

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

I juli 2019 antydte funn fra et privat laboratorium i USA at ranitidin kan danne NDMA som nedbrytingsprodukt. I august 2019 viste foreløpige resultater i et tilfeldig utvalg og testing i offisielle medisinske kontrollaboratorier av produksjonspartier og ferdige produkter med ranitidin som virkestoff i EU NDMA-nivåer i et område som vakte bekymring i henhold til ICH-M7-prinsippene. Det ble dessuten utført *in vitro*-studier med forskjellige pH-løsninger av ranitidin med og uten nitritt for å evaluere om lignende pH-vilkår som *in vivo*-vilkårene ville føre til dannelse av NDMA. Selv om nitrittnivåene som ble brukt, lå langt over nivåene som vanligvis finnes i magesekken hos mennesker, kan resultatene tyde på at NDMA kan bli dannet av ranitidin ved sur pH i nærvær av nitritt. På grunnlag av analyseresultatene som var tilgjengelige i begynnelsen av henvisningsprosedyren, viste det seg at NDMA også kan bli dannet av ranitidin under visse analyseprosedyrer, særlig prosedyrer som bruker høye temperaturer.

Alt i alt ble det vurdert som mulig at NDMA kan bli dannet under visse vilkår når DMA fra ranitidin blir eksponert for en nitrittkilde (f.eks. natriumnitritt).

EU-kommisjonen vurderte det som nødvendig å evaluere relevansen av disse funnene, de potensielle rotårsakene og virkningen på nytte-risiko-forholdet for ranitidinholdige legemidler.

På bakgrunn av dette iverksatte EU-kommisjonen 12. september 2019 en henvisningsprosedyre i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF for å evaluere relevansen av disse funnene, de potensielle rotårsakene og virkningen på nytte-risiko-forholdet for ranitidinholdige legemidler og treffe eventuelle etterfølgende tiltak dersom det er nødvendig.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

NDMA er et sterkt arvestoffskadelig kreftframkallende stoff hos en rekke forskjellige dyrearter. På grunnlag av data fra dyr har Det internasjonale senter for kreftforskning (IARC) klassifisert NDMA som «sannsynligvis kreftframkallende for mennesker». Selv om NDMAs virkning på menneskers helse foreløpig bare er ekstrapolert fra dyrestudier, er det klokt å anta at virkninger som blir observert hos dyr, også kan forekomme hos mennesker.

Nesten alle produksjonspartier og legemidler med ranitidin som virkestoff som er testet for NDMA, inneholder NDMA over 0,16 ppm på grunnlag av et akseptabelt inntak på 96 ng/døgn gjennom hele livet og en største døgndose ranitidin på 600 mg gjennom hele livet. Det mangler fortsatt nødvendig informasjon om forekomst av NDMA i det ferdige produktet, herunder dannelse av NDMA som nedbrytingsprodukt og/eller metabolitt. Risikoen for kontaminering med potensielle kreftframkallende nitrosaminer, særlig med NDMA, over det akseptable daglige inntaket, er uavklart.

På grunnlag av gjennomgåelsen av alle tilgjengelige data om sikkerhet og effekt og ytterligere informasjon som er mottatt under de muntlige forklaringene, vurderer CHMP at risikoen for forekomst av NDMA ikke kan håndteres på en god nok måte på nåværende tidspunkt. Det eneste risikoreduserende tiltaket fram til ovenstående usikkerhet er avklart, er derfor å unngå å bruke ranitidinholdige produkter. CHMP konkluderte med at nytte-risiko-forholdet for ranitidinholdige legemidler er negativt ettersom det er usikkert hvorfor NDMA forekommer i virkestoff og legemidler, og ettersom risikoen for endogen dannelse av NDMA etter at ranitidin er gitt til pasienter, ikke kan utelukkes på nåværende tidspunkt.

Disse elementene var knyttet til dannelse av NDMA som nedbrytingsprodukt og/eller metabolitt, og potensialet for endogen dannelse må avklares. Følgelig har CHMP anbefalt å stoppe alle markedsføringstillatelser for ranitidinholdige legemidler. CHMP merket seg at det finnes behandlingsalternativer til ranitidin.

For å oppheve tilbakekallingen av markedsføringstillatelsen må alle følgende vilkår være oppfylt:

- innehaveren av markedsføringstillatelsen skal undersøke potensiell endogendannelse og demonstrere at dette støtter et positivt nytte-risiko-forhold
- innehaveren av markedsføringstillatelsen skal ta med i markedsføringstillatelsen en hensiktsmessig grense for å kontrollere forekomst av nitrosaminer og
- innføre en kontrollstrategi.
- Grensen ved frisetting må være basert på største døgndose ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1)-veiledningen, med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/døgn. Denne grensen ved frisetting bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også framskaffe produksjonspartidata for legemidlene for å demonstrere at nedbrytingen av legemiddelet er kontrollert under hele holdbarhetstiden.

ICH M7(R1)-veiledningen angir prinsipper for å fastsette grenser for arvestoffskadelige/DNA-reaktive urenheter. N-nitrosaminer tilhører en «kohort med forbindelser som vekker bekymring» i denne veiledningen. På grunnlag av prinsippene i ICH M7 ble en daglig eksponering for NDMA på 96 ng tidligere fastsatt som akseptabelt inntak (AI), som er knyttet til en ytterligere svulstrisiko på 10⁻⁵. Forutsatt at største døgndose er 600 mg gjennom hele livet (eller i mer enn 10 år), fører dette virkestoffet til en grense på 0,16 ppm i ranitidinholdige legemidler.

En grense basert på virkestoffet ville være toksikologisk begrunnet ettersom den ytterligere svulstrisikoen ikke ville overskride 10⁻⁵ (eller 1:100 000 pasienter). Ettersom NDMA er et nedbrytingsprodukt, er det usannsynlig at det oppnås lavere grenser ved ranitidin. Dette er forskjellig fra hva som er tilfelle med sartaner der en endring av syntesemetodene i tilstrekkelig grad kan omgå dannelse av N-nitrosaminer.

Denne grensen er basert på eksponering gjennom hele livet. Metoden som tar utgangspunkt i eksponering mindre enn gjennom hele livet (LTL, less-than-lifetime), og som ville inkludere en korreksjonsfaktor som førte til en høyere grense, er ikke akseptabel i lys av risikoene ved NDMA, den uklare nedbrytingsprofilen, fordelene med ranitidin og potensiell gjentatt bruk gjennom hele livet eller kronisk bruk.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør også fastsette en kontrollstrategi som bør inkludere aktuelle og framtidige tiltak for å begrense risikoen for generering/kontaminering med nitrosamin (f.eks. endring av produksjonsprosess, innføring av relevante spesifikasjoner og utvikling av relevante metoder, tiltak på stedet og utstyr, f.eks. rengjøringsprosedyrer, miljøkontroll) og kontrollere eventuell framtidig endring som kan påvirke denne faren (f.eks. endring av leverandør, endring av produsentprosess, endring av emballasje).

Som en del av kontrollstrategien bør innehaveren av markedsføringstillatelsen innføre enhver nødvendig endring for å kontrollere risikoen for forekomst av N-nitrosaminer og i størst mulig grad holde forekomsten under grensen basert på akseptabelt inntak.

Revurderingsprosedyre

Etter vedtakelse av CHMPs uttalelse på PRAC-møtet i april 2020 uttrykte én innehaver av markedsføringstillatelse (S.A.L.F.) sin uenighet med CHMPs opprinnelige uttalelse, og etter anmodningen om revurdering har S.A.L.F. framlagt begrunnelse for revurdering. CHMP bekreftet at det hadde vurdert all informasjon som var framlagt av innehaverne av markedsføringstillatelser i sammenheng med den opprinnelige henvisningen. Uten hensyn til dette, og i og med den detaljerte begrunnelsen fra innehaveren av markedsføringstillatelsen, utførte CHMP en ny vurdering av de tilgjengelige dataene i sammenheng med revurderingen.

CHMPs konklusjoner om begrunnelse for revurdering

Kliniske aspekter

Det er vitenskapelig mulig at den underliggende sykdommen øker risikoen for kreft i magesekken og skjoldbruskkjertelen hos pasienter behandlet med H2-reseptorantagonister. Innvirkningen av NDMA på menneskers helse er derfor ekstrapolert fra dyrestudier. DNA-skademekanismer dokumentert i dyrestudier er også relevante hos mennesker, og det er rimelig å anta at effekter som er observert hos dyr, også kan forekomme hos mennesker etter eksponering for tilstrekkelig store mengder av dette nitrosaminet. Foruten eksponering gjennom ranitidin når det inneholder NDMA som urenheter, kan det ikke utelukkes at ytterligere eksponering for NDMA kan skyldes endogen dannelse av NDMA fra ranitidin. Disse bør betraktes som ytterligere risikofaktorer som øker den samlede svulstrisikoen forbundet med bakgrunns eksponering for nitrosamin. Potensiell kreftisiko på grunn av NDMA-eksponering knyttet til bruk av ranitidin er imidlertid lav og vil sannsynligvis ikke bli påvist med konvensjonelle dyrestudier eller epidemiologiske studier ettersom kreften har forsinket debut og potensiell kreftisiko på grunn av NDMA-eksponering knyttet til bruk av ranitidin er lav sammenlignet med bakgrunnsrisikoen for kreft gjennom hele livet. Data fra epidemiologiske eller kliniske undersøkelser viste derfor ikke økt risiko for kreft hos mennesker etter bruk av ranitidin, men en teoretisk risiko kan ikke utelukkes.

Metoden som tar utgangspunkt i eksponering mindre enn gjennom hele livet (LTL, less-than-lifetime)

I lys av forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om å bruke LTL-metoden og ta hensyn til brukstiden for Ranitidina S.A.L.F. bekreftet CHMP på nytt sitt ståsted at denne metoden bare godtas for N-nitrosaminkontaminering i unntakstilfeller. CHMP fant ikke slikt særskilt grunnlag i dette tilfellet. Det skal også bemerkes at det er usikkerhet rundt potensiell endogen dannelse av NDMA fra inntak av ranitidin, noe som hindrer bruk av LTL-metoden.

I samsvar med CHMPs tidligere uttalelse anses en grense for NDMA i ranitidin basert på største døgndose som vitenskapelig robust, under forutsetning av eksponering gjennom hele livet. Dersom brukstiden er kortere, ville dette ytterligere redusere den faktiske risikoen for pasientene, men ikke gjøre det mulig å fastsette høyere grenser. CHMP merket seg også at for enkeltdosetilførsel ved en NDMA-grense på 96 ng/døgn og en 50 mg engangsdose i fastsettelsen av en engangsbruksanvendelse før kirurgi for forebygging av Mendelsons syndrom ville grensen være 1,92 ppm NDMA.

NDMA finnes ikke bare i ferdige produkter med ranitidin som urenheter, men later også til å øke over tid som følge av nedbryting av virkestoffet i løpet av det ferdige produktets holdbarhetstid. Muligheten for at det dannes NDMA endogent som følge av ranitidintilførsel kan heller ikke utelukkes. Vurdering av den kliniske sikkerheten for ranitidinholdige legemidler kan derfor ikke klarlegges fullt ut, og videre undersøkelser av endogen dannelse av NDMA bør utføres.

Av ovenstående årsaker vurderte CHMP at forslag fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om å bruke LTL-metoden ikke kan godtas av årsakene forklart i avsnittene ovenfor, og at eventuelle grenser – straks tilstrekkelige data om nedbryting er tilgjengelige – bør styres av eksponering gjennom hele livet, dvs. 96 ng NDMA/døgn.

Bruk av parenteral ranitidin bare til forebygging av Mendelsons syndrom

Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo som alternativ til å definere en NDMA-grense for sine legemidler basert på LTL-metoden å begrense de aktuelle indikasjonene bare til premedisinering før anestesi for pasienter som risikerer å utvikle et syreaspirasjonssyndrom (Mendelsons syndrom). Innehaveren av markedsføringstillatelsen hevdet at ettersom det er en enkelttilførsel, er nitrosamininnholdet irrelevant.

I denne revurderingsprosedyre var det eneste risikoreduserende tiltaket som innehaveren av markedsføringstillatelsen identifiserte for å redusere eksponering med NDMA, å begrense bruken av ranitidin til en enkelttilførsel for premedisinering før anestesi for pasienter som risikerer å utvikle et syreaspirasjonssyndrom (Mendelsons syndrom). Som nevnt ovenfor ville de foreslåtte tiltakene redusere eksponeringen, men ikke risikoen, for de eksponerte pasientene. CHMP fant heller ikke særskilt grunnlag for denne indikasjonen som ville forsvare LTL-metoden i denne fastsettelsen av samme årsaker som drøftet ovenfor.

CHMP vurderte at det er for mange usikkerhetsmomenter rundt risikoen for endogen NDMA-dannelse fra ranitidin og nedbryting over tid fra virkestoffet som fører til NDMA. CHMP vurderte at denne risikoen veide tyngre enn nytten, derfor bekreftet CHMP sitt opprinnelige ståsted om at nytte-risiko-forholdet i alle ranitidinholdige preparater (herunder parenterale) for øyeblikket er negativt.

CHMP anerkjente imidlertid argumentet fra innehaveren av markedsføringstillatelsen at risikoen kan være lavere for bruk av ranitidin når det gis parenteralt som enkelttilførsel av lav dose. Begrunnelsen for dette er at det kan være mulig at det med den lavere tilførte dosen (og engangsbruk) er en lavere relevans for potensiell endogen dannelse av NDMA i nyrene i denne kliniske situasjonen på grunn av den lavere eksponeringen etter tilførsel for engangsbruk. Det kan derfor ikke utelukkes at den potensielle risikoen med engangsbruk er svært liten eller ubetydelig.

CHMP godtok å ta dette elementet inn i kravene for å fastsette et positivt nytte-risiko-forhold og tilpasse de forventede dataene som skulle framlegges for å begrunne et positivt nytte-risiko-forhold for disse produktene. Det 1. vilkåret for å oppheve tilbakekallingen av ranitidinholdige legemidler for parenteral engangsbruk krever derfor bare at innehaveren av markedsføringstillatelsen drøfter relevansen av endogen NDMA-dannelse for disse produktene på følgende måte:

1. For å støtte et positivt nytte-risiko-forhold for disse produktene bør innehaveren av markedsføringstillatelsen drøfte relevansen av endogen NDMA-dannelse basert på for eksempel data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin, ytterligere forsøksdata (*in vitro/in vivo*) eller informasjon i litteraturen.

De andre vilkårene som ble påkrevd i startfasen av denne framgangsmåten, opprettholdes for alle legemidler:

2. Det bør fastsettes en grense for NDMA i spesifikasjonen for frigivelse av legemidlet. Denne grensen bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Grensen ved endt holdbarhetstid bør være basert på største døgndose med ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1), med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse av grensen for NDMA fram til utløp av legemidlets holdbarhetstid bør demonstreres gjennom relevante data fra produksjonspartier med legemidlet.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør innføre en kontrollstrategi når det gjelder N-nitrosaminer for ranitidinholdige legemidler.

For alle andre tilfeller (orale preparater eller andre indikasjoner for parenterale preparater) bør det 1. vilkåret for å oppheve en tilbakekalling avtalt i startfasen av henvisningen gjelde:

1. «Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør sende kvantitative data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin og demonstrere hvorvidt resultatene støtter et positivt nytte-risiko-forhold for produktet.»

Endelig nytte-risiko-forhold

Den 3. juni 2020 ga én innehaver av markedsføringstillatelse (S.A.L.F.) en detaljert begrunnelse for revurdering av CHMPs opprinnelige uttalelse.

Etter å ha gjennomgått begrunnelsen fra innehaveren av markedsføringstillatelsen og de tilgjengelige kliniske sikkerhetsdataene bekreftet CHMP sitt tidligere ståsted om at det ikke foreligger noen årsakssammenheng mellom ranitidinbehandling og utvikling av kreft hos pasienter, og at tilhørende erklæring derfor ikke trenger å endres. Potensiell kreft risiko på grunn av NDMA-eksponering knyttet til bruk av ranitidin er imidlertid lav og vil sannsynligvis ikke bli påvist med konvensjonelle dyrestudier eller epidemiologiske studier. Data fra epidemiologiske eller kliniske undersøkelser viste ikke økt risiko for kreft hos mennesker etter bruk av ranitidin, men en teoretisk risiko kan ikke utelukkes.

Basert på alle tilgjengelige data og etter nøye vurdering av begrunnelsen for revurdering bekreftet CHMP at LTL-metoden ikke er relevant for å begrunne en høyere mengde NDMA i ranitidinholdige parenterale preparater.

Ingen andre risikoreduserende tiltak enn å begrense bruken som enkelttilførsel for premedisinering før anestesi til pasienter som risikerer å utvikle et syreaspirasjonssyndrom (Mendelsons syndrom), ble identifisert av innehaveren av markedsføringstillatelsen. En kortere brukstid ville imidlertid redusere den faktiske risikoen for pasientene, men dette kan ikke gjøre det mulig å fastsette høyere grenser.

I lys av usikkerhetsmomentene rundt risikoen for endogen NDMA-dannelse fra ranitidin og nedbryting over tid fra virkestoffet som fører til NDMA, vurderte CHMP derfor at risikoen knyttet til forekomst av NDMA i ranitidinholdige legemidler veier tyngre enn nytten. CHMP vurderer derfor at nytte-risiko-forholdet for alle legemidler som inneholder ranitidin, er negativt.

CHMP vurderte at for IV-preparater til engangsbruk kan det være mulig at det med den lavere tilførte dosen (og engangsbruk) er en lavere relevans for potensiell endogen dannelse av NDMA i nyrene på grunn av den lavere eksponeringen etter tilførsel for engangsbruk. CHMP reviderte vilkårene for å oppheve tilbakekallingen av markedsføringstillatelsene for å ta hensyn til dette elementet for disse særlige legemidlene.

Begrunnelse for CHMPs uttalelse

Begrunnelsene er følgende:

- CHMP vurderte prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF for ranitidinholdige legemidler.
- Tester utført av innehaverne av markedsføringstillatelsen, produsenter av virkestoffet, offisielle medisinske kontrollaboratorier og internasjonale vedkommende myndigheter viste at NDMA, som IARC har klassifisert som «sannsynligvis kreftframkallende for mennesker» (kreftframkallende stoff i klasse 2A), ble funnet i nesten alle produksjonspartier med ranitidinholdige legemidler testet over det akseptable nivået basert på de aktuelle prinsippene fastsatt i ICH M7 (R1).
- CHMP gjennomgikk alle tilgjengelige data for å evaluere de potensielle rotårsakene som kan føre til forekomst av NDMA i ranitidinholdige legemidler. CHMP vurderte også begrunnelsen fra én innehaver av markedsføringstillatelse (S.A.L.F) som grunnlag for anmodning om revurdering av CHMPs uttalelse.
- CHMP konkluderte med at NDMA ikke bare er til stede i ranitidinholdige legemidler som en urenheter som kan dannes under produksjonsprosessen, men også på grunn av nedbryting av ranitidin som legemiddel. Nedbrytingen av ranitidin i legemidler er foreløpig utilstrekkelig beskrevet.

- Dessuten konkluderte CHMP med at risikoen for endogen dannelse av NDMA etter at ranitidin er gitt, ikke kan utelukkes på nåværende tidspunkt, og at det bør utføres ytterligere undersøkelser.
- Data fra epidemiologiske eller kliniske undersøkelser viste ikke økt risiko for kreft hos mennesker etter bruk av ranitidin, men risiko kan ikke utelukkes, ettersom de aktuelt tilgjengelige dataene kanskje ikke oppdager en slik risiko.
- Omfanget av dannelse av NDMA særlig på grunn av nedbryting av legemidlet og potensiell endogen dannelse vekker alvorlige bekymringer knyttet til ranitidinholdige legemidlers sikkerhet. Ettersom det er slik usikkerhet knyttet til forekomst av NDMA i legemidlet, risiko for *in vivo*-dannelse samt omfanget, identifiserte CHMP ikke andre risikobegrensende tiltak enn å unngå bruk, noe som kan begrense risikoen til et akseptabelt nivå på nåværende tidspunkt. Derfor vurderte CHMP at risikoene knyttet til forekomst av NDMA i ranitidinholdige produkter veier tyngre enn nytten. På grunn av ovenstående betenkeligheter støttet ikke CHMP bruk av en metode som tar utgangspunkt i eksponering mindre enn gjennom hele livet (LTL, less-than-lifetime) for fastsettelse av framtidige NDMA-grenser for ranitidin.
- CHMP vurderte at for parenterale preparater til engangsbruk kan det være mulig at det er en lavere relevans for potensiell endogen dannelse av NDMA i nyrene på grunn av den lavere eksponeringen etter tilførsel for engangsbruk.

CHMPs vurdering

CHMP vurderer følgelig at nytte-risiko-forholdet for ranitidinholdige legemidler ikke er gunstig.

I henhold til artikkel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler komiteen derfor endring av markedsføringstillatelsene for ranitidinholdige legemidler.

For at tilbakekallingen av ranitidinholdige legemidler skal oppheves, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen oppfylle følgende vilkår:

For ranitidin som inneholder legemidler til engangsbruk:

1. For å støtte et positivt nytte-risiko-forhold for disse produktene bør innehaveren av markedsføringstillatelsen drøfte relevansen av endogen NDMA-dannelse basert på for eksempel data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin, ytterligere forsøksdata (in vitro/in vivo) eller informasjon i litteraturen.
2. Det bør fastsettes en grense for NDMA i spesifikasjonen for frigivelse av legemidlet. Denne grensen bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Grensen ved endt holdbarhetstid bør være basert på største døgndose med ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1), med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse av grensen for NDMA fram til utløp av legemidlets holdbarhetstid bør demonstreres gjennom relevante data fra produksjonspartier med legemidlet.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør innføre en kontrollstrategi når det gjelder N-nitrosaminer for ranitidinholdige legemidler.

For alle andre ranitidinholdige produkter

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør sende kvantitative data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin og demonstrere hvorvidt resultatene støtter et positivt nytte-risiko-forhold for produktet.

2. Det bør fastsettes en grense for NDMA i spesifikasjonen for frigivelse av legemidlet. Denne grensen bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Grensen ved endt holdbarhetstid bør være basert på største døgndose med ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1), med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse av grensen for NDMA fram til utløp av legemidlets holdbarhetstid bør demonstreres gjennom relevante data fra produksjonspartier med legemidlet.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør innføre en kontrollstrategi når det gjelder N-nitrosaminer for ranitidinholdige legemidler.