

Anhang III

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Um die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Ranitidin-haltige Arzneimittel aufzuheben, müssen die zuständigen Behörden sicherstellen, dass der/die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (MAH) die nachfolgenden Bedingungen erfüllt hat/haben:

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für parenterale Ranitidin-Präparate **ausschließlich für die Einzelanwendung** lauten wie folgt:

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung
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 (<i>in vitro/in vivo</i>) 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 muss/müssen der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Folgendes vorlegen, um die Aussetzung aufzuheben:

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung
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.