

Bilag III

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne

For at få ophævet suspenderingen af ranitidinholdige lægemidler skal de kompetente myndigheder sikre, at nedenstående betingelser er opfyldt af indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelse.

Betingelserne for at få ophævet suspensionen af markedsføringstilladelse for parenterale ranitidinformuleringer **kun til enkeltadministration** er som følger:

Betingelser for ophævelse af suspensionen
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 (<i>in vitro/in vivo</i>) 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.

Hvad angår alle andre ranitidinholdige lægemidler, skal markedsføringstilladelsesindehaveren/-indehaverne for at få ophævet suspensionen opfylde følgende betingelser:

Betingelser for ophævelse af suspensionen
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.