## Příloha III

## Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

## Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Před zrušením pozastavení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících ranitidin příslušné orgány zajistí, aby držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci splnil (splnili) níže uvedené podmínky.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci pro parenterální přípravky obsahující ranitidin **pouze pro jednorázové použití** jsou následující:

| | Podmínky pro zrušení pozastavení |
|---|---|
| 1. | Aby bylo možné podpořit příznivý poměr přínosů a rizik těchto přípravků, je třeba, aby držitel rozhodnutí o registraci diskutoval význam endogenní tvorby NDMA např. na základě údajů o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí, dodatečných experimentálních údajů (*in vitro* / *in vivo*) nebo přehledu literatury. |
| 2. | Ve specifikaci pro uvolnění léčivého přípravku by měl být stanoven limit pro NDMA. Tento limit by měl brát v úvahu jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Limit na konci doby použitelnosti by měl být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7 (R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den. |
| 3. | Dodržování limitu pro NDMA do konce doby použitelnosti léčivého přípravku by mělo být prokázáno na základě příslušných údajů o šaržích léčivého přípravku. |
| 4. | Držitel rozhodnutí o registraci by měl u léčivých přípravků obsahujících ranitidin zavést kontrolní strategii pro N-nitrosaminy. |

Pro všechny ostatní přípravky obsahující ranitidin musí pro zrušení pozastavení držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci poskytnout následující:

| | Podmínky pro zrušení pozastavení |
|---|---|
| 1. | Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit kvantitativní údaje o endogenní tvorbě NDMA z ranitidinu u lidí a prokázat, zda výsledky podporují příznivý poměr přínosů a rizik přípravku. |
| 2. | Ve specifikaci pro uvolnění léčivého přípravku by měl být stanoven limit pro NDMA. Tento limit by měl brát v úvahu jakékoliv zvýšení hladin NDMA pozorované během studií stability. Limit na konci doby použitelnosti by měl být založen na maximální denní dávce volné báze ranitidinu s ohledem na cestu podání v souladu s pokyny ICH M7 (R1) a s maximálním denním příjmem NDMA 96 ng/den. |
| 3. | Dodržování limitu pro NDMA do konce doby použitelnosti léčivého přípravku by mělo být prokázáno na základě příslušných údajů o šaržích léčivého přípravku. |
| 4. | Držitel rozhodnutí o registraci by měl u léčivých přípravků obsahujících ranitidin zavést kontrolní strategii pro N-nitrosaminy. |