

Παράρτημα ΙΙΙ

Όροι για την άρση της αναστολής της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Όροι για την άρση της αναστολής της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Για να αρθεί η αναστολή της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη, οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να διασφαλίσουν ότι έχουν εκπληρωθεί οι κατωτέρω προϋποθέσεις από τον(τους) κάτοχο(-ους) άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Οι προϋποθέσεις για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας παρεντερικών σκευασμάτων ρανιτιδίνης **για εφάπαξ χρήση μόνο** είναι οι εξής:

Όρος για την άρση της αναστολής
1. Προκειμένου να τεκμηριώσει θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω προϊόντα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να εξετάσει τη σημασία του ενδογενούς σχηματισμού NDMA με βάση, για παράδειγμα, δεδομένα σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA στον άνθρωπο από τη ρανιτιδίνη, πρόσθετα πειραματικά δεδομένα (in vitro/in vivo) ή πληροφορίες από τη βιβλιογραφία.
2. Θα πρέπει να καθοριστεί ένα όριο για την NDMA στις προδιαγραφές απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το εν λόγω όριο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα όρια NDMA που τυχόν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Το όριο στο τέλος της διάρκειας ζωής θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σε συμμόρφωση με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη της NDMA τα 96 ng/ημέρα.
3. Η συμμόρφωση με το όριο για την NDMA έως το τέλος της διάρκειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποδειχθεί μέσω κατάλληλων δεδομένων από παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος.
4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει μια στρατηγική ελέγχου όσον αφορά τις N-νιτροζαμίνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.

Για την άρση της αναστολής κυκλοφορίας όλων των υπόλοιπων προϊόντων που περιέχουν ρανιτιδίνη, ο(οι) Κάτοχος(-οι) Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να προσκομίσει (-ουν) τα εξής:

Όρος για άρση της αναστολής
1. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ποσοτικά δεδομένα σχετικά με τον ενδογενή σχηματισμό της NDMA στους ανθρώπους από τη ρανιτιδίνη και να αποδείξει ότι τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος.
2. Θα πρέπει να καθοριστεί ένα όριο για την NDMA στις προδιαγραφές απελευθέρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το εν λόγω όριο θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη οποιαδήποτε αύξηση στα όρια NDMA που τυχόν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μελετών σταθερότητας. Το όριο στο τέλος της διάρκειας ζωής θα πρέπει να βασίζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση ρανιτιδίνης ελεύθερης βάσης λαμβάνοντας υπόψη την οδό χορήγησης σε συμμόρφωση με την οδηγία M7(R1) του ICH, με μέγιστη ημερήσια πρόσληψη της NDMA τα 96 ng/ημέρα.
3. Η συμμόρφωση με το όριο για την NDMA έως το τέλος της διάρκειας ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αποδειχθεί μέσω κατάλληλων δεδομένων από παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όρος για άρση της αναστολής

4. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει μια στρατηγική ελέγχου όσον αφορά τις N-νιτροζαμίνες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρανιτιδίνη.