

### **Viðauki III**

**Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar markaðsleyfisins/-leyfanna**

## Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar markaðsleyfisins/-leyfanna

Til þess að innköllun verði aflétt fyrir lyf sem innihalda ranitidín þurfa lögbær yfirvöld að tryggja að neðangreind skilyrði hafi verið uppfyllt af markaðsleyfishafanum/-höfunum.

Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar markaðsleyfis fyrir lyfjablöndu ranitidíns utan meltingarvegara **einungis fyrir einstaka notkun** er eftirfarandi:

Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar
1. Til þess að styðja við jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu þessara vara þá skal markaðsleyfishafinn ræða gildi innrænnar myndunar NDMA sem byggir t.d. á gögnum um innræna myndun NDMA í mannfólki frá ranitidíni, viðbótartilraunargögn (á tilraunastofu/í lifandi veru) eða skriflegum gögnum.
2. Setja ætti takmark fyrir NDMA í gæðalýsingu lokasamþykktar lyfsins. Þetta takmark ætti að taka tillit til greina allrar aukningar á magni NDMA sem vart verður við í stöðugleikarannsóknnum. Takmörkin við lok endingartíma eiga að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu Ranitidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1), með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag.
3. Sýna skal fram á að farið sé eftir takmörkum fyrir NDMA til loka endingartíma lyfsins með viðeigandi gögnum úr framleiðslulutum lyfsins.
4. Markaðsleyfishafinn skal útfæra eftirlitsáætlun varðandi N-nítrósamín fyrir lyf sem innihalda ranitidín.

Til þess að aflétta innköllun fyrir allar aðrar vörur sem innihalda ranitidín, þá skal markaðsleyfishafinn/-hafarnir veita eftirfarandi:

Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar
1. Markaðsleyfishafi skal senda inn megindeleg gögn um innræna myndun NDMA í mönnum frá ranitidíni og sýna fram á hvort niðurstöðurnar styðji jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu fyrir lyfið.
2. Setja ætti takmark fyrir NDMA í gæðalýsingu lokasamþykktar lyfsins. Þetta takmark ætti að taka tillit til greina allrar aukningar á magni NDMA sem vart verður við í stöðugleikarannsóknnum. Takmörkin við lok endingartíma eiga að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu Ranitidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1), með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag.
3. Sýna skal fram á að farið sé eftir takmörkum fyrir NDMA til loka endingartíma lyfsins með viðeigandi gögnum úr framleiðslulutum lyfsins.
4. Markaðsleyfishafinn skal útfæra eftirlitsáætlun varðandi N-nítrósamín fyrir lyf sem innihalda ranitidín.