



EVROPSKA KOMISIJA
GENERALNA DIREKCIJA ZA PREDUZETNIŠTVO I INDUSTRIJU

Roba široke potrošnje
Lekovi

NAPOMENE ZA PODNOSIOCE ZAHTEVA

**VODIČ ZA IZRADU
SAŽETKA KARAKTERISTIKA LEKA
oktobar 2005.**

Ovaj vodič biće uključen u *Propise koji se odnose na medicinske proizvode u Evropskoj Uniji*,
Volumen 2C, *Notice to Applicants*

MODUL 1.3 SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Član 8(3)(j) Direktive 2001/83/EC i član 6(1) Uredbe (EC) 726/2004 zahtevaju da, u cilju dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet, u zahtevu mora biti uključen i Sažetak karakteristika leka (*Summary of Product Characteristics* - SPC) u skladu sa članom 11 Direktive 2001/83/EC¹. U skladu sa članom 21 Direktive 2001/83/EC, kada se izda dozvola za stavljanje leka u promet, nosilac dozvole za stavljanje leka u promet biće obavešten, od strane nadležnih organa zemalja članica na koje se to odnosi, da one odobravaju taj SPC. Za odluke koje se odnose na centralizovanu proceduru stavljanja leka u promet, u skladu sa članom 10 Uredbe (EC) 726/2004, konačna odluka Komisije i odobreni SPC upućuju se Nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet. Prema tome, SPC predstavlja neodvojivi i integralni deo Dozvole za stavljanje leka u promet.

SPC sadrži prihvaćene stavove o konkretnom leku do kojih se došlo u toku procesa procene. Tako prihvaćen sadržaj SPC-a, ne sme se menjati, osim uz odobrenje nadležne institucije koja ga je i odobrila.

SPC predstavlja osnovne informacije za zdravstvene stručnjake o tome kako se konkretni lek koristi bezbedno i delotvorno. Informacije za pacijenta, sastavljaju se u skladu sa sadržajem SPC-a. *Guideline on excipients in the label and Package leaflet of medicinal products for human use*, odnosi se i na SPC.

SPC nema za cilj da daje opšte savete o lečenju određenih medicinskih stanja. S druge strane, u SPC-u treba pomenuti specifične aspekte terapije koji su povezani sa upotrebom konkretnog leka, ili sa njegovim dejstvima.

Ovaj vodič daje savete o principima iznošenja informacija u SPC-u. Podnosioci zahteva treba da zadrže integritet svakog dela ovog dokumenta tako što će u svaki pojedini odeljak uključiti samo informacije koje su relevantne za odeljak pod tim naslovom. Međutim, može postojati potreba da se neka pitanja pomenu u više odeljaka SPC-a, i u takvoj situaciji pojedinačne tvrdnje se mogu povezivati upućivanjem na druge odeljke u kojima se nalaze relevantne dodatne informacije.

Kada postoji vodič za izradu SPC za konkretnu terapijsku grupu (npr. antibiotici), farmakološku grupu (npr. benzodiazepini), ili vrstu proizvoda (npr. vaccine), taj vodič treba uzeti u obzir.

Evropska Komisija i neke zemlje članice nalažu poseban SPC za svaki farmaceutski oblik i jačinu leka. Ako se režim doziranja leka zasniva na upotrebi nekoliko jačina ili farmaceutskih oblika, u SPC-u mogu biti neophodna ograničena pozivanja na druge jačine ili farmaceutske oblike istog leka. U svrhu davanja informacija onima koji će lek propisivati, različiti SPC za različite farmaceutske oblike i jačine leka mogu se kod određenih lekova kombinovati (u okviru istog spektra).

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA: NAPOMENE U VEZI ODELJAKA

1. IME LEKA

(Zaštićeno) ime leka, jačina i farmaceutski oblik

U odeljcima SPC-a u kojima se konkretno traži puna informacija o imenu leka, posle ovog imena treba navesti i jačinu i farmaceutski oblik. Međutim, kada se u tekstu inače poziva na dati lek, jačina i farmaceutski oblik se ne moraju ponovo pominjati uz ime leka. Kada se pominju farmakodinamska i farmakokinetička svojstva aktivne supstance, treba koristiti Internacionalno nezaštićeno ime (INN) ili drugo uobičajeno ime aktivne supstance, a ne ime proizvoda/leka.

Kad god je to moguće, podstiče se upotreba zamenica (npr. "on"/"ovaj lek").

¹ Modul 1.3 sadrži SPC.

Jačina

Jačina leka treba da označi količinu aktivnih supstanci, koja je značajna za identifikaciju i upotrebu proizvoda i treba da bude u skladu sa količinom navedenom u kvantitativnom sastavu i doziranju leka. Na isti način treba navesti različite jačine leka, npr. 250 mg, 500 mg, 750 mg. Upotrebu decimalnog zareza treba izbegavati tamo gde se on može lako ukloniti (npr. 250 mikrograma, a ne 0,25 mg). Međutim, tamo gde spektar različitih jačina istog farmaceutskog oblika leka uključuje jačine koje su veće od jedne jedinice (npr. 250 mikrograma, 1 mg i 6 mg), u nekim slučajevima može biti primerenije da se jačine izraze u istim jedinicama u cilju poređenja (npr. 0,25 mg, 1 mg i 6 mg). Iz razloga bezbednosti, mikrograme i milione (kao jedinice) treba uvek navoditi kao celu reč, a ne kao skraćenice.

Farmaceutski oblik

Farmaceutski oblik leka treba da bude definisan punim standardnim terminima Evropske farmakopeje, koristeći množinu tamo gde je to primereno (npr. tablete). Ako odgovarajući standardni termin ne postoji, može se koristiti odobreni kombinovani standardni termin. Ako ni na ovaj način nije moguće definisati farmaceutski oblik leka, nadležna institucija (Agencija) treba da kontaktira Evropsko odeljenje za kvalitet lekova (*European Department for the Quality of the Medicines - EDQM*) Saveta Evrope. Ne treba navoditi ni način davanja, niti oblik primarnog pakovanja (kontaktne ambalaže), osim ako nisu deo standardnog naziva ili tamo gde postoje identični proizvodi koji se mogu razlikovati samo pozivanjem na oblik primarnog pakovanja.

Za izražavanje imena i jačine (tradicionalnih) biljnih lekova, deklaracija treba da bude u skladu sa *Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products*.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Moraju se navesti svi detalji o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu leka, u smislu sadržaja aktivnih i pomoćnih supstanci čije je poznavanje neophodno za pravilnu primenu leka i ako je primereno, na kraju odeljaka 4.3 ili 4.4 treba uneti standardnu rečenicu, npr. „Za pomoćne supstance, videti odeljak 6.1”. Isto tako, treba pogledati i *Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*, koji je objavljen na veb-sajtu Evropske komisije u *Notice to Applicants Volume 3B* [<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/home.htm>].

Ako je i rastvarač deo leka, potrebne informacije treba navesti u odgovarajućim delovima (najčešće u odeljcima 3, 6.1, 6.5 i 6.6).

Prikaz kvalitativnog sastava

Aktivna supstanca treba da bude označena njenim preporučenim Internacionalnim nezaštićenim imenom (INN) i uz to da li je u obliku soli ili hidrata (ako je značajno) ili imenom iz Evropske farmakopeje ukoliko je to ime leka usvojeno u Evropi. Ako aktivna supstanca nema preporučeni INN, treba uzeti ime iz Evropske farmakopeje. Ako aktivna supstanca ne postoji u farmakopeji, treba koristiti uobičajeno ime. Ukoliko supstanca nema ni uobičajeno ime, treba koristiti njen naučni naziv. Supstance koje nemaju tačan naučni naziv, treba opisati navodeći kako i od čega su pripremljene. Reference za farmakopejski kvalitet ne treba navoditi.

Za (tradicionalni) biljni lek, deklaracija kvalitativnog sastava treba da bude u saglasnosti sa *Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products*.

Za radiofarmaceutski kit, deklaracija kvalitativnog sastava treba jasno da navede da radioizotop nije deo tog kompleta.

Prikaz kvantitativnog sastava

Količina aktivne supstance treba da bude izražena na jedinicu doziranja (za inhalacione proizvode sa dozimetrom - na unetu dozu i/ili na izmerenu dozu), na jedinicu zapremine ili na jedinicu mase leka i ovo se mora odnositi na označavanje jačine leka u odeljku 1.

Soli i hidrati

Kada je aktivna supstanca prikazana u obliku soli ili hidrata, kvantitativni sastav treba izraziti u jedinicama mase (ili biološku aktivnost u internacionalnim ili drugim jedinicama) aktivnog entiteta (baza, kiselina ili anhidrovani deo), npr. „60 mg toremifena (u obliku tormifen - citrata)”, ili „, toremifen-citrata (odgovara 60 mg toremifena)”.

Kada je so formirana *in situ* u toku procesa proizvodnje gotovog leka, u kvantitativnom sastavu leka treba navesti količinu aktivnog entiteta od koga je so i formirana *in situ*.

Kada je dobro poznata aktivna supstanca sastojak leka čija je jačina tradicionalno izražavana u odnosu na so ili hidrat, tada i kvantitativni sastav leka može biti deklarisan u odnosu na so ili hidrat, npr. „60 mg diltiazem-hidrohlorida“. Ovo pravilo se može primeniti i za so formiranu *in situ*.

Estri i pro-lekovi

Kada je aktivna supstanca u obliku estra ili pro-leka, kvantitativni sastav leka treba izraziti u odnosu na količinu estra ili pro-leka. Kada je aktivni entitet - aktivna supstanca već odobrenog leka, kvantitativni sastav leka treba izraziti i u odnosu na količinu tog aktivnog entiteta.

Oralni praškovi za rastvorenje i suspenzije

Za jednodozne proizvode, količina aktivne supstance treba da bude izražena na jedinicu doziranja ili na jedinicu zapremine koja se dozira posle rekonstitucije; u nekim slučajevima je potrebno navesti i molarnu koncentraciju.

Parenteralni oblici izuzev praškova za rekonstituisanje

Za jednodozne parenteralne preparate, gde je ukupni sadržaj kontejnera (kontaktne ambalaže) dat kao pojedinačna doza („koristi se ceo sadržaj“), količinu aktivne supstance treba navesti onako kako je data (npr. 20 mg, itd.), ne uključujući prepunjavanje ili višak leka. Na kontaktnoj ambalaži treba označiti količinu aktivne supstance u 1 ml preparata, kao i u ukupnoj zapremini.

Za jednodozne parenteralne preparate, gde je količina koju treba primeniti izračunata na osnovu telesne mase ili površine tela pacijenta ili neke druge promenljive („koristi se deo sadržaja“), treba navesti količinu aktivne supstance u 1 ml preparata. Na kontaktnoj ambalaži treba označiti i količinu aktivne supstance u ukupnom volumenu, ne uključujući prepunjavanje ili višak leka.

Za višedozne i parenteralne preparate velikih zapremina, treba navesti količinu aktivne supstance u 1 ml preparata, 100 ml, 1000 ml itd., kako je već primereno, osim za višedozne vakcine koje sadrže „n“ pojedinačnih doza vakcine. U ovom slučaju, jačinu (biološku aktivnost) treba izraziti u zapremini pojedinačne doze. Prepunjavanje ili višak leka ne treba uključivati.

Tamo gde je to primereno, npr. kontrastna sredstva za rentgenska snimanja i parenteralni proizvodi koji sadrže neorganske soli, količinu aktivne supstance (ili supstanci) treba izraziti u milimolima. Za kontrastna sredstva za rentgenska snimanja koja sadrže aktivnu supstancu sa jodom, uz količinu aktivne supstance treba da bude navedena i količina joda koja se nalazi u 1 ml preparata.

Praškovi za rekonstituciju neposredno pred parenteralnu upotrebu

Kada je proizvod prašak namenjen za rekonstituciju neposredno pred primenu, treba navesti ukupnu količinu aktivne supstance u kontejneru, ne uključujući prepunjavanje ili višak leka, kao i količinu aktivne supstance u 1 ml posle rekonstitucije, osim ako ne postoje različiti načini rekonstitucije ili se koriste različite količine koje će rezultovati u različitim finalnim koncentracijama.

Koncentrati

Količinu treba izraziti kao sadržaj aktivne supstance u 1 ml koncentrata, kao na ukupnu zapreminu koncentrata. Treba da bude naveden i sadržaj aktivne supstance u 1 ml preparata posle njegovog razblaživanja na preporučeni način, osim ako se koncentrat razblažuje u okviru niza različitih finalnih koncentracija.

Transdermalni flasteri

Treba navesti sledeće kvantitativne podatke: količinu aktivne supstance u pojedinačnom flasteru, srednju dozu koja se oslobađa u jedinici vremena kao i površinu flastera u okviru koje dolazi do oslobađanja aktivne supstance, npr. „svaki transdermalni flaster površine 10 cm² sadrži 750 mikrograma estradiola i oslobađa 25 mikrograma estradiola za 24 sata“.

Višedozni čvrsti ili polučvrsti preparati

Količinu aktivne supstance treba izraziti, kada je to moguće, u jedinici doziranja, ili u gramima, ili u 100 g ili u procentima, kako je već primereno.

Bioški lekovi

Ako se radi o normalnim imunoglobulinima, treba navesti i procentualnu zastupljenost potklasa IgG.

Ako se radi o vakcinama, za aktivne supstance treba navesti sadržaj (biološku aktivnost) u zapremini pojedinačne doze (npr. u 0,5 ml). Za pomoćne materije koje su prisutne, treba navesti kvalitativni i kvantitativni sadržaj.

Prirodu svakog ćelijskog sistema koji je korišćen u proizvodnji vakcine, i ako je to relevantno, upotrebu rekombinantne DNK tehnologije, uključujući i izraze „proizvedeno u ćelijama XXX, rekombinantnom DNK tehnologijom“ treba pomenuti u SPC-u, na način koji je naveden u sledećim primerima:

- „proizvedeno u humanim diploidnim (MRC-5) ćelijama“
- „proizvedeno u ćelijama *Escherichia coli*, rekombinantnom DNK tehnologijom“
- „proizvedeno u ćelijama pilećeg embriona“
- „dobijeno iz humane plazme donora“.

Biljni lekovi

Deklaracija kvantitativnog sastava biljnih lekova treba da bude u saglasnosti sa *Napomenama uz Vodič za kvalitet biljnih lekova*.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Farmaceutski oblik mora biti definisan prema Evropskoj farmakopeji, korišćenjem punog standardnog termina (videti odeljak 1). Termin koji se koristi u ovom odeljku treba da bude isti kao i termin koji je korišćen u odeljku 1. Međutim, kada se na malom primarnom pakovanju koristi skraćenica za standardni termin iz Evropske farmakopeje, u ovom odeljku treba dodati i taj skraćeni termin u zagradi.

Preporučuje se da se vizuelni opis izgleda proizvoda (boja, oznake, itd.) daju u posebnom pasusu ili redu, posle standardnog naziva farmaceutskog oblika, uključujući i informacije o pH i osmolarnosti, kako je već potrebno, npr.

„Tablete.

Bele, okrugle, ravne, sa kosim ivicama i oznakom '100' sa jedne strane“.

Ako su tablete proizvedene sa podeonom crtom, treba dati i informaciju o tome da li se na tableti vidi podeona crta, npr. „podeona crta služi samo da olakša gutanje, a ne za podelu na jednake doze“ ili „tableta se može podeliti na jednake delove“.

U slučaju da se proizvod pre upotrebe mora rekonstituisati, u ovom odeljku treba navesti kako on izgleda pre rekonstituisanja. Izgled proizvoda posle rekonstituisanja, treba navesti u odeljku 4.2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Indikacije treba navesti jasno i koncizno i treba definisati ciljnu bolest ili stanje, praveći razliku između terapijske primene (simptomatska, kurativna ili koja modifikuje evoluciju ili progresiju bolesti), preventivne primene (primarna ili sekundarna) i dijagnostičke primene. Kada je to primereno, treba definisati i ciljnu populaciju, posebno kada se primenjuju ograničenja za određene populacije pacijenata.

Parametre efikasnosti praćene u kliničkim ispitivanjima normalno ne treba uključivati, osim ako je njihovo pominjanje posebno primereno za indikacije, prema dokumentima u vezi efikasnosti pojedinih terapijskih grupa lekova tipa *Notes for Guidance* ili *Points to Consider Documents*, koje je donela Komitet za lekove za upotrebu u humanoj medicini (CHMP). Svrha preventivnih indikacija može se navesti u opštim crtama. Ovo treba uraditi i za ciljnu populaciju.

Kada rezultati studija koje su sprovedene kasnije daju dodatnu definiciju ili dopunske informacije o odobrenim indikacijama, takve informacije mogu se uzeti u obzir za uključivanje u odeljak 5.1, pod uslovom da same po sebi ne predstavljaju novu indikaciju.

Obavezni uslovi za upotrebu proizvoda koji nisu primerenije obuhvaćeni drugim delovima SPC-a mogu se uključiti i ovde, ako je to značajno, npr. prateće mere koje se odnose na ishranu, promene u stilu života ili druge terapije.

Tamo gde je lek indikovao u konkretnoj starosnoj grupi, kao što su deca/adolescenti, indikacije treba da navedu i starosnu granicu, npr. „X je indikovao kod <dece><adolescentata> starije od X <meseci><godina >“.

4.2 Doziranje i način primene

U slučaju ograničenog propisivanja leka, ovaj odeljak treba da počne konkretnim navođenjem tih uslova. Doza treba da bude jasno definisana za svaki način primene i za svaku indikaciju.

Tamo gde je to primereno, treba navesti i kakve su zvanične preporuke (npr. za primarnu vakcinaciju i antibiotike, kao i za *buster* dozu).

Navesti konkretne preporuke za doziranje prema intervalu doziranja na odgovarajući način (npr. mg, mg/kg, mg/m²) za svaku starosnu kategoriju, tamo gde je to primereno (navesti raspone uzrasta), t.j. za decu onako kako je navedeno (videti i *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children (CPMP/EWP/462/95)*, odraslih i starijih pacijenta.

Ovde treba dati i kratke instrukcije značajne za pravilnu primenu leka. Detaljne informacije i uputstvo za pripremu i/ili rekonstituciju preparata, treba navesti u odeljku 6.6 „*Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*“ sa upućivanjem na ovaj odeljak, ili u ovom odeljku (4.2).

Tamo gde je to primereno, treba obuhvatiti i sledeće aspekte:

- maksimalna preporučena doza (pojedinačna, dnevna i/ili ukupna),
- potreba za titracijom doze,
- normalno trajanje terapije i sva ograničenja dužine primene leka i, ako je primereno, potreba za postepenim smanjivanjem doze do ukidanja, ili saveti u vezi prekida terapije,
- savet o tome šta treba uraditi ako se propusti jedna ili više doza,
- savet o preventivnim merama koje treba preduzeti da bi se neke neželjene reakcije na lek izbegle (npr. davanje antiemetika), sa upućivanjem na odeljak 4.4,
- uzimanje leka u odnosu na uzimanje hrane,
- savet koji se odnosi na ponovljenu primenu, sa informacijama o intervalima koje treba poštovati između pojedinih tretmanskih ciklusa, kako je već primereno i
- interakcije koje zahtevaju specifično prilagođavanje doziranja, sa upućivanjem na druge odgovarajuće odeljke SPC-a (npr. 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2).

Tamo gde je to primereno za konkretni lek, treba uneti i napomene poput ove „Jačina ovog leka izražena je u jedinicama <registrovano ime>. Ove jedinice ne odgovaraju jedinicama koje se koriste za izražavanje jačine drugih preparata <ime aktivne supstance>“.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Ovde treba dati raspoložive relevantne informacije o posebnim populacijama pacijenata kao što su osobe sa oštećenjem funkcije bubrega/jetre, gerijatrijski ili pedijatrijski pacijenti.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Ovde treba navesti potrebna podešavanja doze za specifične grupe bolesnika, npr. koje se odnose na:

- bubrežnu insuficijenciju; preporuke za doziranje treba što je moguće preciznije povezati sa graničnim vrednostima (za razlikovanje stepena oštećenja), koje su potvrđene praćenjem odgovarajućih biomarkera u kliničkim studijama sprovedenim kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, kao i rezultatima tih ispitivanja.
- insuficijenciju jetre; doziranje se navodi u skladu sa karakteristikama pacijenata uključenih u klinička ispitivanja, npr. „ciroza povezana sa upotrebom alkohola“, kao i sa definicijama korišćenim u tim studijama, npr. *Child-Pugh* skor/status pacijenata.
- druge prateće bolesti.

Tamo gde je to primereno, treba navesti i savete značajne za podešavanje doze, npr. na osnovu praćenja kliničkih znakova i simptoma, i/ili laboratorijskih ispitivanja, uključujući i koncentracije leka.

Pedijatrijska populacija

Tamo gde se lek koristiti i kod dece, treba uvesti i poseban podnaslov „pedijatrijski pacijenti“. Informacije treba dati za specifične podgrupe pedijatrijskih pacijenata, t.j. u skladu sa smernicama ICH E11.

Starosna granica treba da odražava procenu raspoložive dokumentacije i da se odnosi na starosne intervale u kojima se preporučuje različito doziranje. Date informacije treba da se odnose samo na uzraste za koje je pokazana zadovoljavajuća efikasnost i bezbednost leka. Ako je neophodno, kod novorođenčadi (prevremeno i na vreme rođenih) informacije treba prikazati uzimajući u obzir gestacijsku starost ili starost po začeću.

U ovom odeljku treba navesti režim doziranja koji je ispitivan i koji se pokazao zadovoljavajućim. Uzimajući u obzir raspoložive pedijatrijske formulacije, doza se može izraziti na telesnu masu ili na površinu tela, zavisno od toga što se pokazalo optimalnim, npr. deca uzrasta 2-4 godine: 1 mg/kg telesne mase, dva puta na dan tokom nedelju dana (do doze za odrasle).

Ako pedijatrijska formulacija nije odobrena, predlaže se sledeći tekst ispod podnaslova „pedijatrijski pacijenti“:

- a. „Ne preporučuje se primena leka X kod dece <mlađe><starije> od Y godina, usled <nedostatka><nedovoljnih> podataka o njegovoj bezbednosti i/ili efikasnosti u navedenom uzrastu“ (i eventualno se pozvati na tekst sadržan u odeljcima 5.1 i/ili 5.2)
- b. „Iskustvo u primeni ovog leka kod dece je ograničeno“ ili „Nedostaje iskustvo u primeni ovog leka kod dece (videti odeljke 4.4 i 5.2)“.
- c. „Primena leka kod dece: Nema relevantnih indikacija za primenu <registrovano ime leka> kod dece“ (kada indikacija nije relevantna za ovu populaciju).
- d. „Primena leka X kod dece je kontraindikovana“ (upućivanje na tekst sadržan u odeljku 4.3)

Ako određeni lek nije ispitivan u pedijatrijskoj populaciji, ili ako nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se mogla odobriti njegova upotreba kod dece, treba navesti da se lek ne preporučuje za upotrebu u specifičnoj podgrupi pedijatrijskih pacijenata dok se ne dobiju dodatni podaci. Ako oni postoje, dodatne informacije o razlozima za ovakav savet, kao i o upotrebi u pojedinim starosnim podgrupama pedijatrijskih pacijenata, mogu da se uključe u odeljke 4.4, 5.1 ili 5.3, kako je već primereno, sa upućivanjem na tekst sadržan u ovom odeljku.

Sve ovakve informacije koje se odnose na pedijatrijske starosne grupe treba da budu transparente i da oslikavaju raspoložive podatke.

U izuzetnim slučajevima, kada „formulacija za odrasle“ uključuje i indikaciju i doziranje kod dece, ili uključuje samo preporuku za doziranje kod dece, i kada se iz sasvim opravdanih naučnih razloga ne mogu razviti odgovarajuće pedijatrijske formulacije (t.j. kada je neophodno pedijatrijsku formulaciju pripremati *ex tempore* iz formulacije za odrasle), u odeljak 6.6 treba uključiti i relevantna uputstva za ovu pripremu sa upućivanjem na odeljak 4.2. Ovakve informacije obezbeđuje Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, u cilju unapređenja kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti takvih *ex tempore* preparata za upotrebu kod dece.

4.3 Kontraindikacije

Predmet ovog odeljka su situacije u kojima lek ne sme da se primenjuje iz bezbednosnih razloga, t.j. zbog kontraindikacija. U ovakve situacije spadaju određene kliničke dijagnoze, konkomitantne bolesti, demografski faktori (npr. pol, uzrast) ili predispozicije (npr. metabolički ili imunološki faktori, prethodne neželjene reakcije na lek ili grupu lekova). Ove situacije moraju da se iznesu nedvosmisleno, sveobuhvatno i sasvim jasno.

Moraju se navesti i drugi lekovi ili grupe lekova koji se ne smeju koristiti istovremeno ili jedan za drugim, bilo na bazi podataka ili uverljivih teorijskih razloga. Ako je primereno, treba se pozvati i na odeljak 4.5.

Po pravilu, populaciju pacijenata koja nije ispitivana u kliničkim studijama treba pomenuti u odeljku 4.4, a ne u ovom odeljku, osim ako ne postoji neko bezbednosno pitanje koje se može predvideti (npr. upotreba supstanci koje se izlučuju preko bubrega sa uskom terapijskom širinom kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom). Međutim, ako su pacijenti isključeni iz kliničkog ispitivanja zbog kontraindikacija usled ozbiljnih bezbednosnih problema, to treba pomenuti u ovom odeljku. Ako je to relevantno, treba se pozvati i na odeljak 4.5.

Samo ako je trudnoća strogo kontraindikovana, to treba pomenuti ovde. U odeljku 4.6 treba uputiti na sadržaj ovog odeljka, i dati dodatne informacije o razlozima.

Ovde treba uključiti i preosetljivost na bilo koju od pomoćnih materija ili rezidualnih materija iz procesa proizvodnje, kao i sve kontraindikacije koje nastaju usled prisustva određenih pomoćnih materija leka (videti *Guideline on excipients in the label and Package leaflet of medicinal products for human use*).

Kada se radi o biljnim lekovima, preosetljivost koja je proširena i na druge biljke iz iste porodice ili druge delove iste biljke, treba da se označi kao kontraindikacija tamo gde je to primereno.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka

Redosled upozorenja i mera predostožnosti treba da bude određen značajem navedenih informacija o bezbednosti.

Tačan sadržaj ovog odeljka razlikovaće se za svaki pojedini proizvod i terapijska stanja za koje je namenjen. Međutim, predlaže se da se sledeće stavke uključe kada su značajne za specifičan proizvod. Grupe pacijenata kod kojih je upotreba ovog leka kontraindikovana, treba pomenuti samo u odeljku 4.3 i to ovde ne treba ponavljati. U ovom odeljku treba da se prikažu dole navedene pojedinosti:

- Uslovi pod kojima bi upotreba leka mogla biti prihvatljiva, ako su posebni uslovi za njegovu upotrebu ispunjeni.
- Posebne grupe pacijenata, kao što su starije osobe i deca, kod kojih će se verovatno ispoljiti neželjene reakcije na određeni lek ili grupu lekova (pod normalnim uslovima upotrebe), npr. konkretne starosne grupe, pacijenti sa insuficijencijom bubrega, jetre (uključujući i stepen oštećenja, kao što je blag, umeren ili težak), ili srca (uključujući NYHA klasifikaciju).
- Okolnosti pod kojima su svi pacijenti izloženi riziku od ispoljavanja navedenih neželjenih reakcija, ali se incidencija ili težina ovih reakcija razlikuju kod određenih populacija.
- Ozbiljne neželjene reakcije na koje se mora upozoriti lekar koji propisuje lek, situacije u kojima se to može desiti, kao i mere koje mogu biti neophodne, npr. urgentna reanimacija
- Kada je ishod neke neželjene reakcije posebno ozbiljan i/ili se ona ispoljava često, to se može naglasiti tako što se takve informacije stavljaju na sam početak ovog odeljka.
- Ako postoje posebni rizici koji su povezani sa uvođenjem nekog leka u terapiju (npr. efekat prve doze) ili sa njegovim prekidanjem (npr. *rebound* fenomen, *withdrawal* sindrom), i to treba pomenuti u ovom odeljku, zajedno sa merama koje treba preduzeti da bi se to sprečilo.
- Sve mere koje se mogu preduzeti da se identifikuju rizični pacijenti i spreči pojava neželjenih reakcija ili rano otkrije početak ili pogoršanje štetnih stanja. Kada postoji potreba za pažljivim praćenjem simptoma ili znakova koji predstavljaju rane znakove upozorenja na razvoj ozbiljnih neželjenih reakcija na lek, u odeljku treba uneti i ovu informaciju. Svaku potrebu za konkretnim kliničkim ili laboratorijskim praćenjem, takođe treba navesti. Ako se u takvim okolnostima ili stanjima preporučuje smanjenje doze, to treba uneti u odeljak 4.2, a u ovom odeljku naznačiti upućivanje na taj odeljak.

- Ovde treba navesti klinički značajne interakcije kada po pravilu upotrebu kombinacija treba izbegavati, sa pozivanjem na odeljak 4.5.
- Sva upozorenja koja su neophodna za pomoćne ili rezidualne materije iz proizvodnog procesa.

U izuzetnim slučajevima, posebno važne informacije o bezbednosti leka mogu se uključiti masnim slovima i uokviriti.

Sve neželjene reakcije koje su opisane u ovom odeljku ili za koje je poznato da su posledica stanja koja su ovde pomenuta, moraju se uključiti i u odeljak 4.8.

U slučaju imunoloških preparata, navode se sve posebne mere predostrožnosti koje treba da preduzima lice koje rukuje takvim proizvodima i koje ih daje pacijentima, zajedno sa merama predostrožnosti koje treba da preduzima sam pacijent.

Tamo gde je to primereno, treba pomenuti i specifične interakcije sa biološkim testovima, kao npr. *Coombs*-ov test i Beta-laktamski test.

Opisi upozorenja i mera predostrožnosti koji se odnose na trudnoću i dojenje, na sposobnost za upravljanje vozilima i mašinama, kao i drugi aspekti interakcija treba da se obrade u odeljcima 4.6, 4.7 i 4.5, istim redosledom.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ovaj odeljak treba da pruži informacije o potencijalu za klinički značajne interakcije na osnovu farmakodinamskih svojstava i *in vivo* farmakokinetičkih ispitivanja leka, sa posebnim naglaskom na interakcije zbog kojih se daju preporuke u vezi sa upotrebom ovog leka. Ovo uključuje i rezultate *in vivo* interakcija, koji su značajni za ekstrapolaciju efekta sa marker („probne“) supstance na druge lekove koji imaju ista farmakokinetička svojstva kao i sam marker.

Prvo treba navesti interakcije koje utiču na upotrebu ovog leka, a posle njih i one interakcije koje dovode do klinički značajnih promena u upotrebi drugih lekova.

Interakcije koje su pomenute u drugim delovima SPC-a treba da budu opisane ovde, sa upućivanjem na te druge odeljke.

Redosled izlaganja treba da bude takav da se prvo navode kontraindikovane kombinacije, potom one čija se istovremena upotreba ne preporučuje, a posle toga ostale.

Sledeće informacije treba dati za svaku klinički značajnu interakciju:

- a. Preporuke: koje mogu biti
 - istovremena upotreba je kontraindikovana (sa upućivanjem na odeljak 4.3),
 - istovremena upotreba se ne preporučuje (sa upućivanjem na odeljak 4.4)
 - mere predostrožnosti koje uključuju podešavanje doze (sa upućivanjem na odeljke 4.2 i 4.4), navodeći konkretne situacije kada one mogu biti potrebne; za preporučene doze treba uputiti na odeljak 4.2.
- b. Sve kliničke manifestacije i efekte na koncentracije u plazmi i površinu ispod krive (PIK) osnovnog jedinjenja ili aktivnih metabolita i/ili na laboratorijske parametare.
- c. Mehanizam interakcije, ako je poznat.

Treba opisati i interakcije koje nisu ispitivane *in vivo*, ali se mogu predvideti na osnovu *in vitro* ispitivanja ili na osnovu drugih situacija i studija, ukoliko zbog njih dolazi do promene u upotrebi leka, sa upućivanjem na odeljke 4.2 ili 4.4.

Ovaj odeljak treba da pomene trajanje interakcija kada se prekida primena nekog leka sa klinički značajnim interakcijama (npr. inhibitor ili induktor enzima). Zbog toga može biti potrebno da se podesi doza. Treba pomenuti i potrebu za *washout* periodom (bez lekova), kada se posle prekida primene jednog leka, u terapiju uvodi drugi lek.

Treba navesti i informacije o drugim značajnim interakcijama, kao što su interakcije sa biljnim preparatima, hranom ili drugim farmakološki aktivnim supstancama koje se ne koriste u medicinske svrhe.

Ovde treba navesti i farmakodinamske interakcije, kada postoji mogućnost klinički značajnog potenciranja efekata ili pojave štetnih aditivnih efekata.

Rezultati koji pokazuju odsustvo interakcija ovde treba da budu pomenuti samo ako je to od većeg interesa za lekare koji propisuju lek, ili ako bi to moglo da im bude značajno. Ako nisu sprovedena nikakva ispitivanja interakcija, to treba jasno navesti.

Dodatne informacije o specijalnim populacijama

Ako postoji grupa pacijenata kod kojih je interakcija ozbiljnija, ili se očekuje da interakcija bude jače izražena npr. kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom (u slučaju da je paralelni put eliminacije leka izlučivanje preko bubrega), pedijatrijski pacijenti, stariji bolesnici, itd., takve informacije treba uneti ovde. Ako je lek indikovao kod dece, a ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih, tu informaciju treba navesti uz preporuke o istovremenoj upotrebi.

Pedijatrijska populacija

Ovde treba dati informacije koje su specifične za konkretnu starosnu grupu.

Ako postoje interakcije koje su specifične za decu, ta informacija može se dati u okviru podnaslova „pedijatrijski pacijenti“. Opšti efekti leka na enzime verovatno su isti kod odraslih i dece. Međutim, rezultujuća izloženost leku i kliničke konsekvence farmakokinetičkih interakcija kod odraslih i dece, mogu da se razlikuju. Prema tome, ako su ispitivanja interakcija rađena kod odraslih, treba uključiti i rečenicu „Ispitivanja interakcija rađena su samo kod odraslih“, ako se smatra da je to značajno za lekara koji propisuje lek. Ovo je posebno važno ako se daju i konkretne preporuke za doziranje. Isto se odnosi i na farmakodinamske interakcije lekova.

U slučajevima u kojima interakcije sa hranom dovode do preporuka o istovremenom davanju uz obrok ili sa specifičnom vrstom hrane, ako je moguće treba napomenuti i da li je ta informacija značajna za decu (posebno novorođenčad i odojčad) čija ishrana može biti potpuno drugačija (100 % mleka kod novorođenčadi prema možda 0 % kod odraslih) u poređenju sa uslovima u kojima je rađeno ispitivanje.

Ako ispitivanja interakcija nisu rađena, to treba jasno navesti.

4.6 Primena leka u periodu trudnoće i dojenja

Opšte preporuke

Stav „Kontraindikovano u trudnoći“ treba da bude podržan podacima dobijenim kod ljudi (teratogenost ili fetotoksičnost) ili uverljivim pretkliničkim podacima. Kada se navodi da je primena u trudnoći ili u periodu dojenja kontraindikovana, to treba uključiti i u odeljak 4.3.

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet treba da učini napor da obezbedi prihvatljive razloge za preporuku upotrebe leka u periodu trudnoće i dojenja, kao i kod žena koje mogu da rađaju.

Treba pomenuti sledeće:

Žene koje mogu da rađaju/kontracepcija

Preporuke za upotrebu ovog leka kod žena koje mogu da rađaju treba dati kada je to primereno, uključujući i testove na trudnoću, kontracepciju. Kada je potrebna delotvorna kontracepcija za pacijentkinje i njihove partnere u toku terapije i definisanog perioda po okončanju terapije, u ovaj odeljak treba uključiti i razloge za to (videti Prilog 1).

Trudnoća

Prema pretkliničkim podacima,

- u ovaj odeljak treba uključiti samo zaključke reproduktivnih studija. Može se navesti i vrsta na kojoj je lek ispitivan, ako se ona razlikuje od vrste koju preporučuje odgovarajuće uputstvo. Dodatne detalje treba navesti u odeljku 5.3.
- zaključci pretkliničkih studija toksičnosti nisu neophodni i ne moraju se pominjati, ako je poznato da je lek teratogen kod ljudi ili ako se zna da je bezbedan kod ljudi.

Prema kliničkim podacima,

- u ovaj odeljak treba uključiti sveobuhvatne informacije o značajnim neželjenim pojavama zabeleženim kod embriona, fetusa, novorođenčeta i trudnice, gde je to primereno. Kada postoje podaci, treba navesti i učestalost takvih događaja (na primer učestalost defekata pri rođenju).
- u ovaj odeljak treba navesti i obim postojećeg iskustva u primeni leka kod ljudi, ako nisu zabeleženi nikakvi neželjeni događaji u trudnoći (nema iskustva, ograničeno iskustvo).

Prema tome, ovaj paragraf treba da uključi i sledeće:

- a) Podatke o kliničkom iskustvu u primeni leka u periodu trudnoće, uz učestalost kada je to primereno.
- b) Zaključke iz razvojnih studija koje su značajne za procenu rizika, u vezi sa izlaganjem leku u periodu trudnoće. U ovom paragrafu treba pomenuti samo malformativne, fetotoksične i neonatalne efekte. Dodatni detalji, kada je to primereno, treba da se uključe u odeljak 5.3.
- c) Preporuke o upotrebi konkretnog leka tokom različitih perioda gestacije. Jednom rečenicom treba navesti i razloge za davanje konkretnih preporuka.
- d) Preporuke za praćenje izloženosti leku u toku trudnoće, kada je to primereno (uključujući i relevantni specifični monitoring, kao što je ultrazvučni pregled fetusa, specifično biološko ili kliničko praćenje novorođenčeta).

U odeljcima 4.3, 4.4 i 4.8, može se uključiti i upućivanje na ovaj odeljak, kako je već primereno.

U Prilogu 1, dati su primeri mogućih rečeničnih formulacija za ovaj odeljak.

Period dojenja

Ako su na raspolaganju, treba pomenuti i kliničke podatke uključujući i zaključke studija o prelasku aktivne supstance i/ili njenih metabolita u majčino mleko (pozitivna/negativna ekskrecija, odnos mleko/serum). Dodatne detalje treba uneti u odeljak 5.2. Ako postoje, treba uključiti i informacije o neželjenim dejstvima kod odojčeta.

Treba dati i informaciju o prekidu ili nastavku dojenja i/ili prekidu ili nastavku terapije u slučaju kada se preporučuje prekid terapije ili prekid dojenja i treba navesti razloge za to.

Zaključak o prelasku aktivne supstance i/ili njenih metabolita u mleko iz ispitivanja na životinjama, treba davati samo ako takvi podaci iz ispitivanja na ljudima nisu dostupni.

U Prilogu 3, dati su primeri mogućih rečeničnih formulacija za ovaj odeljak.

Fertilnost

Nije potrebno pominjati fertilnost ako nema podataka o uticaju leka na fertilnost (u kliničkim ili pretkliničkim studijama).

Glavne informacije o mogućim efektima leka na fertilnost muškaraca i žena moraju se uključiti u ovaj odeljak.

Ovaj paragraf treba da uključi:

- a) Kliničke podatke ako su dostupni.
- b) Značajne zaključke iz pretkliničkih ispitivanja toksičnosti ako ih ima (što je za diskusiju sa toksikolozima, posebno sa aspekta prediktivnog značaja za ljude). Dodatne detalje treba uključiti u odeljak 5.3.
- c) Preporuke za upotrebu leka kada se planira trudnoća, a fertilnost može biti ugrožena terapijom.

Ako je neophodno i kako je već primereno, može se uključiti i upućivanje na odeljak 4.3.

4.7 Uticaj leka na psihofizičke sposobnosti pri upravljanju motornim vozilima i rukovanju mašinama

Na osnovu farmakodinamskog profila, zabeleženih neželjenih reakcija i/ili specifičnih studija sa ciljnom populacijom usmerenih na procenu sposobnosti upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, treba precizirati da li lek: a) nema ili ima zanemarljiv uticaj, b) ima slab ili umeren uticaj, c) ima značajan uticaj na ove sposobnosti. Uticaj same bolesti na ove sposobnosti ne treba navoditi.

Za slučajeve b i c, treba navesti posebna upozorenja/mere opreza pri upotrebi leka.

4.8 Neželjena dejstva

Ovaj odeljak treba da obezbedi sveobuhvatne informacije na osnovu svih neželjenih reakcija (*adverse drug reactions ADRs*) koje potiču iz kliničkih studija, postmarketinških ispitivanja ili spontanog prijavljivanja i koje su sa lekom povezane barem osnovanom sumnjom, kao i na osnovu *best-evidence* procene svih zabeleženih neželjenih događaja i svih činjenica značajnih za procenu kauzalnosti, ozbiljnosti i učestalosti. U ovom kontekstu, sve neželjene reakcije moraju se uključiti u SPC, ako su barem moguće uzročno povezane sa lekom, na osnovu primera o njihovoj komparativnoj incidenciji u kliničkim ispitivanjima, ili nalaza epidemioloških studija i/ili procene uzročno-posledične veze u pojedinačnim prijavama. Neželjene događaje bez barem suspektne uzročno-posledične povezanosti sa lekom, ne treba ni navoditi u SPC.

Važno je da ceo ovaj deo bude formulisan konciznim i konkretnim, specifičnim jezikom i da ne sme da uključi informacije kao što su tvrdnje koje se odnose na odsustvo specifičnih neželjenih reakcija, druge navode o komparativnoj učestalosti, osim onih koji su dole navedeni, ili izjave o opštoj dobroj podnošljivosti. Tvrdnje kojima se navodi odsustvo dokaza o uzročnoj povezanosti, nisu od pomoći i ne treba ih unositi.

Da bi se pružile jasne i lako dostupne informacije, treba da su strukturisane u skladu sa sledećim preporukama:

a) Za većinu lekova neophodan je opšti opis, koji treba da navede koje se neželjene reakcije ispoljavaju kao najozbiljnije i/ili najčešće. On treba da se nalazi pre detaljnih i specifičnih podataka prikazanih tabelarno (videti pod b). Ovaj opis treba da bude što kraći i da počne davanjem procene procentualne zastupljenosti pacijenata na terapiji lekom kod kojih se može očekivati pojava neželjenih reakcija. Ovi podaci treba da budu u skladu sa prikazanim ciframa i ne bi smeli da sadrže opšte izjave kao što je „podnošljivost leka je dobra“. Dole su dati primeri prihvatljivih izjava (koji se odnose na opštu učestalost i specifičnu učestalost na nivou pojedinih organa u ciljnoj populaciji):

„Pojava neželjenih dejstava može se očekivati kod oko 15% pacijenata. Ona su uglavnom dozno-zavisna i posledica su farmakoloških dejstava samog leka.,

ili

„Neželjena dejstva su retka (<1/1.000). Na početku terapije mogu se javiti epigastrični bol, mučnina, dijareja, glavobolja ili vrtoglavica. Ove reakcije obično su blage i prolaze za nekoliko dana, čak i kada se nastavi sa uzimanjem leka (videti i odeljak (c) dole),,

„Najčešći neželjeni efekti su vrtoglavica i glavobolja, a javljaju se kod oko 6% pacijenata.,

„Oko 30% tretiranih pacijenata ima neželjene reakcije. One se obično pojavljuju u toku prva tri meseca po započinjanju terapije. Dozno-zavisne neželjene reakcije, kao što su gastrointestinalne reakcije i glavobolja, mogu se ponekad ublažiti smanjenjem doze (videti i odeljak (c) dole),,

b) U tabeli treba prikazati neželjene reakcije na osnovu MedDRA klasifikacije, prema sistemima organa gde su se ispoljile. Sistem klasifikacije prema sistemima organa, treba prikazati po redosledu datom u Prilogu 2. Opisi neželjenih reakcija treba da se baziraju na najpribližnijim izrazima u okviru MedDRA terminologije. Ovo će obično biti na nivou preferiranih termina, iako mogu postojati i slučajevi kada može biti primerena i upotreba termina najnižeg nivoa ili izuzetno, grupnih izraza kao što su termini visokog nivoa. Kao opšte pravilo uzima se da svaki ADR treba pripisati najrelevantnijoj klasi sistema organa (*System Organ Class - SOC*) koja se odnosi na ciljni organ. Tako „poremećaje funkcionalnih testova jetre“ treba pre pripisati klasi „hepatobilijarnih poremećaja“, nego klasi „laboratorijskih ispitivanja“. Unutar svake klase sistema organa, neželjena dejstva treba rangirati prema učestalosti ispoljavanja, tako da ona koja su najčešća budu prva, koristeći sledeću konvenciju:

veoma česta (>1/10); česta (>1/100 i <1/10); povremena (>1/1.000 i <1/100); retka (>1/10.000 i <1/1.000); veoma retka (<1/10.000), nije poznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Izrazi koji se koriste za opis učestalosti treba da prate standardne termine koji su utvrđeni u zvaničnom jeziku. U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije treba navoditi po učestalosti, počevši od najučestalijih.

Ne treba koristiti izraze kao što su izolovani/pojedinačni slučajevi/prijave. Ako se za specifične ADR učestalost ne može utvrditi, niti odabrati kategorija učestalosti, može se koristiti dodatna kategorija „nije poznato“.

Izbor kategorije učestalosti kojoj će biti pripisana bilo koja ADR, zasniva se na podacima o učestalosti dobijenim iz studije (kliničkog ili epidemiološkog ispitivanja) koje su dizajnirane na takav način da kada je specifičan neželjeni događaj kod jednog pacijenta prijavljen, on je otkriven u definisanom periodu posmatranja, prijavljen i procenjen barem kao „moguća“ reakcija. Ovo po pravilu zahteva upotrebu odgovarajućih metoda prikupljanja podataka i metoda procene uzročno-posledične veze. U ovoj situaciji, moguće je izračunati tačku procene (najbolju vrednost) „sirove“ incidencije i njen interval pouzdanosti korišćenjem standardnih statističkih metoda, uzimajući u obzir i prirodu ovih podataka (brojilac, imenilac, vremenska dimenzija). Ova tačka procene treba da se koristi za svrstavanje ADR u određenu kategoriju učestalosti ispoljavanja.

Ako se izbor kategorije učestalosti zasniva na više od jedne odgovarajuće studije, treba odabrati kategoriju koja predstavlja najveću učestalost, osim ako se ne koristi specifičnija metoda za detekciju ADR i tako dobije procena nedvosmisleno veće pouzdanosti, npr. integrisana analiza svih prikladnih ispitivanja. Kategorija odabrana za svaku ADR ne treba da oslikava razlike (izračunate u odnosu na placebo ili poredbeni lek), već samo „sirovu“ incidenciju.

Učestalost prijavljivanja neželjenih reakcija u sistemu spontanog prijavljivanja, ne treba koristiti za odabir kategorije učestalosti njihovog ispoljavanja ni u jednoj situaciji. Ako je odlučeno da ADR otkrivenu spontanom prijavljivanjem treba uključiti, tada treba preispitati sve adekvatno dizajnirane studije u kojima je ovakva ADR mogla da bude primećena. Ako iz ovih studija ne mogu da se dobiju validne procene incidencije, ona se mora klasifikovati kao „nije poznata“. Kada postoje različite galenske/farmaceutske formulacije leka, podaci iz odgovarajućih kliničkih ispitivanja za odgovarajuće formulacije mogu da se kombinuju u cilju procene kategorije učestalosti (npr. različite oralne ili enteralne formulacije). Ovo ima za cilj da se dobiju pouzdaniji rezultati. U slučaju različitih načina primene (npr. enteralni prema parenteralni prema inhalacioni, itd.), njih treba obraditi odvojeno.

Tabelarni prikaz učestalosti ADR, procenjene na osnovu kliničkih ispitivanja i izražene na 1.000 pacijenata izloženih leku (incidencija, odgovarajući interval pouzdanosti), koji ne služi dodeli u definisane kategorije učestalosti, može da se uključi samo kada je od posebnog značaja za pacijenta i/ili lekara koji propisuje lek da budu obavešteni o određenim rizicima i njihovim procenama učestalosti. U tim slučajevima bolje je da podaci budu zasnovani na objedinjenim rezultatima studija ili velikim ciljanim studijama koje su sprovedene pod stvarnim uslovima primene leka u praksi.

Kada podaci dolaze iz placebo-kontrolisanih studija, ili iz studije sa kontrolnom grupom koja nije izložena leku i kada je razlika u incidenciji koja se pripisuje leku manja od incidencije pre davanja leka i ako se takva ADR ne smatra važnom, osnovna incidencija se može navesti u „fusnoti“, ili se rezultati mogu prikazati kao dodatna kolona ili u posebnoj tabeli.

U ovim izuzetnim slučajevima kada su navedene preciznije učestalosti ispoljavanja, te cifre treba da budu praćene „fusnotom“ koja objašnjava kako su podaci dobijeni. Metode koje se koriste za dobijanje ovih cifara mogu biti različite, ali uvek moraju da odgovaraju okolnostima. Na primer, napomena može da glasi ovako:

„Visoka incidencija u poređenju sa placebom dobijena je u objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja koje su obuhvatile X pacijenata na leku i Y pacijenata na placebo, gde je incidencija u grupi na placebo iznosila Z“,

„Incidencija suspektih neželjenih reakcija dobijena je u opservacionoj postmarketinškoj studiji sa X pacijenata“.

Ako u ovom odeljku postoji ukupno samo nekoliko neželjenih reakcija, tabelarni prikaz po klasama sistema organa možda nije neophodan.

Tamo gde su dodatni detalji o neželjenim reakcijama opisani u odeljku c), treba naglasiti te reakcije, na primer zvezdicom, a napomenu „videti odeljak c)“ dodati kao fusnotu.

c) Ovaj deo obuhvata podatke koji karakterišu ozbiljne pojedinačne i/ili neželjene efekte koji se često ispoljavaju ili one koji se odnose na veoma teške slučajeve. Ti podaci mogu da sadrže na primer reverzibilnost ili vreme početka teške manifestacije, trajanje reakcije, mehanizam reakcije (ako je to od kliničkog značaja), ili doznu zavisnost. Treba navesti i da li postoji razlika u ispoljavanju neželjenih dejstava između različitih oblika doziranja leka. Ako se radi o kombinovanom preparatu, u ovom odeljku treba navesti koja pojedinačna neželjena dejstva su najčešće povezana sa određenom komponentom kombinovanog preparata, ako je to poznato.

Mere koje treba preduzeti da se izbegnu određene neželjene reakcije, ili aktivnosti koje treba preduzeti u slučaju pojave specifičnih neželjenih dejstava (ako je to od posebnog značaja) treba navesti u poglavlju 4.4 i uputiti na ovaj odeljak.

Svako neželjeno dejstvo koje je direktno rezultat interakcije, treba navesti u ovom odeljku i povezati sa odeljkom 4.5.

d) Ovaj odeljak treba da sadrži podatke o neželjenim dejstvima koja se pripisuju terapijskoj supstanci ili o neželjenim dejstvima farmakološke grupe veoma niske učestalosti ispoljavanja ili sa odloženom pojavom simptoma, koji još nisu primećeni pri upotrebi leka i za koje je opšte prihvaćeno da pripadaju drugim jedinjenjima u istoj grupi. Treba napomenuti činjenicu da su to „klasna neželjena dejstva“.

Treba uključiti i sva neophodna upozorenja o neželjenim dejstvima pomoćnih supstanci leka ili rezidualnih materija iz procesa proizvodnje.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Specifične informacije koje su zabeležene u drugim posebnim populacijama, kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa renalnom ili hepatičkom insuficijencijom, drugim konkomitantnim bolestima, itd.

Pedijatrijska populacija

Ako su neka neželjena dejstva zabeležena specifično kod dece ili ako su u ovoj populaciji zabeležene drugačije učestalosti neželjenih dejstava, takvu informaciju treba dati u delu sa podnaslovom „pedijatrijski pacijenti“. Ako je moguće, ovu informaciju treba podeliti po starosnim grupama u skladu sa preporukom ICH E11. Ako se kod dece očekuje sličan bezbednosni profil leka kao kod odraslih, to može da se navede. Za postojeće proizvode, moguće je da se ovaj zahtev ne može ispuniti jer ne postoje neophodne informacije. U drugim slučajevima, ovu preporuku treba poštovati.

4.9 Predoziranje

Ovde treba opisati akutne simptome i znake kao i potencijalne posledice različitih nivoa primenjenih doza leka, na osnovu slučajnih grešaka i pokušaja samoubistva od strane pacijenata.

Ovde treba opisati način zbrinjavanja slučajeva predoziranja kod ljudi, npr. u vezi sa specifičnim agonistima/antagonistima ili metodama za eliminaciju samog leka, npr. dijalizom.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Specifične informacije koje su zabeležene u drugim posebnim populacijama, kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa renalnom ili hepatičkom insuficijencijom, drugim konkomitantnim bolestima, itd.

Pedijatrijska populacija

Ako postoje posebno značajni pedijatrijski aspekti, treba dodati i podnaslov „pedijatrijski pacijenti“.

Može biti od koristi i da se posebno pomenu oni lekovi koji mogu da dovedu do fatalnog trovanja u posebno rizičnoj grupi male dece (recimo, telesna masa ispod 10 kg može se uzeti kao granična vrednost) ili kada se uzme samo jedna tableta. Ovo je ograničeno na posebnu grupu lekova, koji se moraju čuvati s posebnom pažnjom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

U odeljcima 5.1 – 5.3, potrebno je navesti informacije koje su značajne za lekare koji propisuju lek *kao i za druge zdravstvene stručnjake*, uzimajući u obzir odobrene terapijske indikacije i potencijalne neželjene efekte leka. Navedene izjave treba da budu kratke i jasne.

5.1 Farmakodinamski podaci

Ovde treba navesti:

- farmakoterapijsku grupu (ATC šifru). Ako lek nema ATC šifru, to treba pomenuti na sledeći način: „još nije dodeljena“.
- Mehanizam delovanja (ako je poznat)
- Farmakodinamske efekte
- Kliničku efikasnost i bezbednost

Može biti primereno i da se pruže ograničene informacije, značajne za lekare koji propisuju lek, kao što su glavni rezultati (statistički uverljivi i klinički značajni) koji se odnose na prethodno definisane parametre efikasnosti ili kliničke ishode u pivotalnim studijama, navodeći i glavne karakteristike ispitivane populacije pacijenata. Ovakve informacije o kliničkim ispitivanjima treba da budu sažete, jasne, značajne i odmerene, kao i da rezimiraju nalaze značajnih kliničkih studija koji podržavaju navedenu indikaciju.

Ako se prikažu informacije iz podgrupe ili *post hoc* analize koji se smatraju klinički značajnim i ako se definišu kao takve, to treba uraditi na odmeren način, koji oslikava ograničenu robustnost i pozitivnih i negativnih sekundarnih razmatranja. Veličinu pokazanih efekata, treba prikazati korišćenjem relativnih i apsolutnih vrednosti.

[Za proizvode koji su odobreni pod određenim uslovima (conditional approval) centralizovanom procedurom, treba uključiti sledeće izjave:]

<Ovaj lek odobren je prema postupku odobravanja „pod određenim uslovima“.

To znači da se očekuju dodatni dokazi o ovom leku.

Evropska agencija za lekove (EMA) pregledaće svake godine sve nove informacije o ovom leku i ažurirati SPC, ukoliko bude potrebno.>

[Za proizvode koji su odobreni pod izuzetnim okolnostima (exceptional circumstances), treba uključiti sledeće izjave:]

<Ovaj lek odobren je prema postupku odobravanja „pod izuzetnim okolnostima“.

To znači da zbog <retke prirode bolesti> <naučnih razloga> <etičkih razloga> nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom leku.

{Ime Agencije} pregledaće svake godine sve nove informacije o ovom leku ako budu dostupne i ažurirati SPC, ukoliko bude potrebno.>

5.2 Farmakokinetički podaci

Ovaj deo treba da sadrži farmakokinetičke osobine aktivne supstance relevantne za preporučenu dozu, jačinu i farmaceutski oblik. Ukoliko ovi podaci nisu dostupni, kao alternativa mogu se dati rezultati dobijeni za drugi način primene, drugi farmaceutski oblik ili drugu dozu (jačinu) leka.

Osnovni primarni farmakokinetički parametri, na primer biološka raspoloživost, klirens i poluvreme eliminacije, treba da budu navedeni kao prosečne vrednosti sa merom varijabilnosti.

Farmakokinetički podaci, koji mogu biti uključeni u ovaj odeljak, kada je to relevantno su:

- a. Opšti uvod, informacije o tome da li je lek u obliku prekursora (*pro-drug*) ili da li ima aktivnih metabolita, podaci o hiralnosti, rastvorljivosti, itd.
- b. Opšta farmakokinetička svojstva aktivne supstance (ili supstanci) nakon primene one formulacije leka koja se stavlja u promet.
- **Resorpcija:** potpuna ili nepotpuna resorpcija; apsolutna i/ili relativna bioraspoloživost; efekat prvog prolaza; T_{max} ; uticaj hrane; u slučaju leka koji se primenjuje lokalno - sistemska bioraspoloživost.
 - **Distribucija:** vezivanje za proteine plazme; volumen distribucije; koncentracije u tkivima i/ili plazmi; da li se kinetika leka u organizmu opisuje višeprostopnim modelom.
 - **Biotransformacija:** stepen (obim) metabolizma; koji su metaboliti; aktivnost metabolita; enzimi uključeni u metabolizam; mesto metabolizma; rezultati *in vitro* ispitivanja interakcija koji ukazuju na to da li lek može da indukuje/inhibira metaboličke enzime.
 - **Eliminacija:** poluvreme eliminacije; ukupni klirens; inter i/ili intra-individualna varijabilnost ukupnog klirensa; putevi izlučivanja nepromenjenog leka i metabolita.
 - **Linearnost/nelinearnost:** linearnost/nelinearnost farmakokinetike leka u pogledu doze i/ili vremena; ako farmakokinetika nije linearna, treba navesti razloge za odsustvo linearnosti.

Ovde treba uključiti i dodatne značajne informacije.

- c. Farmakokinetička svojstva kod posebnih kategorija pacijenata
- Varijabilnosti prouzrokovane faktorima kao što su uzrast (starost), pol, pušački status, polimorfni metabolizam i prateća patološka stanja, kao što su renalna i hepatička insuficijencija, uključujući i stepen oštećenja. Ako se smatra da je uticaj ovih faktora na farmakokinetiku leka klinički relevantan, treba ga ovde opisati u kvantitativnom smislu (sa upućivanjem na odeljak 4.2, gde je to primenjivo).
- d. Odnos između farmakokinetičkih i farmakodinamičkih parametara
- Odnos između parametara doza/koncentracija/farmakokinetički parametar i efekta (bilo stvarnog parametra efikasnosti, validiranog surogatnog parametara efikasnosti ili neželjenog dejstva).
 - Doprinos metabolita delovanju leka (ako takvog doprinosa ima)

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Treba dati informacije o svim nalazima u pretkliničkim ispitivanjima koji bi mogli biti od značaja za lekare koji propisuju lek i prepoznavanje bezbednosnog profila leka pri primeni u odobrenim indikacijama i koje nisu već uključene u druge relevantne odeljke SPC-a.

Tokom razvoja novog leka, sproveden je široki spektar različitih pretkliničkih ispitivanja. Njih procenjuje nadležna institucija, u proceduri evaluacije podnete dokumentacije. Ako rezultati ovih ispitivanja nisu dopunske informacije potrebne lekarima koji propisuju lek, onda ove rezultate (bilo da su pozitivni ili negativni) ne treba ponavljati u SPC-u.

Nalaze pretkliničkih ispitivanja treba opisati kratkim i kvalitativnim izjavama, kako je ilustrovano u sledećim primerima:

- Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne opasnosti pri primeni leka kod ljudi.

- Opisani neželjeni efekti primećeni su u prekliničkim ispitivanjima samo pri dozama koje se smatraju dovoljno puta većim od maksimalne doze koja se primenjuje kod ljudi i stoga, imaju mali značaj za kliničku primenu leka.
- Opisane neželjene reakcije nisu zabeležene u kliničkim studijama, ali su u ispitivanjima na životinjama primećene pri dozama koje su slične onima koje se primenjuju kod ljudi i stoga, mogu biti značajne za kliničku primenu leka.

Zaključci o proceni rizika za životnu sredinu, treba da budu uključeni tamo gde je to relevantno, sa pozivanjem na odeljak 6.6.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Ovaj deo treba da sadrži listu pomoćnih supstanci, izraženu samo kvalitativno. Treba uključiti sve pomoćne supstance koje su prisutne u leku, čak i one koje su prisutne u malim količinama, kao što su boje za mastilo. Sve potrebne informacije, definicije i primeri mogu se naći u *Guideline on the Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use*. Kada se radi o transdermalnim flasterima, moraju se navesti svi sastojci flastera (uključujući i lepak, materijal iz koga se oslobađa aktivna supstanca i zaštitni film).

Ne treba navoditi samu aktivnu supstancu, rezidualne supstance korišćene u procesu proizvodnje gotovog proizvoda (na primer, rastvarači, gasovi ili antibiotici kod proizvodnje vakcina), ni lubrikanse za napunjene injekcione špriceve, niti sastojke tela kapsule koji se ne unose u organizam (za inhalacione praškove).

Međutim, neke rezidualne supstance, kao što su zaostale količine antibiotika ili drugih antimikrobnih supstanci, koje su korišćene u procesu proizvodnje i za koje je poznato da su alergeni sa potencijalom za izazivanje neželjenih efekata, treba da budu pomenute u odeljku 4.3.

Ekscipijense treba navoditi po njihovom preporučenom INN, ako postoji, dodajući formu soli ili hidrata ako je to značajno ili po imenu u Evropskoj farmakopeji. Ako pomoćna materija (ekscipijens) nema ni INN, niti farmakopejsko ime, treba je nazvati uobičajenim imenom. Ne treba uključivati informacije o farmakopejskom kvalitetu. Treba navesti E broj, kada on postoji i kada je pomoćna materija navedena u *Guideline on excipients in the label and Package leaflet of medicinal products for human use* (ako ima prepoznatu aktivnost ili dejstvo), uz uobičajeno ime pomoćne supstance.

Sastojke u mešavinama pomoćnih supstanci (mixture) treba navesti pojedinačno. U slučajevima kada potpuni sastav arome ili mirisa nije poznat podnosiocu zahteva, on se može označiti opštim izrazima (npr. „aroma pomorandže“, „miris limuna“). Međutim, moraju se uključiti sve komponente koje su poznate, ili koje imaju poznatu aktivnost ili dejstvo.

Sastojci koji mogu, ali ne moraju da se dodaju zbog podešavanja pH, navode se tako što se posle njih u zagradi navodi „(za podešavanje pH)“.

Fabrička imena ili opšta opisna imena kao što su „boja za mastilo“ ne treba koristiti umesto uobičajenog imena sastojka ili mešavine sastojaka, ali se mogu koristiti u vezi sa imenom (imenima) sastojaka, treba da bude jasno koji se sastojak opisuje kojim imenom.

Hemijski modifikovane pomoćne supstance treba navoditi tako da se izbegne svaka zabuna i omogućiti razlikovanje od nemodifikovane pomoćne supstance, npr. „želatinizirani škrob“.

U cilju jasnoće, preporučuje se da se svaka pomoćna supstanca navodi u novom redu. Može biti korisno da se pomoćne supstance navode po različitim delovima proizvoda, npr. jezgro tablete/film, sastav kapsule/telo, kapa kapsule, itd. Kada se radi o proizvodima čije se pakovanje sastoji od većeg broja kontejnera ili čiji se kontejner sastoji iz dve komore, pomoćne supstance treba navoditi po kontejneru ili po komori.

Za pomoćne supstance ne treba koristiti skraćenice. Međutim, kada je to opravdano u cilju štednje prostora, skraćenice za pomoćne supstance se mogu koristiti za označavanje, pod uslovom da se značenje tih skraćenica objasni u odeljku 6.1.

6.2 Inkompatibilije

Ovaj deo treba da sadrži informacije o fizičkim i hemijskim inkompatibilijama leka sa drugim proizvodima sa kojima će se verovatno rastvarati ili davati istovremeno. Ovo je posebno važno za lekove koji treba da se rekonstituišu i/ili razblažuju pre parenteralne primene. Treba navesti sve značajnije interakcijske probleme, npr. sorpcija proizvoda ili komponenti proizvoda u špric, kontejnere za parenteralne preparate velike zapremine, cevčice, sisteme za parenteralnu primenu, itd.

Informacije o kompatibilnosti proizvoda sa drugim lekovima ili sredstvima ne treba uključivati ovde, već u odeljak 6.6. Sve informacije koje se odnose na farmakološke inkompatibilije sa hranom treba uključiti u odeljak 4.5. Ako je primereno, može se koristiti i standardni izraz „nije primenljivo“.

Za određene farmaceutske oblike, npr. parenteralne, tamo gde je to primereno, treba uključiti neke od sledećih standardnih izjava:

- „*Budući da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima*“
- „*Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.*“

6.3 Rok upotrebe

Treba da se navede rok upotrebe proizvoda upakovanog za prodaju, kao i nakon razblaživanja ili rekonstitucije ili posle prvog otvaranja, kada je to primereno.

Treba dati jasnu naznaku roka upotrebe, u odgovarajućim vremenskim jedinicama.

Za podatke koje treba uključiti u vezi sa rokom upotrebe otvorenih sterilnih proizvoda, treba videti *Note for Guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution*. Rok upotrebe otvorenih proizvoda može se navoditi i za druge lekove, ako razvojne studije pokažu da je to neophodno.

Ne treba pominjati kontejner osim ako se rokovi upotrebe ne razlikuju za različite vrste kontejnera. Ovde ne treba navoditi uslove čuvanja, osim uslova čuvanja po otvaranju (videti odgovarajuće smernice). Ne treba navoditi ni rečenice kao što je „Ne koristiti po isteku roka upotrebe“.

6.4 Posebne mere i upozorenja pri čuvanju leka

U posebna upozorenja treba uneti jednu ili više standardnih rečenica iz *Note for Guidance on declaration of storage conditions in the product information of medicinal products*.

Za čuvanje sterilnih proizvoda koji su otvoreni, razblaženi ili rekonstituisani, treba napraviti vezu sa odeljkom 6.3.

U izuzetnim okolnostima, mogu se dati i informacije o uslovima čuvanja koji se razlikuju od uslova označenih na spoljašnjem pakovanju i u uputstvu za pacijenta, kao i o kratkom roku upotrebe koji se primenjuje pod tim uslovima, ako je odobren.

Kada je potrebno navesti specifično upozorenje za čuvanje leka, treba obratiti pažnju na usklađenost takvog upozorenja između SPC-a, Uputstva za lek i spoljašnjeg pakovanja.

Ovde ne treba uključivati upozorenje da lek treba čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Vrstu kontaktne ambalaže treba navesti korišćenjem standardnih termina iz Evropske farmakopeje; treba pomenuti i materijal od koga je kontaktna ambalaža napravljena („Bočice od stakla tipa I“, „PVC/Aluminijum blisteri“ ili „HDPE bočice“); i treba navesti sve druge komponente proizvoda, npr. igle, tufere, kašičice za doziranje, uređaj za inhalaciju, sredstvo za sušenje. Treba opisati i kontejner u kome se nalazi rastvarač koji se daje uz sam lek. Prekomerne detalje, npr. u vezi boje čepa, prirode toplotom spojenog laka, ne treba unositi. Evo primera podataka koje treba uneti u ovaj odeljak:

„<Zapremina> ml suspenzije u napunjenom špricu (staklo tipa I) sa čepom u vidu klipa (hlorobutilna guma) sa ili bez igle, u pakovanjima od 5 ili 10 napunjenih špriceva“.

„HDPE bočice sa sigurnosnim zatvaračem i desikantom (silika gel). Veličina pakovanja: 30, 60 ili 90 film tableta“

Treba navesti sve veličine pakovanja, koje se stavljaju u promet. Pomenute veličine pakovanja treba da uključe broj jedinica, broj doza (npr. multidozne vakcine, inhalatori, itd.), ukupnu masu ili zapreminu kontaktne ambalaže (kontejnera) kako je već primereno, kao i broj kontejnera u svakoj jedinici spoljašnjeg pakovanja. Ako je primereno, treba uključiti i standardni tekst, „Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu“, da bi se zdravstveni stručnjaci bili upozoreni na činjenicu da postoji mogućnost da sve navedene veličine pakovanja ne budu dostupne za propisivanje i izdavanje.

Zbirna pakovanja samo za svrhe distribucije, ne predstavljaju nove veličine pakovanja za stavljanje leka u promet i stoga, ne treba da budu uključena u ovaj odeljak.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)²

Ovde treba uključiti i uputstvo za odlaganje, ako je za određeni lek to prikladno.

Tamo gde se savetuje korišćenje posebnih mera predostrožnosti za odlaganje ostatka proizvoda kao što su citotoksični i neki biološki proizvodi ili otpadnog materijala koji je preostao nakon upotrebe proizvoda kao npr. kada se radi o proizvodima koji sadrže žive organizme, to treba navesti u ovom odeljku i kada je to značajno, treba uključiti i uputstvo za odlaganje materijala koji je bio u kontaktu sa lekom, kao što su upotrebljene kašičice za davanje oralnih vakcina.

Ako je prikladno, npr. za citotoksične lekove, treba uključiti i sledeći standardni tekst: „Svu neiskorišćenu količinu proizvoda ili otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.“

Ako nema posebnih uputstava za rukovanje lekom namenjenih farmaceutima ili drugim zdravstvenim stručnjacima, treba uneti standardnu izjavu da: „Nema posebnih zahteva“.

Sva uputstva koja su neophodna za preciznu pripremu nekih proizvoda kao što su citotoksični i neki biološki lekovi i/ili koja su neophodna za zaštitu lica koja pripremaju lek ili rukuju njime, moraju se ovde navesti.

U odeljku 4.2 treba uneti instrukcije za rukovanje proizvodom, za lekare, drugo zdravstveno osoblje i samog pacijenta, kao i opšte informacije koje se odnose na primenu leka (bilo da ga primenjuje sam pacijent ili ga zdravstveni radnik daje pacijentu). Ako su potrebne instrukcije za upotrebu/rukovanje i kada lek mora da se pripremi pre upotrebe, npr. kada prethodno mora da se napravi suspenzija ili razblaženje, ta uputstva treba uneti ovde.

U cilju jasnoće, u odeljku 4.2 treba uključiti upućivanje na relevantne informacije koje su date u odeljku 6.6, npr. „Za detaljne instrukcije o razblaživanju leka pre upotrebe, videti odeljak 6.6“.

Preporučuje se da u ovaj odeljak budu uneta samo uputstva koja su neophodna farmaceutu ili drugom zdravstvenom osoblju, radi pripreme leka za davanje pacijentu.

Informacije o pripremi leka (npr. suspendovanje praška za injekcije, ili priprema razblaženja) treba da budu uključene u odeljak 6.6, nezavisno od toga ko priprema lek (npr. farmaceut, lekar, drugo zdravstveno osoblje, pacijent). U slučaju proizvoda koji se rekonstituišu, treba navesti i kako lek izgleda kada se rekonstituiše.

Ovde treba uneti i podatke u vezi kompatibilnosti proizvoda sa drugim lekovima ili sredstvima, pod uslovom da dosije (dokumentacija) leka sadrži odgovarajuće podatke.

Treba obezbediti i detaljne instrukcije za pripremu i kontrolu kvaliteta formulacija koje su pripremljene *ex tempore* iz odgovarajućih „oblika doziranja za odrasle“, kao i sve dodatne informacije za *ex tempore* formulacije koje se primenjuju kod dece i tamo gde je to primereno, maksimalno vreme čuvanja tokom koga će takav preparat odgovarati navedenim specifikacijama.

² Ovaj odeljak prikazan je u modelu za SPC, u okviru odeljka 6.6

7 NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ime i stalna adresa, odnosno adresa registrovanog sedišta poslovanja Nosioca dozvole za stavljanje leka u promet. Mogu se uneti i broj telefona, faksa ili elektronska adresa (e-mail), ali ne i vebsajt, niti e-mail adrese sa linkom za vebsajt.

8 BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ovu stavku popunjava nadležna institucija ili Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, kada pomenuta dozvola za stavljanje leka u promet bude izdata. Za lekove za koje je nadležna institucija *Evropska komisija*, broj koji se unosi u ovaj odeljak jeste broj u *Registru zajednice*.

9 DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ovu stavku popunjava nadležna institucija ili Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, kada pomenuta dozvola za stavljanje leka u promet bude izdata, odnosno obnovljena. Ovde treba navesti oba datuma izdavanja dozvola: i datum prve dozvole i datum poslednje obnove dozvole za stavljanje leka u promet, i to ovako kako je prikazano u sledećem primeru:

Datum prve dozvole: 3. april 1985.

Datum poslednje obnove: 3. april 2000.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ako se radi o prvoj dozvoli za stavljanje leka u promet, ovaj odeljak treba ostaviti prazan.

Za lekove za koje je Evropska komisija nadležna institucija, treba navesti datum odobrenja poslednje varijacije ili transfera (prenosa prava), npr. datum poslednje Odluke Komisije za poboljšanje SPC (izmene i dopune), datum primene Hitnih bezbednosnih restrikcija ili datum Obaveštenja (EMEA) za poboljšanje priloga uz Dozvolu za stavljanje leka u promet (SPC).

Za lekove za koje su Zemlje članice nadležne institucije, treba navesti datum odobrenja poslednje varijacije ili datum primene Hitnih bezbednosnih restrikcija zbog kojih se vrši revizija SPC-a.

Ove podatke popunjava nadležna institucija ili Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, u trenutku štampanja poslednje verzije SPC-a.

11 DOZIMETRIJA (AKO JE PRIMENLJIVO)

Za radiofarmaceutske preparate, svi detalji o internoj radijacionoj dozimetriji treba da budu uključeni u ovaj odeljak.

Za sve ostale lekove, ovaj odeljak treba isključiti.

12 INSTRUKCIJE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTSKOG PREPARATA (AKO JE PRIMENLJIVO)

Za radiofarmaceutske preparate, treba uneti i dodatne detaljne instrukcije o pripremi i kontroli kvaliteta *ex tempore* preparata i, tamo gde je to primereno, maksimalno vreme čuvanja tokom koga će svaki „intermedijerni proizvod“ kao što je eluat ili gotov radiofarmaceutski proizvod „spreman za upotrebu“, odgovarati navedenim specifikacijama.

Treba uključiti i posebne instrukcije koje se odnose na bezbedno odlaganje kontejnera (kontaktne ambalaže) i neiskorišćenog sadržaja.

PRILOG 1.

Ovaj prilog trenutno je u fazi preispitivanja. U međuvremenu, primenjuju se dole navedene tekstovi.

1. {Nezaštićeno ime} uzrokuje/sumnja se da uzrokuje ozbiljne kongenitalne poremećaje, kada se upotrebljava u toku trudnoće.
Lek {Zaštićeno ime} je kontraindikovan u trudnoći (samo u slučaju apsolutne kontraindikacije, videti odeljak 4.3.).
i ako je neophodno,
Žene koje mogu da rađaju moraju da koriste efikasnu kontracepciju u toku terapije ovim lekom (i još X nedelja posle završetka terapije).
2. {Nezaštićeno ime} ispoljava štetne farmakološke efekte na trudnoću i/ili fetus/novorodenče.
Lek {Zaštićeno ime} ne treba koristiti u periodu trudnoće, osim kada je to stvarno neophodno (treba navesti koje su to okolnosti).
3. Nema odgovarajućih podataka o upotrebi {Nezaštićeno ime} kod trudnica.
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik pri primeni ovog leka kod ljudi, nije poznat.
ili
Ispitivanja na životinjama, u vezi efekata leka na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj i/ili porođaj i/ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3), nedovoljna su. Potencijalni rizik pri primeni ovog leka kod ljudi, nije poznat.
Lek {Zaštićeno ime} ne treba koristiti u periodu trudnoće, osim kada je to stvarno neophodno (treba navesti koje su to okolnosti, kad god je to moguće).
4. Nema kliničkih podataka o primeni {Nezaštićeno ime} u periodu trudnoće.
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).
Pri propisivanju i primeni ovog leka kod trudnica, potreban je oprez.
5. Podaci dobijeni za ograničen broj (.....) trudnica koje su uzimale {Nezaštićeno ime}, ne ukazuju na neželjene efekte ovog leka na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodenčeta. Do sada nisu dostupni drugi značajni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik pri primeni ovog leka kod ljudi, nije poznat.
ili
Ispitivanja na životinjama, u vezi efekata leka na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj i/ili porođaj i/ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3), nedovoljna su. Potencijalni rizik pri primeni ovog leka kod ljudi, nije poznat.
Pri propisivanju i primeni ovog leka kod trudnica, potreban je oprez.
6. Podaci dobijeni za ograničen broj (.....) trudnica koje su uzimale {Nezaštićeno ime}, ne ukazuju na neželjene efekte ovog leka na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodenčeta. Do sada nisu dostupni drugi značajni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).
Pri propisivanju i primeni ovog leka kod trudnica, potreban je oprez.
7. Podaci dobijeni za veliki broj (.....) trudnica koje su uzimale {Nezaštićeno ime}, ne ukazuju na neželjene efekte ovog leka na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodenčeta. Do sada nisu dostupni drugi značajni epidemiološki podaci.
Pri propisivanju i primeni ovog leka kod trudnica, potreban je oprez.
8. Dobro sprovedene epidemiološke studije, ne ukazuju na neželjene efekte {Nezaštićeno ime} na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorodenčeta.
Lek {Zaštićeno ime} može da se koristi u periodu trudnoće.

9. U slučaju interakcije sa oralnim kontraceptivima, ovu informacije takođe, treba navesti u odeljku 4.5.

{Nezaštićeno ime} stupa u interakciju sa oralnim kontraceptivima. Stoga, tokom primene ovog leka (i X nedelja posle prestanka njegove primene) treba koristiti alternativni, pouzdan i bezbedan metod zaštite od trudnoće.

ili

Pri istovremenoj primeni {Nezaštićeno ime} sa oralnim kontraceptivima, dolazi do neželjene interakcije. Stoga, tokom primene ovog leka (i X nedelja posle prestanka njegove primene) treba koristiti alternativni, pouzdan i bezbedan metod zaštite od trudnoće.

10. U slučaju efekata leka na ishod trudnoće posredovanih preko muškarca koji ga je koristio, odgovarajuće informacije treba navesti u odeljku 4.4.

Tokom primene ovog leka (i X nedelja posle prestanka njegove primene), oba seksualno aktivna partnera, i muškarac i žena, treba da koriste efikasne metode kontracepcije.

PRILOG 2.

MEDICINSKI REČNIK ZA TERMINOLOGIJU U REGULATORNIM AKTIVNOSTIMA (MedDRA)

Sve neželjene reakcije na lek (ADRs) treba grupisati u skladu sa klasama sistema organa (SOC) prema rečniku MedDRA. Po pravilu, izrazi rečnika MedDRA treba da se klasifikuju u skladu sa najrelevantnijim SOC koji se odnose na ciljni organ.

Treba koristiti pragmatični pristup u izboru najprikladnije lokacije (klase) da bi identifikacija neželjenih dejstava bila jednostavnija i klinički prikladnija za čitaoca. Na primer, u nekim prilikama može da pomogne sledeće - ali, samo u kontekstu SPC-a - da se koriste sekundarni sistemi organa (SOC) za neke preferirane termine (PT) rečnika MedDRA, ili ponekad da se koriste lokacije koje striktno govoreći nisu u skladu sa arhitekturom rečnika MedDRA. Na primer, ako izrazi „poremećaj funkcionalnih testova jetre“, „hepatitis“ i „hepatička encefalopatija“ treba da budu uključeni u SPC, bilo bi primereno da se sve ove reakcije uključe pod klasom: „hepatobilijarni poremećaji“, umesto da se raspodele u sledeće klase: „hepatobilijarni poremećaji“, „poremećaji nervnog sistema“ i „laboratorijska ispitivanja“, kako zapravo nalaže njihova primarna lokacija u rečniku MedDRA.

SOC LISTA - MEĐUNARODNO PRIZNAT REDOSLED

- Infekcije i infestacije
- Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)
- Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema
- Imunološki poremećaji
- Endokrinološki poremećaji
- Poremećaji metabolizma i ishrane
- Psihijatrijski poremećaji
- Poremećaji nervnog sistema
- Poremećaji na nivou oka
- Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu
- Kardiološki poremećaji
- Vaskularni poremećaji
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
- Gastrointestinalni poremećaji
- Hepatobilijarni poremećaji
- Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva
- Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva
- Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema
- Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja
- Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki
- Kongenitalni i nasledni/genetski poremećaji
- Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
- Laboratorijska ispitivanja
- Povrede i trovanja
- Hirurške i medicinske procedure
- Društvene okolnosti

Opisi ADR treba da se zasnivaju na najprikladnijem prikazu u okviru terminologije MedDRA. To će obično biti na nivou PT, iako može biti i slučajeva u kojima je primerno korišćenje izraza na najnižem nivou ili grupnih izraza na visokom nivou. Prihvatljivo je da se grupni izrazi rečnika MedDRA prilagode ako tako njihovo značenje biva jasnije čitaocu SPC-a; npr. poremećaji genitourinarnog sistema NEC (Not Elsewhere Classified: koji nisu klasifikovani na drugom mestu), ako je to inače primereno za SPC o kome se radi, treba da se navedu bez sufiksa NEC. Upotreba sufiksa NEC i NOS (Not Otherwise Specified: koji nisu određeni na drugi način) nije primerena za tekst SPC. Izraz koji opisuje neželjene reakcije treba da prati prirodni red reči, npr. „intersticijalna pneumonija“ umesto „pneumonija intersticijalna“. Može biti primereno i da se izrazi rečnika MedDRA izmene i na drugi način u interesu sveobuhvatnosti. Treba koristiti najšire prihvaćeni izraz za određeno stanje, npr. izraz na najnižem nivou „Churg-Strauss-ov sindrom“ može biti primereniji od preferiranog „alergijski granulomatozni angiitis“.

U okviru svake klase sistema organa (SOC) rečnika MedDRA, neželjene reakcije na lek (ADRs) treba klasifikovati u skladu sa učestalošću njihovog ispoljavanja. Pre procene učestalosti ispoljavanja neželjenih događaja iz sistematskih ispitivanja (kliničke studije ili drugi referentni izvori), treba koristiti odgovarajuće nivoe hijerarhije rečnika MedDRA da bi se na smislaoni način grupisala zajedno stanja koja su klinički povezana. Na primer, ako su „posturalna vrtoglavica“, „vrtoglavica pri naporu“ i „vrtoglavica neodređenog uzroka“ zabeležene u po 2% pacijenata to se osnovano u SPC-u može prikazati kao pojava vrtoglavice u 6% bolesnika (pod pretpostavkom da po svakom pacijentu imamo po jedan zabeleženi događaj). Može biti primereno i *ad hoc* grupisanje izraza, ili prilagođavanje grupnih izraza iz rečnika MedDRA, ako utvrđeni grupni izrazi u ovom rečniku nisu potpuno pogodni, npr. prijave neželjenih reakcija koje su prikazane preferiranim terminima rečnika MedDRA: „dijareja“, „teška dijareja“, „tečne stolice“, „vodene stolice“ i „intestinalni hipermotilitet“, u ovom rečniku se navode kao tri odvojena termina najnižeg nivoa: „neinfektivna dijareja“, „gastrointestinalni spastični poremećaji i hipermotilitet“ i „promene fecesa“. Ovi termini mogu da budu nekorisni za predstavljanje nalaza o bezbednosti leka u SPC-u. U interesu izrade SPC-a koji će sadržati značajne i sveobuhvatne informacije za kliničare, sve ovo se osnovano može predstaviti samo jednim izrazom „dijareja“, pa potom navesti ukupan broj slučajeva sa odgovarajućim preferiranim terminom rečnika MedDRA objedinjeno, da bi se procenila učestalost ispoljavanja.

PRILOG 3

PRIMERI IZRAZA ZA ODELJAK 4.6, PODNASLOV „DOJENJE“

1. {Aktivna supstanca} se ne izlučuje u majčino mleko. Lek {Zaštićeno ime} se sme koristiti u periodu dojenja.
2. {Aktivna supstanca} se izlučuje u majčinom mleku. Međutim, pri primeni terapijskih doza leka {Zaštićeno ime} kod majke koja doji, ne očekuju se nikakva neželjena dejstva kod dojenčeta. Lek {Zaštićeno ime} se sme koristiti u periodu dojenja.
3. {Aktivna supstanca} se izlučuje u majčinom mleku u tolikoj meri da je verovatno da će se, pri primeni terapijskih doza leka {Zaštićeno ime} kod majke koja doji, neželjeni efekti ispoljiti kod dojenčeta.

Alternativne preporuke (mogu se koristiti i kombinacije ovih preporuka):

- Lek {Zaštićeno ime} ne treba koristiti u periodu dojenja.
- Lek {Zaštićeno ime} je kontraindikovano u periodu dojenja (*ovo takođe, mora biti i kontraindikacija u odeljku 4.3*)
- Tokom terapije lekom {Zaštićeno ime}, mora se prekinuti sa dojenjem.
- Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili terapija lekom {Zaštićeno ime}.

Dodatne preporuke (ako je primereno):

Zbog dugog vremena zadržavanja {Aktivna supstanca} u organizmu, dojenje se ne sme ponovo započinjati u toku x (dana, meseci) nakon završetka terapije lekom {Zaštićeno ime}.

4. Nije poznato da li se {Aktivna supstanca} izlučuje u majčinom mleku. Izlučivanje {Aktivna supstanca} u mleku nije ispitivano kod životinja. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija lekom {Zaštićeno ime} treba doneti uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom {Zaštićeno ime} za ženu.
5. Nije poznato da li se {Aktivna supstanca} izlučuje u majčinom mleku. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se {Aktivna supstanca} izlučuje u mleku. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija lekom {Zaštićeno ime} treba doneti uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom {Zaštićeno ime} za ženu.
6. Nije poznato da li se {Aktivna supstanca} izlučuje u majčinom mleku. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da se (aktivna supstanca) izlučuje u mleku. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija lekom {Zaštićeno ime} treba doneti uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom {Zaštićeno ime} za ženu.
7. Nema dovoljno pretkliničkih i kliničkih podataka o izlučivanju {Aktivna supstanca} u mleku. Ne može se isključiti rizik po dojenče. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija lekom {Zaštićeno ime} treba doneti uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom {Zaštićeno ime} za ženu.
8. Nema dovoljno pretkliničkih i kliničkih podataka o izlučivanju {Aktivna supstanca} u mleku. Fiziko-hemijski i raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci o {Aktivna supstanca} ukazuju na izlučivanje u majčinom mleku, pa se ne može isključiti rizik po dojenče. Lek {Zaštićeno ime} ne treba koristiti u periodu dojenja.
9. Ne očekuju se nikakva dejstva na dojenče jer je sistemska izloženost {Aktivna supstanca} žene koja doji zanemarljiva. Lek {Zaštićeno ime} se sme koristiti tokom perioda dojenja. *Npr. kapi za uši ili oči, kao i drugi lekovi za lokalnu primenu za koje je pokazana zanemarljiva sistemska izloženost (zanemarljive koncentracije u krvi).*
10. Ne očekuju se nikakva neželjena dejstva leka kod dojenčeta. Lek {Zaštićeno ime} se sme koristiti u periodu dojenja. *Npr. većina formulacija vitamina i minerala.*