

Vedlegg III

Vilkår for opphevelse av tilbakekalling av markedsføringstillatelsene

Vilkår for opphevelse av tilbakekalling av markedsføringstillatelsene

For at tilbakekallingen av ranitidinholdige legemidler skal oppheves, skal vedkommende myndigheter sikre at innehaveren av markedsføringstillatelsen oppfyller følgende vilkår.

Følgende vilkår gjelder for opphevelse av tilbakekalling av markedsføringstillatelsen for parenterale ranitidinpreparater som er **kun til engangsbruk**:

Vilkår for opphevelse av tilbakekalling
1. For å støtte et positivt nytte-risiko-forhold for disse produktene bør innehaveren av markedsføringstillatelsen drøfte relevansen av endogen NDMA-dannelse basert på for eksempel data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin, ytterligere forsøksdata (in vitro/in vivo) eller informasjon i litteraturen.
2. Det bør fastsettes en grense for NDMA i spesifikasjonen for frigivelse av legemidlet. Denne grensen bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Grensen ved endt holdbarhetstid bør være basert på største døgndose med ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1), med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse av grensen for NDMA fram til utløp av legemidlets holdbarhetstid bør demonstreres gjennom relevante data fra produksjonspartier med legemidlet.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør innføre en kontrollstrategi når det gjelder N-nitrosaminer for ranitidinholdige legemidler.

For at tilbakekallingen skal oppheves for alle andre ranitidinholdige produkter, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen framlegge følgende:

Vilkår for opphevelse av tilbakekalling
1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør sende kvantitative data om endogen dannelse av NDMA hos mennesker fra ranitidin og demonstrere hvorvidt resultatene støtter et positivt nytte-risiko-forhold for produktet.
2. Det bør fastsettes en grense for NDMA i spesifikasjonen for frigivelse av legemidlet. Denne grensen bør ta hensyn til enhver økning i NDMA-nivåer som observeres under stabilitetsundersøkelser. Grensen ved endt holdbarhetstid bør være basert på største døgndose med ranitidin som fri base under hensyn til tilførselsveien i samsvar med ICH M7(R1), med et største daglig inntak av NDMA på 96 ng/dag.
3. Overholdelse av grensen for NDMA fram til utløp av legemidlets holdbarhetstid bør demonstreres gjennom relevante data fra produksjonspartier med legemidlet.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør innføre en kontrollstrategi når det gjelder N-nitrosaminer for ranitidinholdige legemidler.