

### **Aneks III**

**Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ranitydynę może zostać zniesione, jeśli właściwe urzędy zapewnią spełnienie przez podmioty odpowiedzialne warunków wymienionych poniżej:

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatów ranitydyny do stosowania pozajelitowego, **przeznaczonych wyłącznie do jednokrotnego zastosowania**, są następujące:

Warunki zniesienia zawieszenia
1. Na poparcie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do tych produktów podmiot odpowiedzialny powinien omówić znaczenie endogennego powstawania NDMA na podstawie np. danych dotyczących endogennego powstawania NDMA z ranitydyny u ludzi, dodatkowych danych doświadczalnych (uzyskanych w warunkach <i>in vitro/in vivo</i> ) lub danych literaturowych.
2. W specyfikacji zwolnienia produktu leczniczego należy wprowadzić wartość graniczną zawartości NDMA. Taka wartość graniczna powinna uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany podczas badań stabilności. Wartość graniczna na zakończenie okresu trwałości powinna bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng.
3. Zgodność zawartości NDMA do zakończenia okresu trwałości produktu leczniczego z wartością graniczną powinna zostać wykazana na podstawie odpowiednich danych dotyczących różnych serii produktu leczniczego.
4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.

W przypadku wszystkich pozostałych produktów zawierających ranitydynę w celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić:

Warunki zniesienia zawieszenia
1. Podmiot odpowiedzialny powinien przekazać dane ilościowe o endogennym powstawaniu NDMA z ranitydyny u ludzi i wykazać, że wyniki stanowią właściwe umotywowanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka.
2. W specyfikacji zwolnienia produktu leczniczego należy wprowadzić wartość graniczną zawartości NDMA. Taka wartość graniczna powinna uwzględniać ewentualny wzrost stężenia NDMA zaobserwowany podczas badań stabilności. Wartość graniczna na zakończenie okresu trwałości powinna bazować na maksymalnej przyjmowanej w ciągu doby dawce ranitydyny jako wolnej zasady, z uwzględnieniem drogi podania w sposób zgodny z wytyczną ICH M7(R1) i uwzględnieniem maksymalnego dobowego spożycia NDMA wynoszącego 96 ng.

### Warunki zniesienia zawieszenia

3. Zgodność zawartości NDMA do zakończenia okresu trwałości produktu leczniczego z wartością graniczną powinna zostać wykazana na podstawie odpowiednich danych dotyczących różnych serii produktu leczniczego.
4. Podmiot odpowiedzialny powinien wdrożyć strategię kontroli N-nitrozoamin w przypadku produktów leczniczych zawierających ranitydynę.