

### **Anexo III**

## **Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

## Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Para o levantamento da suspensão dos medicamentos que contêm ranitidina, as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelo(s) titular(es) das autorizações de introdução no mercado.

As condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para preparações parentéricas de ranitidina **apenas para utilização única** são as seguintes:

Condição para o levantamento da suspensão
1. Para sustentar uma relação risco-benefício positiva para estes medicamentos, o titular da AIM deve discutir a relevância da formação endógena de NDMA com base, por exemplo, em dados sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina, dados experimentais adicionais (in vitro/in vivo) ou informação da literatura.
2. Deve ser estabelecido um limite para a NDMA na especificação de libertação do medicamento. Este limite deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O limite no final do prazo de validade deve basear-se na dose diária máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia.
3. A conformidade com o limite para a NDMA até ao final do prazo de validade do medicamento deve ser demonstrada através de dados adequados de lotes do medicamento.
4. O titular da AIM deve implementar uma estratégia de controlo em relação às N-nitrosaminas para os medicamentos que contêm ranitidina.

Para o levantamento da suspensão de todos os outros medicamentos que contêm ranitidina, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar:

Condição para o levantamento da suspensão
1. O titular da AIM deve apresentar dados quantitativos sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina e demonstrar se os resultados suportam uma relação risco-benefício positiva do medicamento.
2. Deve ser estabelecido um limite para a NDMA na especificação de libertação do medicamento. Este limite deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O limite no final do prazo de validade deve basear-se na dose diária máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia.

3. A conformidade com o limite para a NDMA até ao final do prazo de validade do medicamento deve ser demonstrada através de dados adequados de lotes do medicamento.
4. O titular da AIM deve implementar uma estratégia de controlo em relação às N-nitrosaminas para os medicamentos que contêm ranitidina.