

Bilaga III

**Villkor för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet/godkännandena
för försäljning ska upphöra**

Villkor för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet/godkännandena för försäljning ska upphöra

För att det tillfälliga upphävandet av läkemedel som innehåller ranitidin ska upphöra ska behöriga myndigheter kontrollera att innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning har uppfyllt följande villkor:

Villkoren för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning för ranitidinberedningar **endast för engångsbruk** är följande:

Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet
1. Som stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för dessa läkemedel ska innehavaren av godkännande för försäljning diskutera relevansen av endogen bildning av NDMA baserat på exempelvis data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor, ytterligare experimentella data (in vitro/in vivo) eller litteraturuppgifter.
2. Ett gränsvärde för NDMA ska fastställas i läkemedlets materialspecifikation vid frisläppandet. Gränsvärdet ska beräknas med beaktande av alla ökning av de NDMA-nivåer som observerats under stabilitetsstudier. Gränsvärdet när hållbarhetstiden går ut ska vara baserat på högsta dagliga dos av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag av NDMA på 96 ng per dag.
3. Att gränsvärdet för NDMA efterlevs tills läkemedlets hållbarhetstid går ut ska visas genom lämpliga data från tillverkningsbatcher av läkemedlet.
4. Innehavare av godkännande för försäljning ska införa en kontrollstrategi för N-nitrosaminer i läkemedel som innehåller ranitidin.

För att det tillfälliga upphävandet av alla övriga läkemedel som innehåller ranitidin ska upphöra ska innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning ha uppfyllt följande villkor:

Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet
1. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in kvantitativa data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor och påvisa att resultaten stöder ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet.
2. Ett gränsvärde för NDMA ska fastställas i läkemedlets materialspecifikation vid frisläppandet. Gränsvärdet ska beräknas med beaktande av alla ökning av de NDMA-nivåer som observerats under stabilitetsstudier. Gränsvärdet när hållbarhetstiden går ut ska vara baserat på högsta dagliga dos av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag av NDMA på 96 ng per dag.
3. Att gränsvärdet för NDMA efterlevs tills läkemedlets hållbarhetstid går ut ska visas genom lämpliga data från tillverkningsbatcher av läkemedlet.
4. Innehavare av godkännande för försäljning ska införa en kontrollstrategi för N-nitrosaminer i läkemedel som innehåller ranitidin.