

### **Bijlage III**

**Voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunning(en) voor  
het in de handel brengen**

## Voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Voor opheffing van de schorsing van geneesmiddelen die ranitidine bevatten, moeten de bevoegde instanties erop toezien dat de volgende voorwaarden door de vergunninghouder(s) worden vervuld.

De voorwaarden voor opheffing van de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen voor parenterale ranitidine-preparaten **die uitsluitend bedoeld zijn voor eenmalig gebruik**, luiden als volgt:

Voorwaarde voor opheffing van de schorsing
1. om een positieve baten-risicoverhouding van deze producten te ondersteunen dient de vergunninghouder de relevantie van endogene vorming van NDMA te bespreken op basis van bijvoorbeeld gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens, aanvullende experimentele gegevens (in vitro/in vivo) of informatie uit de literatuur;
2. er moet een grenswaarde voor NDMA worden vastgesteld in de specificatie voor vrijgave van het geneesmiddel. Bij deze grenswaarde moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De grenswaarde aan het einde van de houdbaarheidstermijn moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse inname van 96 ng/dag NDMA;
3. de naleving met betrekking tot de grenswaarde voor NDMA tot het einde van de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel moet worden aangetoond aan de hand van passende gegevens afkomstig van partijen van het geneesmiddel;
4. de vergunninghouder moet een controlestrategie toepassen met betrekking tot N-nitrosaminen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.

Voor opheffing van de schorsing van alle andere geneesmiddelen die ranitidine bevatten, dient de vergunninghouder het volgende te overleggen:

Voorwaarde voor opheffing van de schorsing
1. de vergunninghouder moet kwantitatieve gegevens over de endogene vorming van NDMA uit ranitidine bij de mens indienen en aantonen dat de resultaten een positieve baten-risicoverhouding van het product ondersteunen;
2. er moet een grenswaarde voor NDMA worden vastgesteld in de specificatie voor vrijgave van het geneesmiddel. Bij deze grenswaarde moet rekening worden gehouden met een tijdens stabiliteitsonderzoeken waargenomen stijging van de concentratie NDMA. De grenswaarde aan het einde van de houdbaarheidstermijn moet zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse dosis ranitidine vrije base, waarbij rekening moet worden gehouden met de toedieningswijze overeenkomstig ICH M7(R1), met een maximale dagelijkse inname van 96 ng/dag NDMA;

3. de naleving met betrekking tot de grenswaarde voor NDMA tot het einde van de houdbaarheidstermijn van het geneesmiddel moet worden aangetoond aan de hand van passende gegevens afkomstig van partijen van het geneesmiddel;
4. de vergunninghouder moet een controlestrategie toepassen met betrekking tot N-nitrosaminen voor geneesmiddelen die ranitidine bevatten.