

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Im Juli 2019 ließen in einem privaten Labor in den Vereinigten Staaten (USA) gewonnene Erkenntnisse darauf schließen, dass als Abbauprodukt von Ranitidin NDMA entstehen kann. Im August 2019 zeigten vorläufige Ergebnisse bei einer zufälligen Auswahl und Testung von Ranitidin-Wirkstoffchargen und in der EU erhältlichen Fertigarzneimitteln durch amtliche Arzneimitteluntersuchungsstellen (Official Medicinal Control Laboratories, OMCL) NDMA-Konzentrationen in einem Bereich, der gemäß den Grundsätzen von ICH M7 Anlass zu Bedenken gab. Darüber hinaus wurden *In-vitro*-Studien mit Ranitidin-Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten mit und ohne Nitrit durchgeführt, um zu untersuchen, ob ähnliche pH-Bedingungen wie bei den *In-vivo*-Bedingungen zur Bildung von NDMA führen würden. Obwohl die verwendeten Nitritkonzentrationen deutlich über den üblicherweise im menschlichen Magen vorliegenden Konzentrationen lagen, scheinen die Ergebnisse darauf hinzuweisen, dass sich bei einem sauren pH-Wert und Vorhandensein von Nitrit aus Ranitidin NDMA bilden könnte. Auf Grundlage der zu Beginn des Befassungsverfahrens vorliegenden analytischen Ergebnisse schien es, dass NDMA auch bei bestimmten Analyseverfahren, insbesondere bei Verfahren unter Verwendung hoher Temperaturen, aus Ranitidin entstehen kann.

Insgesamt hielt man es für möglich, dass NDMA unter bestimmten Bedingungen entstehen könnte, wenn aus Ranitidin freigesetztes DMA einer Nitritquelle (z. B. Natriumnitrit) ausgesetzt wird.

Die Europäische Kommission hielt es für notwendig, die Relevanz dieser Erkenntnisse, die möglichen Ursachen sowie deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Ranitidin-haltigen Arzneimittel zu prüfen.

Angesichts des Vorstehenden leitete die Europäische Kommission am 12. September 2019 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein, um die Relevanz dieser Erkenntnisse, die möglichen Ursachen sowie deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln zu prüfen und bei Bedarf Folgemaßnahmen zu ergreifen.

## **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

NDMA ist in einer Reihe verschiedener Tierarten ein starkes mutagenes Karzinogen; auf Grundlage tierexperimenteller Daten wird NDMA von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als „für den Menschen wahrscheinlich karzinogen“ eingestuft. Trotz der Tatsache, dass die Auswirkungen von NDMA auf die menschliche Gesundheit derzeit nur aus tierexperimentellen Studien extrapoliert werden, empfiehlt es sich, anzunehmen, dass die bei Tieren beobachteten Wirkungen auch beim Menschen auftreten können.

Fast alle Ranitidin-Wirkstoffchargen und Arzneimittel, die im Hinblick auf NDMA getestet wurden, enthalten NDMA in einer Konzentration von mehr als 0,16 ppm; dies basiert auf einer lebenslangen zulässigen Aufnahme von 96 ng/Tag und einer lebenslangen Ranitidin-Tageshöchstosis von 600 mg. Notwendige Informationen über das Vorhandensein von NDMA im Fertigarzneimittel, einschließlich der Bildung von NDMA als Abbauprodukt und/oder Metabolit, fehlen nach wie vor. Das Risiko einer Kontamination mit potenziell karzinogenen Nitrosaminen, insbesondere mit NDMA, über der zulässigen täglichen Aufnahmemenge ist weiterhin ungeklärt.

Auf Grundlage der Prüfung aller verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit und der während der mündlichen Erläuterungen erhaltenen zusätzlichen Informationen ist der CHMP der Auffassung, dass dem Risiko eines Vorhandenseins von NDMA aktuell nicht hinreichend Rechnung getragen werden kann und daher die Vermeidung der Anwendung von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln bis zur Ausräumung der vorstehend genannten Unsicherheiten die einzige akzeptable Risikominderungsmaßnahme ist. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln angesichts der Unsicherheiten bezüglich der Ursachen für das Vorhandensein von NDMA im Wirkstoff und in den Arzneimitteln sowie angesichts der Tatsache,

dass das Risiko einer endogenen Bildung von NDMA nach der Verabreichung von Ranitidin an Patienten aktuell nicht ausgeschlossen werden kann, negativ ist.

Diese Elemente im Zusammenhang mit der Bildung von NDMA als Abbauprodukt und/oder als Metabolit das Potenzial für eine endogene Bildung müssen beantwortet werden. Daher hat der CHMP empfohlen, alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln auszusetzen. Der CHMP stellte fest, dass Behandlungsalternativen für Ranitidin erhältlich sind.

Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuheben, müssen alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss/müssen die potenzielle endogene Bildung untersuchen und nachweisen, dass diese ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis stützt;
- in das Dossier der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist ein angemessener Grenzwert aufzunehmen, um das Vorhandensein von Nitrosaminen zu kontrollieren, und
- es ist eine Kontrollstrategie zu implementieren.
- Der Grenzwert bei der Freigabe muss auf der Tageshöchstdosis der freien Ranitidin-Base basieren; dabei ist gemäß der Leitlinie ICH M7(R1) die Art der Anwendung zu berücksichtigen, mit einer maximalen täglichen NDMA-Aufnahme von 96 ng/Tag. Bei diesem Grenzwert bei der Freigabe sind etwaige im Rahmen von Stabilitätsstudien beobachtete Erhöhungen der NDMA-Konzentrationen zu berücksichtigen. Der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss/müssen außerdem Chargendaten für die Arzneimittel vorlegen, um nachzuweisen, dass der Abbau des Wirkstoffs während der gesamten Dauer der Haltbarkeit kontrolliert ist.

Die ICH-Leitlinie M7(R1) legt Grundsätze für die Bestimmung von Grenzwerten für mutagene/DNA-reaktive Verunreinigungen fest. N-Nitrosamine gehören in dieser Leitlinie zu den Verbindungen, die eine sogenannte „Cohort of Concern“ (besorgniserregende Kohorte von Stoffen) darstellen. Auf der Grundlage der Grundsätze von ICH M7 wurde bisher eine tägliche Exposition gegenüber NDMA von 96 ng als zulässige Aufnahmemenge festgelegt, was mit einem zusätzlichen Tumorrisiko von  $10^{-5}$  einhergeht. Ausgehend von einer lebenslangen Tageshöchstdosis von 600 mg (oder über mehr als 10 Jahre) führt diese zulässige Aufnahmemenge zu einem Grenzwert von 0,16 ppm bei Ranitidin-haltigen Arzneimitteln.

Ein Grenzwert auf Grundlage der zulässigen Aufnahmemenge wäre aus toxikologischer Sicht zu rechtfertigen, da das zusätzliche Tumorrisiko  $10^{-5}$  (oder 1:100 000 Patienten) nicht überschreiten würde. Angesichts der Tatsache, dass NDMA ein Abbauprodukt ist, sind im Fall von Ranitidin wahrscheinlich keine unteren Grenzwerte möglich. Dies unterscheidet sich von den Sartanen, bei denen durch eine Änderung der Synthesemethoden die Bildung von N-Nitrosaminen erfolgreich umgangen werden könnte.

Dieser Grenzwert basiert auf einer lebenslangen Exposition. Der „Less-than-Lifetime“-Ansatz (LTL, Ansatz der Exposition über eine kürzere Dauer als das gesamte Leben), der einen Korrekturfaktor enthalten würde, welcher zu einem höheren Grenzwert führen würde, ist angesichts der Risiken von NDMA, des unklaren Abbauprofiles, des Nutzens von Ranitidin und der möglichen wiederholten Anwendung im Laufe des Lebens oder chronischen Anwendung nicht akzeptabel.

Der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte(n) außerdem eine Kontrollstrategie implementieren, die aktuelle und prospektive Maßnahmen zur Minimierung des Risikos der Bildung von Nitrosamin bzw. der Kontamination mit diesem (z. B. Änderung des Herstellungsverfahrens, Einführung angemessener Spezifikationen und Entwicklung geeigneter Methoden, Maßnahmen am Produktionsstandort und an den Produktionsanlagen, wie z. B. Reinigungsverfahren,

Umgebungsüberwachung) sowie zur Kontrolle zukünftiger Veränderungen mit möglichen Auswirkungen auf dieses Risiko (z. B. Wechsel des Lieferanten, Änderung des Herstellungsprozesses, Änderung der Verpackung) beinhalten sollte.

Als Teil der Kontrollstrategie sollte(n) der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen alle notwendigen Änderungen vornehmen, um das Risiko des Vorhandenseins von N-Nitrosaminen zu beherrschen und um deren Konzentration so weit wie möglich unter den gemäß der akzeptablen Aufnahmemenge zulässigen Grenzwert zu senken.

### **Verfahren zur erneuten Überprüfung**

Nach der Annahme der Stellungnahme des CHMP im Rahmen der Sitzung des PRAC vom April 2020 äußerte ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (S.A.L.F.) seine Ablehnung der ursprünglichen CHMP-Stellungnahme; im Anschluss an den Antrags auf erneute Überprüfung wurde von S.A.L.F. die Begründung für die erneute Überprüfung vorgelegt. Der CHMP bekräftigte, dass er die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Kontext des ursprünglichen Befassungsverfahrens eingereichten Daten in ihrer Gesamtheit berücksichtigt hatte. Dessen ungeachtet und in Anbetracht der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten ausführlichen Begründungen führte der CHMP im Rahmen des Verfahrens zur erneuten Überprüfung eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

### **Schlussfolgerungen des CHMP in Bezug auf die Begründung für die erneute Überprüfung**

#### **Klinische Aspekte**

Es ist wissenschaftlich plausibel, dass die Grunderkrankung bei Patienten, die mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, das Risiko für Magen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs erhöht. Die Auswirkungen von NDMA auf die menschliche Gesundheit werden daher von tierexperimentellen Studien extrapoliert. In tierexperimentellen Studien dokumentierte DNA-schädigende Mechanismen sind auch für den Menschen relevant; daher ist es plausibel, anzunehmen, dass die bei Tieren beobachteten Wirkungen nach einer Exposition gegenüber ausreichend großen Mengen dieses Nitrosamins auch beim Menschen auftreten können. Neben einer Exposition über Ranitidin, wenn es dieses NDMA als Verunreinigung enthält, ist nicht auszuschließen, dass eine zusätzliche Exposition gegenüber NDMA aufgrund einer endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin stattfindet. Diese sollten als zusätzliche Risikofaktoren betrachtet werden, die das mit einer Hintergrundexposition gegenüber Nitrosamin assoziierte Gesamt-Tumorrisiko weiter erhöhen. Allerdings ist jedes potenzielle Krebsrisiko aufgrund einer Exposition gegenüber NDMA im Zusammenhang mit der Anwendung von Ranitidin gering und lässt sich mittels konventioneller tierexperimenteller Studien oder epidemiologischer Studien wahrscheinlich nicht erkennen, da die Krebserkrankung verzögert auftritt und jedes potenzielle Krebsrisiko aufgrund einer Exposition gegenüber NDMA im Zusammenhang mit der Anwendung von Ranitidin im Vergleich zum Grundrisiko für die Entstehung von Krebs im Laufe eines gesamten Lebens gering ist. Während Daten aus epidemiologischen oder klinischen Studien auf kein erhöhtes Krebsrisiko beim Menschen nach der Anwendung von Ranitidin schließen ließen, kann dennoch ein theoretisches Risiko nicht ausgeschlossen werden.

#### **„Less-than-Lifetime“ (LTL)-Ansatz**

Angesichts des Vorschlags des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, in Anbetracht der Anwendungsdauer von Ranitidin S.A.L.F. den LTL-Ansatz (Ansatz der Exposition über eine kürzere Dauer als das gesamte Leben) zu verfolgen, bestätigte der CHMP erneut seine Auffassung, dass dieser Ansatz nur unter außergewöhnlichen Umständen für Kontaminationen mit N-Nitrosamin akzeptabel ist. Der CHMP konnte in diesem Fall keine solchen außergewöhnlichen Umstände feststellen. Es wurde außerdem festgestellt, dass es Unsicherheiten bezüglich der potenziellen endogenen Bildung von NDMA durch die Einnahme von Ranitidin gibt, die die Anwendung des LTL-Ansatzes verhindern.

In Übereinstimmung mit der vorherigen Stellungnahme des CHMP wird ein Grenzwert für NDMA in Ranitidin auf Grundlage der Tageshöchstosis (unter der Annahme, dass die Exposition während des gesamten Lebens stattfindet) als wissenschaftlich belastbar angesehen. In Fällen, in denen die Dauer der Anwendung kürzer ist, würde dies die tatsächlichen Risiken für die Patienten weiter mindern, aber keine Festlegung höherer Grenzwerte erlauben. Der CHMP stellte ferner fest, dass, bei Anwendung einer Einzeldosis und unter Berücksichtigung eines NDMA-Grenzwerts von 96 ng/Tag und einer 50-mg-Einzeldosis im Kontext einer Einzelanwendung vor einem operativen Eingriff zur Vorbeugung des Mendelson-Syndroms, der Grenzwert 1,92 ppm NDMA betragen würde.

NDMA ist nicht nur als Verunreinigung in Ranitidin-Fertigarzneimitteln vorhanden, sondern seine Konzentration scheint sich auch im Laufe der Zeit infolge eines Abbaus des Wirkstoffs über die Dauer der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels hinweg zu erhöhen. Darüber hinaus ist die Möglichkeit, dass infolge der Anwendung von Ranitidin eine endogene Bildung von NDMA stattfindet, nicht auszuschließen. Eine vollständige Bewertung der klinischen Sicherheit von Ranitidin-Arzneimitteln ist daher nicht möglich, und es sollten weitere Untersuchungen der endogenen Bildung von NDMA durchgeführt werden.

Aus den vorstehend genannten Gründen war der CHMP der Auffassung, dass der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Anwendung des LTL-Ansatzes aus den in den obigen Absätzen erläuterten Gründen nicht akzeptiert werden kann und dass sich alle Grenzwerte – sobald angemessene Daten zum Abbau vorliegen – nach einer lebenslangen Exposition richten sollten, d. h. 96 ng NDMA/Tag.

### **Anwendung von parenteralem Ranitidin ausschließlich zur Vorbeugung des Mendelson-Syndroms**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug als Alternative zur Definition eines NDMA-Grenzwerts für seine Arzneimittel basierend auf dem LTL-Ansatz vor, die aktuellen Anwendungsgebiete nur auf die Anästhesie-Prämedikation für jene Patienten zu beschränken, bei denen ein Risiko für das Auftreten einer Säureaspirationspneumonie (Mendelson-Syndrom) besteht. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass der Nitrosamin-Gehalt irrelevant ist, da es sich um eine einzelne Anwendung handelt.

In diesem Verfahren zur erneuten Überprüfung war die einzige vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen identifizierte Risikominderungsmaßnahme zur Reduzierung der Exposition gegenüber NDMA die Beschränkung der Anwendung von Ranitidin auf eine einzelne Verabreichung zur Anästhesie-Prämedikation an jene Patienten, bei denen ein Risiko für das Auftreten einer Säureaspirationspneumonie (Mendelson-Syndrom) besteht. Wie oben erwähnt, würde die vorgeschlagene Maßnahme die Exposition reduzieren, nicht aber das Risiko für die exponierten Patienten. Ferner konnte der CHMP aus den oben bereits erörterten Gründen keine außergewöhnlichen Umstände für diese Indikation feststellen, welche den LTL-Ansatz in diesem Kontext rechtfertigen würden.

Der CHMP war der Auffassung, dass es zu viele Unsicherheiten gibt bezüglich des Risikos einer endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin und des Abbaus des Wirkstoffs im Laufe der Zeit, der zur Entstehung von NDMA führt. Der CHMP war der Auffassung, dass diese Risiken gegenüber dem Nutzen überwiegen; daher bestätigte der CHMP seine ursprüngliche Position, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Ranitidin-Formulierungen (einschließlich der parenteralen) derzeit negativ ist.

Der CHMP erkannte jedoch das Argument des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass das Risiko möglicherweise für die Anwendung von Ranitidin niedriger ist, wenn das Arzneimittel parenteral als niedrige Einzeldosis gegeben wird. Die Begründung hierfür ist, dass es plausibel ist, dass bei Anwendung der niedrigeren Dosis (und als Einzelanwendung) die potenzielle endogene Bildung von

NDMA in der Niere in diesem klinischen Kontext eine geringere Relevanz hat, da die Exposition nach einer Einzelanwendung geringer ist. Daher ist nicht auszuschließen, dass das potenzielle Risiko bei einer Einzelanwendung sehr gering oder vernachlässigbar ist.

Der CHMP stimmte zu, dieses Element in die Anforderungen für die Etablierung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses aufzunehmen, und die erwarteten Daten, die zur Begründung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Arzneimittel einzureichen sind, anzupassen. Daher ist die erste Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Ranitidin-haltige Arzneimittel ausschließlich für die parenterale Einzelanwendung, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Relevanz einer endogenen Bildung von NDMA für diese Arzneimittel wie folgt erörtert:

1. Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel zu stützen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Relevanz einer endogenen Bildung von NDMA z. B. basierend auf Daten zur endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin beim Menschen, zusätzlichen experimentellen Daten (*in vitro/in vivo*) oder Informationen aus der Literatur zu erörtern.

Die anderen in der anfänglichen Phase dieses Verfahrens geforderten Bedingungen werden für alle Arzneimittel beibehalten:

2. „In der Freigabespezifikation des Arzneimittels ist ein Grenzwert für NDMA festzulegen. Bei diesem Grenzwert sind etwaige im Rahmen von Stabilitätsstudien beobachtete Erhöhungen der NDMA-Konzentrationen zu berücksichtigen. Der Grenzwert am Ende der Haltbarkeit sollte auf der Tageshöchstdosis der freien Ranitidin-Base basieren; dabei ist gemäß der Leitlinie ICH M7(R1) die Art der Anwendung zu berücksichtigen, mit einer maximalen täglichen NDMA-Aufnahme von 96 ng/Tag.
3. Die Einhaltung des NDMA-Grenzwerts bis zum Ende der Haltbarkeit des Arzneimittels ist durch geeignete Daten zu Chargen des Arzneimittels nachzuweisen.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat eine Kontrollstrategie bezüglich N-Nitrosaminen für Ranitidin-haltige Arzneimittel zu implementieren.“

Für alle anderen Fälle (orale Formulierungen oder andere Indikationen für parenterale Formulierungen) sollte die erste Bedingung für die Aufhebung einer Aussetzung, die in der anfänglichen Phase der Befassung vereinbart wurde, gelten:

1. „Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte quantitative Daten zur endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin beim Menschen vorlegen und aufzeigen, ob die Ergebnisse ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels stützen.“

### **Endgültiges Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Am 3. Juni 2020 reichte ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (S.A.L.F.) eine detaillierte Begründung für eine erneute Überprüfung der ursprünglichen Stellungnahme des CHMP ein.

Nach Überprüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Begründung und der verfügbaren Daten zur klinischen Sicherheit bestätigte der CHMP seine vorherige Stellungnahme, dass es keine Belege für einen Kausalzusammenhang zwischen einer Ranitidin-Therapie und der Entstehung von Krebs bei Patienten gibt und dass die entsprechende Stellungnahme daher nicht geändert werden muss. Ein potenzielles Krebsrisiko aufgrund einer Exposition gegenüber NDMA im Zusammenhang mit der Anwendung von Ranitidin ist jedoch gering und lässt sich anhand konventioneller tierexperimenteller oder epidemiologischer Studien wahrscheinlich nicht erkennen. Während Daten aus epidemiologischen oder klinischen Studien auf kein erhöhtes Krebsrisiko beim

Menschen nach der Anwendung von Ranitidin schließen ließ, kann dennoch ein theoretisches Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Auf Grundlage aller verfügbaren Daten und nach sorgfältiger Beurteilung der Begründung für die erneute Überprüfung bestätigte der CHMP, dass der LTL-Ansatz nicht angemessen ist, um eine höhere Menge von NDMA in Ranitidin-haltigen parenteralen Formulierungen zu rechtfertigen.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde keine andere Risikominderungsmaßnahme identifiziert als die Beschränkung der Anwendung als Einzelgabe zur Anästhesie-Prämedikation auf jene Patienten, bei denen ein Risiko für das Auftreten einer Säureaspirationspneumonie (Mendelson-Syndrom) besteht. Zwar würde eine kürzere Dauer der Anwendung die tatsächlichen Risiken für die Patienten weiter mindern, jedoch kann dies keine Festlegung höherer Grenzwerte rechtfertigen.

Angesichts der Unsicherheiten bezüglich des Risikos einer endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin und des Abbaus des Wirkstoffs im Laufe der Zeit, der zur Entstehung von NDMA führt, war der CHMP daher der Ansicht, dass die Risiken im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von NDMA in Ranitidin-haltigen Arzneimitteln gegenüber dem Nutzen überwiegen. Daher ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle Ranitidin-haltigen Arzneimittel negativ ist.

Der CHMP war der Auffassung, dass es für i.v. Formulierungen zur Einzelanwendung plausibel sein könnte, dass bei Anwendung der niedrigeren Dosis (und als Einzelanwendung) die potenzielle endogene Bildung von NDMA in der Niere eine geringere Relevanz hat, da die Exposition nach einer Einzelanwendung geringer ist. Der CHMP überarbeitete die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, um dieses Element für diese konkreten Arzneimittel zu berücksichtigen.

### **Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ranitidin-haltige Arzneimittel berücksichtigt.
- Von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Wirkstoffherstellern, amtlichen Arzneimitteluntersuchungsstellen und internationalen zuständigen Behörden durchgeführte Tests zeigten, dass NDMA, das von der IARC als „für den Menschen wahrscheinlich karzinogen“ (Karzinogen der Klasse 2A) eingestuft wurde, in fast allen getesteten Ranitidin-Wirkstoffchargen und Ranitidin-haltigen Arzneimitteln oberhalb der Konzentration gefunden wurde, die gemäß den aktuellen, in ICH M7 (R1) festgelegten Grundsätzen akzeptabel ist.
- Der CHMP prüfte alle verfügbaren Daten, um die potenziellen Ursachen zu beurteilen, die zum Vorhandensein von NDMA im Wirkstoff Ranitidin und in Ranitidin-haltigen Arzneimitteln führen können. Der CHMP berücksichtigte auch die von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (S.A.L.F.) eingereichten Begründungen als Grundlage für seinen Antrag auf eine erneute Überprüfung der Stellungnahme des CHMP.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass NDMA in Ranitidin-haltigen Arzneimitteln nicht nur als Verunreinigung vorhanden ist, die sich während des Herstellungsprozesses bilden kann, sondern auch aufgrund des Abbaus von Ranitidin als Wirkstoff. Der Abbau von Ranitidin als Wirkstoff und im Arzneimittel ist derzeit unzureichend beschrieben.
- Darüber hinaus gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Risiko einer endogenen Bildung von NDMA nach der Verabreichung von Ranitidin derzeit nicht auszuschließen ist und dass weitere Untersuchungen durchzuführen sind.

- Zwar lieferten epidemiologische Daten bzw. Daten aus klinischen Studien keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko beim Menschen nach der Anwendung von Ranitidin, jedoch kann ein Risiko nicht ausgeschlossen werden, da die aktuell verfügbaren Daten möglicherweise nicht zur Aufdeckung eines solchen Risikos geeignet sind.
- Das Ausmaß der Bildung von NDMA insbesondere aufgrund des Abbaus des Wirkstoffs sowie die potenzielle endogene Bildung geben Anlass zu ernststen Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln. Angesichts dieser Unsicherheiten bezüglich des Vorhandenseins von NDMA im Arzneimittel, des Risikos einer *In-vivo*-Bildung sowie bezüglich deren Ausmaß ermittelte der CHMP außer der Vermeidung der Anwendung des Wirkstoffs keine Risikominderungsmaßnahmen, mit denen sich das Risiko derzeit auf ein akzeptables Niveau reduzieren ließe. Daher war der CHMP der Auffassung, dass die Risiken im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von NDMA in Ranitidin-haltigen Arzneimitteln gegenüber dem Nutzen überwiegen. Außerdem unterstützte der CHMP aufgrund der vorstehenden Bedenken nicht die Anwendung des „Less-than-Lifetime“(LTL)-Ansatzes für die Festlegung zukünftiger NDMA-Grenzwerte für Ranitidin.
- Der CHMP war der Auffassung, dass es für parenterale Formulierungen zur Einzelanwendung plausibel sein könnte, dass die potenzielle endogene Bildung von NDMA in der Niere eine geringere Relevanz hat, da die Exposition nach einer Einzelanwendung geringer ist.

### **Stellungnahme des CHMP**

Daher stuft der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Ranitidin-haltigen Arzneimittel als nicht günstig ein.

Aus diesem Grund empfiehlt der CHMP gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Ranitidin-haltiger Arzneimittel.

Um die Aussetzung Ranitidin-haltiger Arzneimittel aufzuheben, muss/müssen der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes vorlegen:

#### Für Ranitidin-haltige Arzneimittel zur Einzelanwendung:

1. Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel zu stützen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Relevanz einer endogenen Bildung von NDMA z. B. basierend auf Daten zur endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin beim Menschen, zusätzlichen experimentellen Daten (*in vitro/in vivo*) oder Informationen aus der Literatur zu erörtern.
2. In der Freigabespezifikation des Arzneimittels ist ein Grenzwert für NDMA festzulegen. Bei diesem Grenzwert sind etwaige im Rahmen von Stabilitätsstudien beobachtete Erhöhungen der NDMA-Konzentrationen zu berücksichtigen. Der Grenzwert am Ende der Haltbarkeit sollte auf der Tageshöchstdosis der freien Ranitidin-Base basieren; dabei ist gemäß der Leitlinie ICH M7(R1) die Art der Anwendung zu berücksichtigen, mit einer maximalen täglichen NDMA-Aufnahme von 96 ng/Tag.
3. Die Einhaltung des NDMA-Grenzwerts bis zum Ende der Haltbarkeit des Arzneimittels ist durch geeignete Daten zu Chargen des Arzneimittels nachzuweisen.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat eine Kontrollstrategie bezüglich N-Nitrosaminen für Ranitidin-haltige Arzneimittel zu implementieren.

#### Für alle anderen Ranitidin-haltigen Arzneimittel



1. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten quantitative Daten zur endogenen Bildung von NDMA aus Ranitidin beim Menschen vorlegen und aufzeigen, ob die Ergebnisse ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels stützen.
2. In der Freigabespezifikation des Arzneimittels ist ein Grenzwert für NDMA festzulegen. Bei diesem Grenzwert sind etwaige im Rahmen von Stabilitätsstudien beobachtete Erhöhungen der NDMA-Konzentrationen zu berücksichtigen. Der Grenzwert am Ende der Haltbarkeit sollte auf der Tageshöchstdosis der freien Ranitidin-Base basieren; dabei ist gemäß der Leitlinie ICH M7(R1) die Art der Anwendung zu berücksichtigen, mit einer maximalen täglichen NDMA-Aufnahme von 96 ng/Tag.
3. Die Einhaltung des NDMA-Grenzwerts bis zum Ende der Haltbarkeit des Arzneimittels ist durch geeignete Daten zu Chargen des Arzneimittels nachzuweisen.
4. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat eine Kontrollstrategie bezüglich N-Nitrosaminen für Ranitidin-haltige Arzneimittel zu implementieren.