



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Praktični aspekti revizije i odobravanja SPC, PIL i Teksta pakovanja u svrhu registracije/obnove

**Sektor za stavljanje u promet humanih lekova
Odeljenje za procenu SPC, PIL i Teksta pakovanja**

Danka Tešić

Tanja Neđić

Svetlana Milovanović



Vežba 1.

X je lek protiv bolova koji se primenjuje spolja, **na kožu**. X se upotrebljava za **brze** ublažavanje:

- reumatskih bolova (npr. ~~kod reumatoidnog artritisa,~~ **tendinopatija**, u mišićima, **tetivama**, zglobovima i kostima)
- mišićnih bolova
- bolova i otoka kod uganuća, istegnuća i sportskih povreda i **preloma**
- bolova u zglobovima kod blažih oblika artritisa

XXXX sadrži dva aktivna **supstance**:

- XXXX spada u grupu nesteroidnih antiinflamatornih lekova. **Efikasno** otklanja bol i smanjuje upalu i otok.
- ZZZZ dovodi do osećaja olakšanja i smanjenja bola.



Vežba 2.

4.1. Terapijske indikacije

U skladu sa zvaničnim vodičima treba pravilno upotrebljavati **antibiotike**.

Lek XXX je indikovano za odrasle i decu **stariju od 12 godina**.

Lek XXX je indikovano za lečenje infekcija izazvanih osetljivim **bakterijama, koje uključuju:**

- Infekcije **donjeg** respiratornog trakta, kao što su akutni i hronični bronhitis, i pneumonija;
- Infekcije **gornjeg** respiratornog trakta, kao što su sinuzitis i faringitis.
- Infekcije kože i **mekog** tkiva.



Vežba 3.

- **Povremena neželjena dejstva (mogu se javiti kod više od 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):**
- **Gubitak** apetita, ~~smanjenje telesne mase~~, niska koncentracija šećera u krvi ~~visoka koncentracija šećera u krvi~~
- Promena percepcije sopstvene ličnosti, nemir, depresija, uzbuđenost, promene raspoloženja, poteškoće sa izražavanjem, **gubitak pamćenja**, halucinacije, ~~abnormalni nenormalni~~ snovi, napadi panike, apatija, ~~agresija, povećano raspoloženje, mentalni poremećaji, problemi sa razmišljanjem~~, **neobičajena osećanja**, problemi sa seksualnom aktivnošću uključujući nemogućnost postizanja orgazma, odložena ejakulacija.
- **Otežano razmišljanje, utrnulost**, poremećaj vida, neobičajeni pokreti očiju, trzaji, smanjenje refleksa, povećana aktivnost, vrtoglavica u uspravnom položaju, osetljivost kože, gubitak ukusa, osećaj žarenja, tremor pri pokretu, sniženje nivoa svesti, nesvestica, povećana osetljivost na buku.
- Suvoća očiju, otoci očiju, bol u očima, **slabost očiju**, suzne oči, ~~iritacija očiju~~
- Poremećaj srčanog ritma, ubrzan rad srca, nizak krvni pritisak, visok krvni pritisak.
- Crvenilo lica, talasi toplote
- Teškoće sa disanjem, **zapaljenje grla**, suvoća nosa.
- Otok stomaka, porast lučenja pljuvačke, gorušica, utrnulost oko usta
- **Znojenje**, osip, drhtavica.
- Trzaji mišića, otoci zglobova, grčevi mišića, zgrčenost mišića, bol uključujući bol u mišićima, , bol u zglobovima, bol u leđima, bol u **ekstremitetima**
- Teškoće i bol pri mokrenju, nemogućnost **zadržavanje mokraće**
- Slabost, padovi, žeđ, **stezanje** u grudima
- **Promene u laboratorijskim nalazima pri ispitivanju krvi i jetre** (povišenje kreatinin-fosfokinaze u krvi, porast alanin-aminotransferaze i aspartat-aminotransferaze, smanjenje broja **trombocita**, porast kreatinina u krvi)

Vežba 4.



Lek XXX ne smete koristiti:

- **Ako ste alergični na XXX ili XXX ili bilo koju od pomoćnih supstanci u leku XXX (videti odeljak 6).**
- Ako ste Vi ili neko od članova Vaše uže porodice ikada imali trombotične ili tromboembolijske događaje (arterijski ili venski). Ovo uključuje stvaranje krvnih ugrušaka u nogama (**tromboza dubokih vena** na embolija), u srcu (infarkt), u mozgu (moždani udar), ili u bilo kom drugom delu tela;
- **prodromalni simptomi tromboze u istoriji bolesti (npr. prolazna cerebralna ishemija**, angina pektoris);
- **nasledna** ili stečena predispozicija za razvoj venske ili arterijske tromboze kao što je APC rezistencija, **nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S**, antifosfolipidna antitela (antitela na kardiolipin, lupusni antikoagulansi);
- prisustvo ozbiljnih ili višestrukih faktora rizika za razvoj krvnih ugrušaka (venske ili arterijske tromboze);
- ako imate (ili ste ikada imali) migrenu sa fokalnim neurološkim simptomima poput smetnji sa vidom, govorom ili slabost ili ukočenost bilo kojeg dela tela;
- dijabetes sa oštećenjem krvnih sudova;
- postojeće ili u istoriji bolesti zabeleženo zapaljenje pankreasa povezano ozbiljnim povećanjem nivoa triglicerida u krvi;
- postojeće ili u istoriji bolesti zabeleženo ozbiljano oboljenje jetre (sve dok se funkcija jetre ne normalizuje);
- postojeći ili u istoriji bolesti zabeleženi tumor jetre (benigni ili maligni);
- ukoliko znate da imate ili se sumnja da imate maligni tumor koji zavisao od uticaja steroidnih hormona (npr. tumor dojke ili reproduktivnih organa);
- **neuobičajeno vaginalno krvarenje koje nije dijagnostikovano;**
- **ako znate ili sumnjate da ste trudni;**



Vežba 5.

Lek XXX ne smete koristiti:

- ako ste alergični (preosetljivi) na XXX ili na druge sastojke u preparatu (*videti odeljak 6*)
- ako imate teško oboljenje bubrega
- ako imate teško oboljenje jetre
- ~~○ ako ste trudni ili dojite dete~~

Recite lekaru ako mislite da ste išta od navedenog odnosi na vas.

Primena leka XXX u periodu trudnoće i dojenja

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Leka XXX ne treba primenjivati kod trudnica ili žena koje doje.

Odmah obavestite lekara

- ako ste trudni, ako mislite da ste možda trudni ili ako planirate trudnoću
- ako dojite ili planirate da dojite

Lekar će Vam savetovati da prekinete terapiju lekom XXX. Žene koje su na terapiji lekom XXX treba da primenjuju adekvatne mere kontracepcije.

Vežba 6.



5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

XXX se postepeno, ali potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta posle primenjene **pojedinačne** doze.

Prosečna apsolutna biološka raspoloživost leka je 66-70%. Maksimalne koncentracije u plazmi od 48 do 150 **nanomol/L** (13 do 47 **nanograma/mL**) se postižu za 8 sati od primene **pojedinačne** doze od 50 mg.

Nakon ponavljane (oralne ili intravenske) primene 150 mg leka na dan, ravnotežne koncentracije u krvi od 320 do 1270 **nanomol/L** (100 do 400 **nanograma/mL**) se postižu tokom druge nedelje terapije, bilo da je doza primenjena kao **pojedinačna** dnevna doza ili podeljena u tri doze.

Ravnotežne koncentracije XXX su linearno proporcionalne dozi, iako se dosta razlikuju od osobe do osobe.

Distribucija

Particioni koeficijent XXX između krvi i plazme je 1,7. Prosečna vrednost **prividnog** volumena distribucije leka je 23-27 **L/kg**. Oko 88-90% leka je vezano za proteine plazme, nezavisno od godina pacijenta i bolesti.

Koncentracije leka u cerebrospinalnoj tečnosti iznose 2-13% koncentracije u serumu.



4.2 Doziranje i način primene

Preporučena doza je jedna kap ukapana u obolelo oko/oči na svaka dva sata u budnom stanju, do osam puta dnevno prvog dana. Zatim, jedna kap **dva** do četiri puta dnevno u obolelo oko/oči u budnom stanju od drugog do sedmog dana.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK XXX

Uobičajena doza leka XXX je jedna kap ukapana u obolelo **oko/oči** na svaka 2 sata u budnom stanju, do 8 puta dnevno prvog dana. Zatim, ukapati 1 kap 2 do 4 puta dnevno u obolelo oko/oči u budnom stanju od drugog do **sedmog** dana.



Vežba 8.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka Krvarenje i hematološki poremećaji

.....

Lek XXX se kao i drugi **antitrombocitni lekovi mora** davati oprezno **pacijentima** kod kojih postoji rizik od pojačanog krvarenja zbog povrede, hirurškog zahvata ili drugih patoloških stanja, kao i kod **pacijenata** koji se leče **acetilsalicilnom kiselinom**, heparinom, inhibitorima glikoproteinskih IIb/IIIa receptora ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) uključujući COX-2 inhibitore **ili selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)**. Kod **pacijenata** treba pažljivo **pratiti** bilo kakav znak krvarenja, uključujući **okultno** krvarenje, posebno tokom prvih nekoliko nedelja lečenja i/ili nakon invazivnih kardioloških postupaka i hirurških zahvata.

.....



Vežba 9.

4.1. Terapijske indikacije

Lek YYYY je inidkovan kao **dodatna** simptomatska terapija angine pektoris kod **odraslih** pacijenata, kod kojih je bolest neadekvatno kontrolisana ili koji loše podnose **antikoagulantnu** terapiju prvog izbora.



Vežba 10.

4.1. Terapijske indikacije

Lek YYYY je inidkovan kao **DODATNA** simptomatska terapija angine pektoris kod **ODRASLIH** pacijenata, kod kojih je bolest neadekvatno kontrolisana ili koji loše podnose **antikoagulantnu** terapiju prvog izbora.



ORIGINALNI TEKST NA ENGLLESKOM

1. Single doses up to 6 mg/kg have been administered intravenously in clinical studies **without dose-limiting toxicity**.

2. Over 70% and 40% of the patients in both studies had enthesitis and dactylitis at baseline, **respectively**.

3. Efficacy has been demonstrated in clinical studies against the pathogens listed under **each indication** that were susceptible to XXX *in vitro*.

PREDLOG NA SRPSKOM (Primer pogrešnog prevoda)

1. U kliničkim ispitivanjima, **bez dozno-zavisne toksičnosti**, je intravenski primenjena pojedinačna doza do 6 mg/kg.

2. Preko 70% i 40% pacijenata u obe studije su imali entezitis (upala mesta pripoja tetiva ili ligamenata za kost) i daktilitis na početku terapije, **respektivno**.

3. Efikasnost je dokazana u kliničkim studijama protiv patogena koji su dole navedeni **za svaku indikaciju** koji su *in vitro* bili osetjivi na XXX.



ORIGINALNI TEKST NA ENGLLESKOM

4. Currently, macrolides are **only** considered to play a role in some skin and soft tissue infections
5. XXX 1.25 mg/0.5 ml with XXX 5 mg/0.5 ml; immediate precipitation was observed after direct admixture in a syringe for 5 minutes at 25°C **followed by 8 minutes of centrifugation.**
6. XXX 50 mg/ml with XXX 20 mg/ml, **with or without dextrose 5% in water, has been shown to be incompatible when mixed in different amounts and stored at 4°C, 23°C, or 32°C in polyvinyl chloride containers.**

PREDLOG NA SRPSKOM (Primer pogrešnog prevoda)

4. Trenutno se smatra da makrolidni antibiotici **igraju** određenu ulogu samo kod nekih infekcija kože i mekog tkiva
5. XXX 1,25 mg/0,5 mL sa XXX 5 mg/0,5 mL, trenutna precipitacija prilikom direktnog mešanja u istom špricu tokom 5 minuta na 25°C, **nakon čega sledi 8 minuta centrifugiranja.**
6. Pokazalo se da nije kompatibilno mešati XXX 50 mg/mL sa XXX 20 mg/mL, **sa ili bez 5% vodenog rastvora glukoze, u različitim količinama i čuvati na 4°C, 23° ili 32° u kontejnerima od polivinil hlorida.**



ORIGINALNI TEKST NA ENGLESKOM

7. Clinical findings consistent with the haemolytic uraemic syndrome (HUS) were rarely reported in patients receiving XXX (see section 4.8).

8. Being sick

9. Feeling sick

10. History of angioneurotic oedema

11. The **magnitude of the decrease** is greatest early in the course of treatment

PREDLOG NA SRPSKOM (Primer pogrešnog prevoda)

7. Rezultati kliničkih istraživanja koji su saglasni sa hemolitičkim uremičkim sindromom (u daljem tekstu je uglavnom korišćena engl. skraćenica HUS- haemolytic uraemic syndrome , prim prev.), retko su zabeleženi kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom XXX (pogledajte odeljak 4.8.)

8. Biti bolestan

9. Osećati se bolesno

10. **Istorija angioneurotičnih edema**

11. **Veličina pada** pritiska je najveća u ranom toku **tretmana**



ORIGINALNI TEKST NA ENGLISKOM

12. Therefore XXX **must not be used** during breast feeding.

13. Since in these patients the peak effect may be reached **less rapidly**, additional XXX should be titrated very slowly and carefully.

14. Acute respiratory distress syndrome

15. Older age

16. Wheezing

17. An infusion-related reaction

18. Uncommon

19. Chemotherapy

20. Urinary hesitation

21. Diuretics

PREDLOG NA SRPSKOM (Primer pogrešnog prevoda)

12. Stoga XXX **ne treba primenjivati** tokom dojenja.

13. S obzirom da maksimalni efekat kod ovih pacijenata može da se postigne **vrlo brzo**, dodatni XXX treba titrirati vrlo sporo i pažljivo

14. Sindrom akutnog respiratornog distresa

15. Poodmakle godine

16. Šištanje

17. Infuzijske reakcije

18. Manje često

19. Hemoterapija

20. Urinarni zastoje

21. Tablete za vodu



KORISNI SAJTOVI



- <http://www.alims.gov.rs/ciril/>
 - ✓ u zavisnosti od odabira pisma (ćirilica ili latinica) birati i obrasce za SPC, PIL i Tekst pakovanja
 - ✓ kod svake pripreme dokumentacije koristiti obrasce sa sajta (nikako iz vaše arhive)
 - ✓ pridržavati se odobrenih/zvaničnih standardnih termina: za farmaceutske oblike, pakovanje, način primene

- referentni dokument sa određenog sajta skinuti u *pdf* (<http://www.medicines.ie/>) formatu, sačuvati ga tako da se jasno navode ime leka, referentni sajt i datum poslednje revizije

- ukoliko sajt daje mogućnost (npr. <http://www.ema.europa.eu>) sačuvati i spisak varijacija za određeni lek do datuma pripreme dokumentacije

- kada je kao referentni lek predložen lek odobren *Refferal* procedurom, i desi se da određenu verziju *refferal*-a nije moguće naći na sajtu EMA, ona može da se nađe na sajtu Evropske komisije (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm)

- http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

- u slučaju da je referentni lek odobren u nemačkoj agenciji dostupan na sajtu BfArM (<http://www.bfarm.de/>), i da preko linka navedenog u Obaveštenju klijentu ne može da se dođe do dokumenata...



Korisni sajтови

<http://www.alims.gov.rs/ciril/>

<http://www.ema.europa.eu/>

http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/>

<http://www.hma.eu/>

<http://www.emc.medicines.org.uk/>

<http://www.mhra.gov.uk/index.htm>

<http://www.medicines.ie/>

<http://www.hpra.ie/> (**Irish Medicines Board (IMB)**)

<http://www.lakemedelsverket.se/>

<http://www.rote-liste.de/>

<http://www.bfarm.de/>

<http://www.ansm.sante.fr/>

<http://www.agemed.es/>

<http://www.infarmed.pt/>

<http://www.kompendium.ch/>

<http://www.produktresume.dk/>

<http://www.sukl.cz/>

<http://www.ages.at/> tj. www.basg.gv.at

<http://www.ogyi.hu/nyitoldal/>





- Nakon toga uzimaju se 2 tablete leka XXX dva puta dnevno (=200 mg dnevno) u periodu od 3 do 4 nedelje zajedno sa XXX **u dozi koju preporučuje nosilac dozvole za lek**
- XXX se metaboliše **do lipidno i vodeno rastvorljivih metabolita** i samim tim se izlučuje putem žuči i urina.
- Držite lek izvan **videokruga** i domašaja dece.
- Zato ovu dijagnozu treba razmotriti kod **svakog** pacijenta kod **koji** su se razvili novi neurološki simptomi koji su u skladu sa cerebralnom ishemijom tokom terapije XXX.
- Progutajte celu tabletu sa **gutljajem** vode!!!
- Ponesite kutiju sa lekovima sa sobom **da bi lek bio identifikovan.**
- Preporučena doza je jedna film tableta od 150 mg jedanput mesečno. Tableturu je najbolje **uzeti na isti datum** svakog meseca.



- Nema **humanih podataka** o efektu XXX na fertilitet.
- ... 400 mg/m² kao intravenska bolus **infekcija**, a nakon toga 22-časovna intravenska infuzija
- Drugi uslovi i **vremena stokiranja padaju na odgovornost korisnika.**
- Doza za decu se **bazira na dečijoj težini**
- Uzimajte tablete oralno **u jednom komadu** sa dosta tečnosti.
- Poteškoće **u koncentrusanju**
- Neuobičajena **osećanja** u ustima (oralna parestezija)
- U okviru svake grupe frekvenci, neželjeni događaju su prikazani **u cilju smanjenja ozbiljnosti**



- XXX ne utiče na **esej** alkalnog pikrata za kreatinin.
- Lekovi za povećanje **proizvodnje** mokraće (kao što su diuretici)
- Nemojte biti zabrinuti zbog liste neželjenih dejstava – većina ljudi **pije lek XXX bez ikakvih problema.**
- **Testisno** oštećenje
- Poremećaji respiratornog trakta, prsa i **sredprsja**
- Lek XXX je indikovano kao **dopuna ishrani i fizičkim aktivnostima** u cilju...
- XXX treba oprezno koristiti zajedno sa lekovima koji se metabolišu putem CYP3A4 i imaju uzak **terapijski prozor**



- Kinetika je linearna a **terminalna eliminacija polu-života** je 24 sata
- Klirens XXX je oko 500 l/h, kada nije **prepravljen** za oralnu bioraspoloživost
- Smanjenje nivoa estrogena u telu je **način lečenja karcinoma dojke zavisnog hormona**
- Recite Vašem lekaru ukoliko imate tegobe koje **utiču na jačinu** Vaših kostiju
- Lek XXX Vam je **prepisan** zato što patite od ozbiljne bolesti. XXX Vam može **pomoći da se izborite sa tom bolešću.**
- Tablete gutajte cele **uz veliku čašu** vode



- **Tanjenje kostiju** koje može smanjiti njihovu **jačinu** (osteoporoza)
- Ova grupa lekova snižava nivo ženskih hormona, što može dovesti do gubitka mineralnog sadržaja kostiju, **a to može oslabiti njihovu snagu**
- U preparatima očnih kapi koriste se površinski aktivne supstance koje istovremeno obezbeđuju **mikrobsku nezavisnost** (benzalkonijum-hlorid)
- XXX se ne metaboliše pa se izlučuje u urinu u gotovo nepromenjenom obliku. Nakon višestrukog doziranja XXX ima **poluvreme akumulacije** od 12,6 sati.
- Odmah kontaktirajte svog lekara, najbližu bolnicu **ili Centar za trovanja** za savet.



HVALA NA PAŽNJI!