

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I juli 2019 indikerede resultater fra et privat laboratorium i USA, at ranitidin kan generere NDMA som et nedbrydningsprodukt. I august 2019 viste de foreløbige resultater af en analyse, som officielle lægemiddelkontrol-laboratorier gennemførte af tilfældigt udvalgte batcher af aktivt stof (ranitidin) og færdige produkter, der markedsføres i EU, niveauer af NDMA i et interval, der giver grund til betænkelighed i henhold til principperne i ICH M7. Derudover blev der gennemført *in vitro*-studier med forskellige pH-opløsninger af ranitidin med og uden nitrit for at undersøge, om pH-betingelser, der svarer til *in vivo*-forhold, medfører dannelse af NDMA. Selvom de anvendte nitrit-niveauer var langt højere end dem, der typisk er til stede i den menneskelige mave, synes resultaterne at indikere, at NDMA kan dannes fra ranitidin ved en sur pH-værdi og tilstedeværelse af nitrit. Ud fra de analyseresultater, der forelå ved starten af indbringelsesproceduren, lader det til, at NDMA også kan dannes fra ranitidin under visse analyseprocedurer, især ved brug af høje temperaturer.

Samlet set blev det anset for muligt, at NDMA kan dannes under visse betingelser, når DMA, der er frigivet fra ranitidin, eksponeres for en nitritkilde (f.eks. natriumnitrit).

Europa-Kommissionen skønnede det nødvendigt at undersøge relevansen af disse fund, de mulige kerneårsager og indvirkningen deraf på benefit/risk-forholdet for ranitidinholdige lægemidler.

I lyset af ovenstående iværksatte Europa-Kommissionen den 12. september 2019 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for at undersøge relevansen af disse fund, de mulige kerneårsager og indvirkningen deraf på benefit/risk-forholdet for ranitidinholdige lægemidler og for at gennemføre eventuelle nødvendige tiltag.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

NDMA er et potent mutagent stof, der kan fremkalde kræft i en række forskellige dyrearter, og på basis af data fra dyrestudier er NDMA klassificeret som "sandsynligvis kræftfremkaldende hos mennesker" af Det Internationale Kræftforskningscenter (IARC). På trods af, at NDMA's indvirkning på menneskers sundhed aktuelt kun er ekstrapoleret fra dyrestudier, er det fornuftigt at antage, at de virkninger, der ses hos dyr, også kan forekomme hos mennesker.

Næsten alle batcher af ranitidin (aktivt stof) og lægemiddel, der er testet for NDMA, indeholder NDMA i en mængde over 0,16 ppm, hvilket er baseret på et acceptabelt indtag af 96 ng/dag gennem et helt liv og en maksimal daglig ranitidindosis på 600 mg gennem et helt liv. De nødvendige oplysninger om forekomsten af NDMA i det færdige produkt, herunder dannelsen af NDMA som et nedbrydningsprodukt og/eller metabolit, mangler stadig. Risikoen for kontaminering med potentielt karcinogene nitrosaminer, især NDMA, over det acceptable daglige indtag er ikke elimineret.

Efter gennemgang af alle tilgængelige oplysninger om sikkerhed og virkning samt de yderligere oplysninger, der blev modtaget under de mundtlige høringer, finder CHMP, at risikoen for forekomst af NDMA ikke kan imødegås i tilstrækkelig grad på nuværende tidspunkt, og derfor er den eneste acceptable risikominimeringsforanstaltning at undgå brugen af ranitidinholdige lægemidler, indtil de fornævnte usikkerheder er undersøgt. CHMP vurderer, at benefit/risk-forholdet for ranitidinholdige lægemidler er negativt som følge af usikkerheden om kerneårsagerne til forekomsten af NDMA i det aktive stof og færdige lægemiddel og som følge af, at risikoen for endogen dannelse af NDMA efter administration af ranitidin hos patienter ikke kan udelukkes på nuværende tidspunkt.

Problemstillingerne vedrørende dannelsen af NDMA som nedbrydningsprodukt og/eller metabolit og potentialet for endogen dannelse er nødt til at blive undersøgt. CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelseerne for ranitidinholdige lægemidler, idet udvalget bemærker, at der findes behandlingsalternativer til ranitidin.

For at suspenderingen af markedsføringstilladelsen kan ophæves, skal alle følgende betingelser være opfyldt:

- Indehavere af en markedsføringstilladelse skal undersøge den mulige endogene dannelse og påvise, at undersøgelsen understøtter et positivt benefit/risk-forhold
- De skal indføre en passende grænseværdi til kontrol af forekomst af nitrosaminer i dossieret for markedsføringstilladelsen
- De skal iværksætte en kontrolstrategi.
- Grænseværdien ved frigivelse skal være baseret på den maksimale daglige dosis ranitidin-fri base under hensyn til administrationsvejen i overensstemmelse med ICH M7(R1)-retningslinjerne med et maksimalt dagligt indtag af NDMA på 96 ng/dag. Denne grænseværdi ved frigivelse bør tage højde for eventuelle stigninger i NDMA-niveauet, der observeres under stabilitetsstudier. Indehavere af markedsføringstilladelse skal også fremlægge batchdata for lægemidlerne for at dokumentere, at nedbrydningen af stoffet er kontrolleret gennem hele opbevaringstiden.

ICH M7(R1)-retningslinjerne fastsætter principper for bestemmelse af grænseværdier for mutagene/dna-reaktive urenheder. N-nitrosaminer tilhører en gruppe af problematiske stoffer i denne vejledning. På grundlag af principperne i ICH M7 fastsatte man tidligere en daglig eksponering for NDMA på 96 ng som acceptabelt indtag, hvilket er associeret med en yderligere risiko for tumor på 10^5 . Under antagelse af en maksimal daglig dosis på 600 mg gennem et helt liv (eller mere end 10 år) medfører dette acceptable indtag en grænseværdi på 0,16 ppm for ranitidinholdige lægemidler.

En grænseværdi baseret på det acceptable indtag vil være toksikologisk berettiget, da den yderligere tumorrisiko ikke overstiger 10^5 (eller 1 ud af 100.000 patienter). I betragtning af, at NDMA er et nedbrydningsprodukt, kan en lavere grænseværdi for ranitidin formentlig ikke opnås. Dette er forskelligt fra sartaner, hvor man med en ændring af syntesemetoden i tilstrækkelig grad kan omgå dannelsen af N-nitrosaminer.

Grænseværdien er baseret på en livslang eksponering. En "mindre end livslang"-tilgang, der omfatter en korrektionsfaktor, som medfører en højere grænseværdi, er ikke acceptabel i lyset af risiciene ved NDMA, den uklare nedbrydningsprofil, fordelene ved ranitidin og den mulige gentagne brug gennem livet eller kronisk brug.

Indehavere af markedsføringstilladelse bør også iværksætte en kontrolstrategi, der omfatter nuværende og fremtidige foranstaltninger til at minimere risikoen for dannelse/kontaminering med nitrosaminer (f.eks. ændring af fremstillingsprocessen, indførelse af hensigtsmæssige specifikationer og udvikling af hensigtsmæssige metoder, foranstaltninger på stedet og udstyret, f.eks. rengøringsprocedurer, miljømæssig overvågning) og kontrollere fremtidige ændringer, der kan have betydning for risikoen (f.eks. skift af leverandør, ændring af fremstillingsproces, ændring af indpakning).

Som led i kontrolstrategien bør markedsføringstilladelsesindehaverne indføre enhver nødvendig ændring for at kontrollere risikoen for tilstedeværelse af N-nitrosaminer og reducere forekomsten deraf til under den grænseværdi, der er baseret på det acceptable indtag.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelse af CHMP's udtalelse på PRAC's møde i april 2020 var en af indehaverne af markedsføringstilladelse (S.A.L.F.) uenig i den initiale CHMP-udtalelse, og efter at have anmodet om en revurdering har S.A.L.F. indsendt sin begrundelse for revurderingen. CHMP bekræftede, at udvalget havde behandlet samtlige data, som indehaverne af markedsføringstilladelsen havde indsendt i forbindelse med den initiale indbringelsesprocedure. Ikke desto mindre, og på baggrund af den detaljerede begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, foretog CHMP en fornyet gennemgang af de foreliggende data i forbindelse med revurderingen.

CHMP's konklusioner vedrørende begrundelserne for revurdering

Kliniske aspekter

Det er videnskabeligt plausibelt, at den underliggende sygdom øger risikoen for mave- og bugspytkirtelkræft hos patienter, der behandles med H₂-receptorantagonister. Indvirkningen af NDMA på menneskers sundhed er derfor ekstrapoleret fra dyrestudier. Dna-skadesmekanismer, der er dokumenteret i dyreforsøg, er også relevante hos mennesker, og det er tænkeligt, at virkninger, der ses hos dyr, også kan forekomme hos mennesker efter eksponering for tilstrækkeligt store mængder af dette nitrosamin. Ud over eksponering gennem ranitidin, der indeholder NDMA som urenhed, kan det ikke udelukkes, at yderligere eksponering for NDMA kan skyldes endogen dannelse af NDMA fra ranitidin. Dette bør anses som yderligere risikofaktorer, der øger den samlede tumorrisiko, som er forbundet med baggrundseksponering for nitrosamin. Imidlertid er en eventuel kræftisiko som følge af NDMA-eksponering i forbindelse med brug af ranitidin lav og vil sandsynligvis ikke blive detekteret i konventionelle dyreforsøg eller epidemiologiske studier i betragtning af latensen af kræftdebut og af, at en eventuel kræftisiko som følge af eksponering for NDMA i forbindelse med brug af ranitidin er lav sammenlignet med baggrundsrisikoen for kræft over tid. Selvom epidemiologiske eller kliniske forsøgsdata ikke indikerer et øget risiko for kræft hos mennesker efter brug af ranitidin, kan en teoretisk risiko derfor ikke udelukkes.

Mindre end livslang-tilgang

I lyset af forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at bruge en mindre end livslang-tilgang under hensyn til varigheden af brug af Ranitidina S.A.L.F. bekræftede CHMP sin holdning om, at denne tilgang kun er acceptabel for N-nitrosamin-kontamineringer i ekstraordinære tilfælde. CHMP kunne ikke identificere sådanne ekstraordinære omstændigheder i dette tilfælde. Det bemærkes også, at der er usikkerheder vedrørende den mulige endogene dannelse af NDMA fra indtag af ranitidin, hvilket forhindrer brugen af en "mindre end livslang"-tilgang.

I overensstemmelse med CHMP's tidligere udtalelse anses en grænse for NDMA i ranitidin baseret på det maksimale daglige indtag under antagelse af livslang eksponering at være videnskabeligt robust. I tilfælde, hvor brugen er af kortere varighed, vil dette yderligere minimere risikoen for patienterne, men det vil ikke muliggøre fastsættelse af højere grænseværdier. CHMP bemærkede også, at grænsen ville være 1,92 ppm NDMA for administration af en enkelt dosis (ved en NDMA-grænse på 96 ng/dag og en enkelt dosis på 50 mg anvendt som en enkeltadministration før kirurgi til forebyggelse af postaspirationssyndrom).

NDMA er ikke kun til stede i færdige ranitidin-produkter som en urenhed, men mængden deraf lader også til at stige over tid som følge af nedbrydning af det aktive stof i løbet af det færdige produkts opbevaringstid. Desuden kan muligheden for, at der sker endogen dannelse af NDMA som følge af ranitidin-administration, ikke udelukkes. Den kliniske sikkerhed ved ranitidin-produkter kan derfor ikke belyses fuldt ud, og yderligere undersøgelser af den endogene dannelse af NDMA bør gennemføres.

Af ovennævnte grunde fandt CHMP, at forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om anvendelse af en mindre end livslang tilgang ikke kan accepteres, og at eventuelle grænseværdier (når der foreligger tilstrækkelige data om nedbrydning) bør vejledes af den livslange eksponering, dvs. 96 ng NDMA/dag.

Brug af parenteral ranitidin kun til forebyggelse af postaspirationssyndrom

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog som alternativ til fastsættelse af en NDMA-grænseværdi for virksomhedens produkter baseret på en mindre end livslang-tilgang at begrænse de aktuelle terapeutiske indikationer til præanæstetisk medicinering hos patienter, der har risiko for at

udvikle postaspirationssyndrom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at indholdet af nitrosamin er irrelevant, da der er tale om en enkelt administration.

I denne revurderingsprocedure var den eneste risikominimerende foranstaltning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen identificerede til reducere eksponeringen for NDMA, en begrænsning af brugen af ranitidin til en enkelt administration som præanæstetisk medicinering hos patienter, der har risiko for udvikling af postaspirationssyndrom. Som nævnt ovenfor vil den foreslåede foranstaltning reducere eksponeringen, men ikke risikoen for de eksponerede patienter. CHMP identificerede heller ikke ekstraordinære omstændigheder ved denne indikation, som kunne retfærdiggøre en mindre end livslang-tilgang i denne situation, jf. begrundelserne ovenfor.

CHMP vurderede, at der er for mange usikkerheder vedrørende risikoen for endogen dannelse af NDMA fra ranitidin og nedbrydning af det aktive stof over tid, der kan føre til NDMA. CHMP vurderede, at disse risici vejer tungere end fordelene, og bekræftede derfor sin oprindelige udtalelse, nemlig at benefit/risk-forholdet for alle ranitidin-formuleringer (herunder parenterale) i øjeblikket er negativt.

Imidlertid anerkendte CHMP argumentet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at risikoen kan være lavere ved brug af ranitidin, når det gives parenteralt som en enkelt administration af en lav dosis. Rationalet herfor er, at det kan tænkes, at administration af en lavere dosis (og som enkeltadministration) nedsætter relevansen af mulig endogen dannelse af NDMA i nyrerne i denne kliniske situation som følge af en lavere eksponering efter en enkeltadministration. Det kan derfor ikke udelukkes, at den mulige risiko ved enkeltadministration er meget lille eller ubetydelig.

CHMP var indforstået med, at dette element medtages i kravene til fastsættelse af et positivt benefit/risk-forhold, og at de forventede data, der skal indsendes, tilpasses i forhold til at påvise et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler. I den første betingelse for ophævelse af suspensionen af ranitidinholdige lægemidler kun til parenteral enkeltadministration pålægges indehaveren af markedsføringstilladelsen derfor at drøfte relevansen af endogen NDMA-dannelse for disse produkter som følger:

1. Med henblik på at understøtte et positivt benefit/risk-forhold for disse produkter bør indehaveren af markedsføringstilladelsen drøfte relevansen af endogen dannelse af NDMA på grundlag af f.eks. data for endogen dannelse af NDMA hos mennesker efter administration af ranitidin, yderligere forsøgsdata (*in vitro/in vivo*) eller oplysninger fra litteraturen.

De øvrige betingelser, der blev stillet i den første fase af denne procedure, fastholdes for alle produkter:

2. "Der bør fastsættes en grænseværdi for NDMA i specifikationen for frigivelse af lægemidlet. Denne grænseværdi bør tage højde for eventuelle stigninger i NDMA-niveauet, der observeres under stabilitetsstudier. Grænseværdien ved udløb af opbevaringstiden bør være baseret på den maksimale daglige dosis ranitidin-fri base under hensyn til administrationsvejen i overensstemmelse med ICH M7(R1) med et maksimalt dagligt indtag af NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse af grænseværdien for NDMA ved udløb af opbevaringstiden for lægemidlet bør påvises gennem relevante data fra batcher af lægemidlet.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere en kontrolstrategi vedrørende N-nitrosaminer for ranitidinholdige lægemidler."

I alle andre tilfælde (orale formuleringer eller andre indikationer for parenterale formuleringer) bør den første betingelse for ophævelse af en suspension, der blev aftalt i den første fase af indbringelsesproceduren, finde anvendelse:

1. "Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør indsende kvantitative data om endogen dannelse af NDMA hos mennesker efter indtagelse af ranitidin og dokumentere, at resultaterne understøtter et positivt benefit/risk-forhold for produktet."

Endelig vurdering af benefit/risk-forholdet

Den 3. juni 2020 indsendte én indehaver af en markedsføringstilladelse (S.A.L.F.) en detaljeret begrundelse for revurdering af den initiale CHMP-udtalelse.

Efter at have gennemgået begrundelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og de foreliggende data for klinisk sikkerhed bekræftede CHMP sin tidligere udtalelse om, at der ikke er evidens for en sammenhæng mellem ranitidinbehandling og udvikling af kræft hos patienter, og at den tilhørende erklæring derfor ikke behøver at blive ændret. En eventuel kræft risiko som følge af NDMA-eksponering i forbindelse med ranitidinbrug er lav og vil sandsynligvis ikke blive detekteret ved konventionelle dyreforsøg eller epidemiologiske studier. Selvom epidemiologiske eller kliniske forsøgsdata ikke indikerede en øget risiko for kræft hos mennesker efter brug af ranitidin, kan en teoretisk risiko ikke udelukkes.

På grundlag af alle de foreliggende data og efter at have vurderet begrundelsen for revurdering bekræftede CHMP, at en mindre end livslang-tilgang ikke er relevant i forhold til at retfærdiggøre en større mængde NDMA i ranitidinholdige parenterale formuleringer.

Den eneste risikominimerende foranstaltning, som indehaveren af markedsføringstilladelsen identificerede, var begrænsning af brugen til en enkeltadministration som præanæstetisk medicinering hos patienter, der har risiko for at udvikle postaspirationssyndrom. Selvom brug i kortere tid kunne minimere risikoen for patienterne yderligere, muliggør det dog ikke fastsættelse af højere grænseværdier.

I lyset af usikkerhederne vedrørende risikoen for endogen dannelse af NDMA fra ranitidin og nedbrydning over tid af det aktive stof, som resulterer i NDMA, fandt CHMP, at risiciene ved tilstedeværelse af NDMA i ranitidinholdige produkter vejer tungere end fordelene. CHMP vurderer derfor, at benefit/risk-forholdet for alle ranitidinholdige lægemidler er negativt.

CHMP vurderede, at det for intravenøse formuleringer, der gives som enkeltadministration, kan være plausibelt, at administration af en lavere dosis (og som enkeltadministration) nedsætter relevansen af mulig endogen dannelse af NDMA i nyrerne som følge af en lavere eksponering efter en enkeltadministration. CHMP reviderede betingelserne for ophævelse af suspensionen af markedsføringstilladelser for at tage hensyn til dette element for disse specifikke lægemidler.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har fulgt proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende ranitidin.
- Indehaverne af markedsføringstilladelserne, fremstillerne af det aktive stof, de officielle laboratorier til lægemiddelkontrol og de internationale kompetente myndigheder har gennemført en række undersøgelser, der viser, at NDMA, som Det Internationale Kræftforskningscenter har klassificeret som "sandsynligvis kræftfremkaldende hos mennesker" (klasse 2A-karcinogen), findes i næsten alle batcher af det aktive stof ranitidin og færdige lægemiddel i mængder over det acceptable niveau, der er baseret på de gældende principper, som er fastlagt i ICH M7(R1).
- CHMP har gennemgået alle de foreliggende oplysninger med henblik på at undersøge de mulige kerneårsager, der kan medføre forekomst af NDMA i det aktive stof ranitidin og færdige

lægemiddel. CHMP har også vurderet begrundelsen, som én indehaver af en markedsføringstilladelse (S.A.L.F.) havde indsendt i forbindelse med en anmodning om revurdering af CHMP's udtalelse.

- CHMP konkluderer, at NDMA ikke kun er til stede i ranitidinholdige lægemidler som en urenhed, der kan dannes under fremstillingsprocessen, men også som følge af nedbrydning af ranitidin som aktivt stof. Nedbrydningen af ranitidin i det aktive stof og færdige lægemiddel er i øjeblikket ikke tilstrækkeligt karakteriseret.
- Desuden konkluderer CHMP, at risikoen for endogen dannelse af NDMA efter administration af ranitidin ikke kan udelukkes på nuværende tidspunkt, og at yderligere undersøgelser bør gennemføres.
- Selvom epidemiologiske og kliniske forsøgsdata ikke indikerer en øget risiko for kræft hos mennesker efter brug af ranitidin, kan risikoen herfor ikke udelukkes, da man måske ikke kan opdage en sådan risiko ud fra de aktuelt foreliggende data.
- Omfanget af dannelsen af NDMA, især som følge af nedbrydning af det aktive stof og den mulige endogene dannelse, giver anledning til alvorlige betænkeligheder vedrørende sikkerheden ved ranitidinholdige lægemidler. I lyset af usikkerheden vedrørende forekomsten af NDMA i lægemidlet, risikoen for *in vivo*-dannelse og omfanget deraf har CHMP på nuværende tidspunkt kun kunnet identificere ét tiltag, der kan minimere risikoen til et acceptabelt niveau, nemlig at undgå brugen af stoffet. CHMP vurderer derfor, at risiciene ved forekomst af NDMA i ranitidinholdige produkter vejer tungere end fordelene. Som følge af de førnævnte betænkeligheder kunne CHMP desuden ikke støtte anvendelse af en mindre end livslang-tilgang ved fastsættelse af fremtidige NDMA-grænseværdier for ranitidin.
- CHMP vurderede, at det for parenterale formuleringer, der gives som enkeltadministration, kan være plausibelt, at administration af en lavere dosis (og som enkeltadministration) nedsætter relevansen af mulig endogen dannelse af NDMA i nyrerne som følge af en lavere eksponering.

CHMP's udtalelse

CHMP vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for ranitidinholdige lægemidler ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CHMP derfor suspendering af markedsføringstilladelserne for ranitidinholdige lægemidler.

For at få ophævet suspenderingen af ranitidinholdige lægemidler skal indehavere af markedsføringstilladelse opfylde følgende betingelser:

For ranitidinholdige lægemidler til enkeltadministration:

1. Med henblik på at understøtte et positivt benefit/risk-forhold for disse produkter bør indehaveren af markedsføringstilladelsen drøfte relevansen af endogen dannelse af NDMA på grundlag af f.eks. data for endogen dannelse af NDMA hos mennesker efter administration af ranitidin, yderligere forsøgsdata (*in vitro/in vivo*) eller oplysninger fra litteraturen.
2. Der bør fastsættes en grænseværdi for NDMA i specifikationen for frigivelse af lægemidlet. Denne grænseværdi bør tage højde for eventuelle stigninger i NDMA-niveauet, der observeres under stabilitetsstudier. Grænseværdien ved udløb af opbevaringstiden bør være baseret på den maksimale daglige dosis ranitidin-fri base under hensyn til administrationsvejen i overensstemmelse med ICH M7(R1) med et maksimalt dagligt indtag af NDMA på 96 ng/dag.

3. Overholdelse af grænseværdien for NDMA ved udløb af opbevaringstiden for lægemidlet bør påvises gennem relevante data fra batcher af lægemidlet.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere en kontrolstrategi vedrørende N-nitrosaminer for ranitidinholdige lægemidler.

For alle andre ranitidinholdige lægemidler

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør indsende kvantitative data om endogen dannelse af NDMA hos mennesker efter indtagelse af ranitidin og dokumentere, at resultaterne understøtter et positivt benefit/risk-forhold for produktet.
2. Der bør fastsættes en grænseværdi for NDMA i specifikationen for frigivelse af lægemidlet. Denne grænseværdi bør tage højde for eventuelle stigninger i NDMA-niveauet, der observeres under stabilitetsstudier. Grænseværdien ved udløb af opbevaringstiden bør være baseret på den maksimale daglige dosis ranitidin-fri base under hensyn til administrationsvejen i overensstemmelse med ICH M7(R1) med et maksimalt dagligt indtag af NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse af grænseværdien for NDMA ved udløb af opbevaringstiden for lægemidlet bør påvises gennem relevante data fra batcher af lægemidlet.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bør implementere en kontrolstrategi vedrørende N-nitrosaminer for ranitidinholdige lægemidler.