordt gevormd, met name ten gevolge van de afbraak van de werkzame stof en de potentiële endogene vorming, geeft aanleiding tot ernstige bezorgdheid over de veiligheid van geneesmiddelen die ranitidine bevatten. Gezien deze onzekerheden over de aanwezigheid van NDMA in het geneesmiddel, het risico van in-vivovorming alsook de omvang ervan, heeft het CHMP naast het vermijden van het gebruik ervan geen andere risicobeperkende maatregelen vastgesteld om het risico in dit stadium tot een aanvaardbaar niveau te beperken. Daarom was het CHMP van mening dat de risico's in verband met de

aanwezigheid van NDMA in geneesmiddelen die ranitidine bevatten, groter zijn dan de voordelen. Vanwege bovengenoemde bedenkingen ondersteunde het CHMP bovendien niet het gebruik van een less-than-lifetime-benadering (LTL-benadering) voor het vaststellen van toekomstige NDMA-grenswaarden voor ranitidine;

- het CHMP was van oordeel dat het voor parenterale formuleringen voor eenmalig gebruik aannemelijk zou kunnen zijn dat de potentiële endogene vorming van NDMA in de nieren minder relevant is vanwege de lagere blootstelling na enkelvoudige toediening;

### **Het advies van het CHMP**

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die ranitidine bevatten niet gunstig is.

Het CHMP adviseert daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG tot de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.

Voor opheffing van de schorsing van geneesmiddelen die ranitidine bevatten, moet door de vergunninghouder(s) worden voldaan aan de volgende voorwaarden:

#### Voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten voor eenmalig gebruik:

1. om een positieve baten-risicoverhouding van deze producten te ondersteunen dient de vergunninghouder de relevantie van endogene vorming van NDMA te bespreken op basis van bijvoorbeeld gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens, aanvullende experimentele gegevens (in vitro/in vivo) of informatie uit de literatuur;
2. er moet een grenswaarde voor NDMA worden vastgesteld in de specificatie voor vrijgave van het geneesmiddel. Bij deze grenswaarde moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De grenswaarde aan het einde van de houdbaarheidstermijn moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse inname van 96 ng/dag NDMA;
3. de naleving met betrekking tot de grenswaarde voor NDMA tot het einde van de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel moet worden aangetoond aan de hand van passende gegevens afkomstig van partijen van het geneesmiddel;
4. de vergunninghouder moet een controlestrategie toepassen met betrekking tot N-nitrosaminen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.

#### Voor alle andere geneesmiddelen die ranitidine bevatten

1. de vergunninghouder moet kwantitatieve gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens indienen en aantonen dat de resultaten een positieve baten-risicoverhouding van het product ondersteunen;
2. er moet een grenswaarde voor NDMA worden vastgesteld in de specificatie voor vrijgave van het geneesmiddel. Bij deze grenswaarde moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De grenswaarde aan het einde van de houdbaarheidstermijn moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse inname van 96 ng/dag NDMA;
3. de naleving met betrekking tot de grenswaarde voor NDMA tot het einde van de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel moet worden aangetoond aan de hand van passende gegevens afkomstig van partijen van het geneesmiddel;



4. de vergunninghouder moet een controlestrategie toepassen met betrekking tot N-nitrosaminen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.