

Dear Madam or Sir,

Today we would like to inform you about the following topics:

1. **NEW GUIDANCE ON MUTAGENIC IMPURITIES (ICH M7)**..... 1
2. **QRD-UPDATE VERSION 3.1 (JUNE 2015)**..... 1

We recommend checking the implementation within your company. If you should require support or have further questions, feel free to contact us anytime.

## 1. NEW GUIDANCE ON MUTAGENIC IMPURITIES (ICH M7)

As of 1<sup>st</sup> Januar 2016, the new *ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk* (EMA/CHMP/ICH/83812/2013) will come into effect.

We would like to inform you about the scope and the most important contents of this guideline and provide a flow chart for a quick overview of requirements and regulations. Please refer to annex 1 of this newsletter.

## 2. QRD-UPDATE VERSION 3.1 (JUNE 2015)

In June 2015, the EMA Working Group on Quality Review of Documents has once more published an updated QRD template (version 3.1).

The QRD templates are available via the following link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59)

The new version includes only marginal changes relative to the previous version 3.0 published in April 2013 (please also refer to the DiaMed Newsletter as of 13<sup>th</sup> March 2015). These changes are displayed as tracked versions in annex 2a (English version) and annex 2b (German version).

It is within the responsibility of the pharmaceutical entrepreneurs to ensure the compliance of product information texts with these templates.

The product information texts for products with regulatory activity (variations, renewals, etc.) should generally be updated not later than 2 years following publication of the templates on the EMA website; for products without regulatory activity, the changes should be implemented within 3 years.

Best regards

The DiaMed Team

# New Guidance on Genotoxic Impurities: ICH M7

## Contents

I.	Implementation and Scope .....	2
II.	Genotoxicity & Mutagenicity.....	3
III.	Classification of impurities with respect to their mutagenic/carcinogenic potential and resulting control actions: .....	4
IV.	TTC Concept .....	4
V.	Control strategies.....	5
VI.	Documentation within the CTD .....	5
VII.	Flow Chart .....	6
VIII.	Abbreviations.....	7

## I. Implementation and Scope

The new Guideline ICH M7 *Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals* will come into effect on 1<sup>st</sup> January 2016. It will replace the current EMA *Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities* (EMA/CHMP/QWP/251344/2006) dated 2006.

The Guideline applies for

- New API and new drug products during their clinical development and subsequent MAA.
- New MAAs for products with known API or changes to existing medicinal products only if
  - Changes to the API synthesis result in new impurities from synthesis or increased acceptance criteria for existing impurities;
  - Changes in the formulation, composition or manufacturing process result in new degradation products or increased acceptance criteria for existing degradation products
  - Changes in indication or dosing regimen are made which significantly affect the acceptable cancer risk level.

(Please also refer to Appendix 1 of the guideline)

This guideline will probably also apply in cases of new knowledge on mutagenicity of certain impurities or groups of impurities (e.g. mesylates).

CAVE: A risk assessment on genotoxic impurities and preclinical data may also be required for MAA of generic products if the impurity profile is different from the reference product (e.g. if different salts, esters, ethers, isomers, etc. of an active substance are used). In one case, a generic application according to Article 10(1) was even rejected.

The Guideline does not apply to

- biological/biotechnological products
- peptide, oligonucleotide products
- radiopharmaceutical products
- fermentation products
- herbal products
- crude products of animal or plant origin
- APIs and drug products intended for advanced cancer indications (ICH S9)
- individual cases of known mutagenic APIs for other indications where the impurity would not significantly increase the cancer risk of the API.

## II. Genotoxicity<sup>1</sup> & Mutagenicity<sup>2</sup>

The focus of the guideline is on DNA reactive impurities with a potential of causing cancer (genotoxic impurities, potential mutagenic impurities):

### 1) Assessment of „Structural Alerts“

- From literature and databases
- From 2 complementary QSAR systems (expert rule-based<sup>3</sup> and statistically based<sup>4</sup>)

### 2) Ames-Test (ICH S2(R1), OECD 471):

- histidine-deficient *Salmonella typhimurium* become histidine-competent strains by reverse mutation
- preferably testing of isolated impurity
- not less than 250 µg per plate
- include positive and negative control
- a negative result invalidates structural alerts → classification as non-mutagenic
- positive result: control at TTC-level or follow-up under *in-vivo* conditions (selection depending on the mechanism of action of the impurity and expected target tissue exposure)

### 3) *In vivo* gene mutation assays (examples, justification/applicability see Note 3 of the Guideline)

Test type	Test
Gene mutation assay	Transgenic mutation assay
Gene mutation assay	Pig-a assay (blood)
Chromosomal aberration assay	Micronucleus test (blood or bone marrow)
DNA damage assay	Rat liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) test
DNA damage assay	Comet assay
Carcinogenicity studies	Animal testing in 2 species (usually rats and mice) with maximum doses as long as possible (lifespan = 24 months)

<sup>1</sup> DNA-deleterious changes

<sup>2</sup> permanent, heritable genetic alterations

<sup>3</sup> e.g. QSAR Toolbox, DEREK, StAR, METEOR

<sup>4</sup> e.g. TOPKAT, Danish (Q)SAR database

### III. Classification of impurities with respect to their mutagenic/carcinogenic potential and resulting control actions:

Class	Definition	Proposed action for control
1	Known mutagenic carcinogens	≤ compound- specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential	≤ appropriate TTC
3	Structural alerts, unrelated to the structure of the API, no mutagenicity data	≤ appropriate TTC or conduct Ames test (→ Class 5 or Class 2)
4	Structural alert, known from API or related substances, which have been tested and are non-mutagenic	Non-mutagenic (ICH Q3A/B)
5	No structural alert, or structural alert with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Non-mutagenic (ICH Q3A/B)

### IV. TTC Concept

TTC = Threshold of Toxicological Concern:

Negligible cancer risk (theoretical excess cancer risk of <1 in 100,000 patients over a lifetime of exposure):

$$1.5 \mu\text{g/day} \times 25,550 \text{ days (70 years)} = 38.3 \text{ mg}$$

LTL-Concept (Less than Lifetime):

Higher acceptance level, e.g. for clinical development and products with shorter duration of use

Duration of use	≤ 1 month	> 1 – 12 months	> 1 – 10 years	> 10 years
Acceptable daily dose (µg/d)	120	20	10	1.5

Other limits apply for products with multiple mutagenic impurities (please refer to guideline section 7.4).

#### Exceptions and flexibility

Higher acceptance limits (based on risk assessment)

- If exposure from other sources is much greater (e.g. food, metabolism)
- Severe diseases, reduced life expectancy, late onset but chronic disease, limited therapeutic alternatives (case-by-case decision)

Lower acceptance limits for some structural classes of mutagens, e.g. aflatoxin-like, *N*-nitroso-, and alkyl-azoxy structures.

## V. Control strategies

Prerequisite: specific, highly sensitive analytical method

### Option 1:

Include test for the impurity in the API specification ( $\leq$  TTC<sup>5</sup>)

Skip testing possible, if it can be shown that levels of the mutagenic impurity in the API are less than 30% of the acceptable limit for at least 6 consecutive pilot scale or 3 consecutive production scale batches.

### Option 2:

Include test for the impurity in the specification of starting materials or intermediates or as IPC ( $\leq$  TTC<sup>5</sup>)

### Option 3:

Include test for the impurity in the specification of starting materials or intermediates or as IPC with a higher acceptance limit ( $>$  TTC<sup>5</sup>), if it can be demonstrated that the level in the drug substance will be below 30 % of the TTC<sup>5</sup> without the need for any additional testing later in the process.

### Option 4:

No testing, if it can be demonstrated that the impurity in the API will be below the TTC<sup>5</sup>, e.g. for very unstable compounds or very effective purification methods (provided a thorough understanding of process parameters and their impact on the impurity).

## VI. Documentation within the CTD

Module 3.2.P.5.5 Characterisation of impurities

- (Tabular) Overview of actual and potential impurities (origin, type, control, acceptance limit, justification)
- Potential genotoxic impurities
- Potential elemental impurities
- Residual solvents

Module 2.4:

- Toxicological assessment of impurities from module 3.2.P.5.5 (Cross-references to module 3)

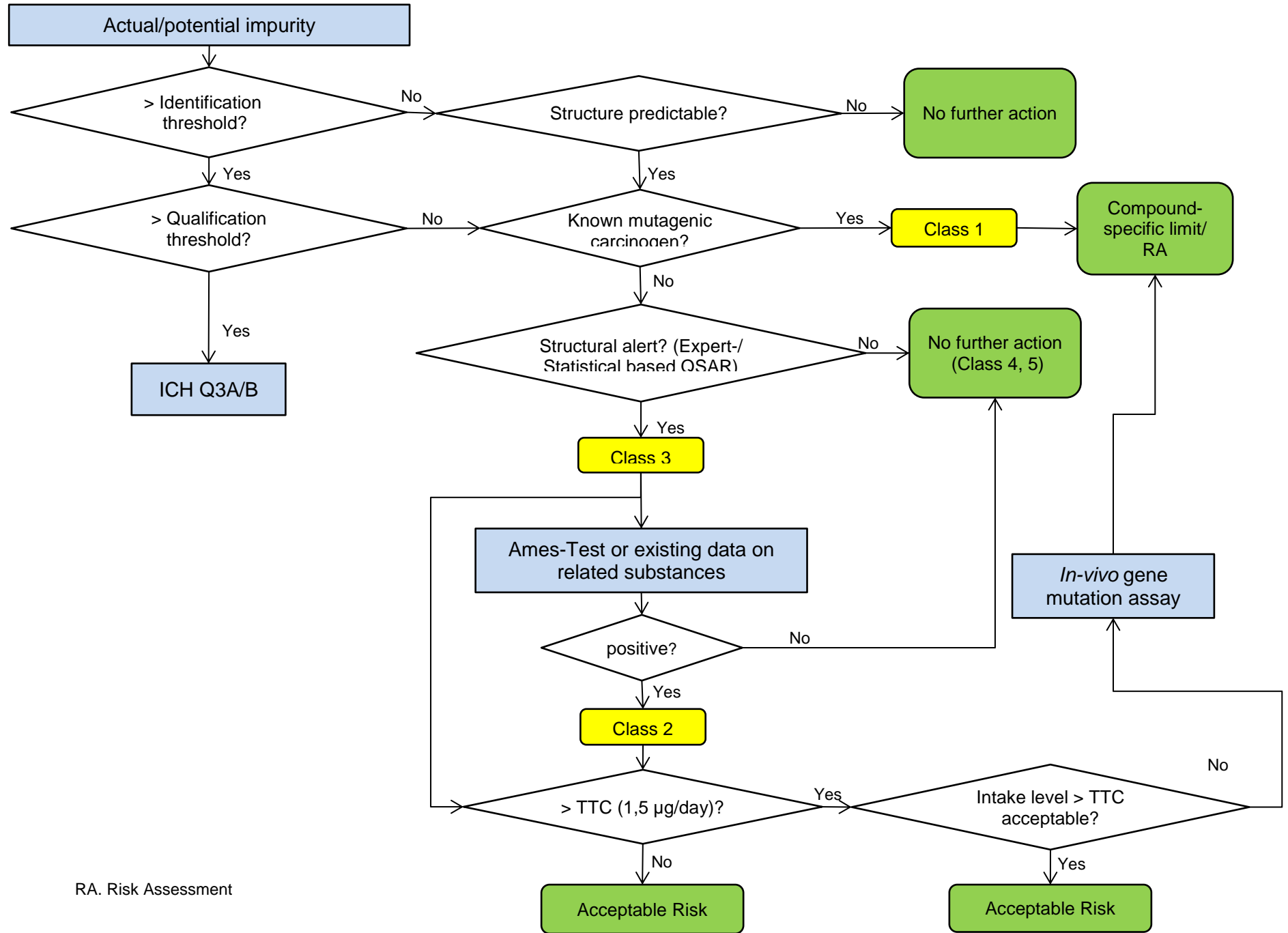
Module 3.2.P.5.6:

- Description and justification of the control strategy

---

<sup>5</sup> Or other appropriate acceptance level applied

VII. Flow Chart



RA. Risk Assessment

**VIII. Abbreviations**

<b>Abbreviation</b>	<b>Description</b>
API	Active substance, drug substance
IPC	In-Process Control
LTL	Less than Lifetime
MAA	Marketing Authorisation Application
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
RA	Risk Assessment
TTC	Threshold of Toxicological Concern



**<ANNEX III>** *[For referral procedures]*

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,  
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

<▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.> [\[For medicinal products subject to additional monitoring ONLY\]](#)

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

<{(Invented) name strength pharmaceutical form}>

<{(Invented) name and associated names (see Annex I) strength pharmaceutical form}>  
<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

<Excipient(s) with known effect:>>

<For the full list of excipients, see section 6.1.>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

<[To be completed nationally]>

<The score line is only to facilitate breaking for ease of swallowing and not to divide into equal doses.>

<The score line is not intended for breaking the tablet.>

<The tablet can be divided into equal doses.>

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

<This medicinal product is for diagnostic use only.>

<{X} is indicated in <adults> <neonates> <infants> <children> <adolescents> <aged {x to y}> <years> <months>.>

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

##### *Paediatric population*

<The <safety> <and> <efficacy> of {X} in children aged {x to y} <months> <years> **[or any other relevant subsets, e.g. weight, pubertal age, gender]** <has> <have> not <yet> been established.>

<No data are available.> <Currently available data are described in section <4.8> <5.1> <5.2> but no recommendation on a posology can be made.>

<{X} should not be used in children aged {x to y} <years> <months> **[or any other relevant subsets, e.g. weight, pubertal age, gender]** because of <safety> <efficacy> concern(s).>

<There is no relevant use of {X} <in the paediatric population> <in children aged {x to y} <years>, <months> [or any other relevant subsets, e.g. weight, pubertal age, gender] <infor the indication of...>.>

<{X} is contraindicated in children aged {x to y} <years> <months> [or any other relevant subsets, e.g. weight, pubertal age, gender] <infor the indication of...> (see section 4.3).>

#### Method of administration

<Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product>

<For instructions on <reconstitution> <dilution> of the medicinal product before administration, see section <6.6> <and> <12>.>

### **4.3 Contraindications**

<Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1 <or {name of the residue(s)}>.>

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

<Paediatric population>

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

<No interaction studies have been performed.>

<Paediatric population>

<Interaction studies have only been performed in adults.>

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

<Pregnancy>

<Breastfeeding>

<Fertility>

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

<{Invented name} has <no or negligible influence> <minor influence> <moderate influence> <major influence> on the ability to drive and use machines.>

<Not relevant.>

### **4.8 Undesirable effects**

<Paediatric population>

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V<sup>\\*,\\*</sup>](#)

[\*For the printed material, please and national translations:

[For MRP and DCP procedures: The actual details of the national reporting system \(as listed within the Appendix V\) of the concerned Member State\(s\) shall be displayed on the printed version and may also](#)

be displayed in the electronic national translation, published or not published. No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. Linguistic adjustments may also be necessary depending on the grammatical rules of the languages used.  
For referral procedures: Please refer to the guidance ~~of~~in the annotated QRD template for centralised procedures.]

## 4.9 Overdose

<Paediatric population>

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {group}, ATC code: {code} <not yet assigned>

<{(Invented) Name} is a biosimilar medicinal product. Detailed information is available on the website of {name of MS/Agency}>

<Mechanism of action>

<Pharmacodynamic effects>

<Clinical efficacy and safety>

<Paediatric population>

<The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with <{(Invented) Name}> [or for generics: <the reference medicinal product containing {name of the active substance(s)}>] in all subsets of the paediatric population in {condition as per Paediatric Investigation Plan (PIP) decision, ~~in~~for the granted indication} (see section 4.2 for information on paediatric use).>

<The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with <{(Invented) Name}> [or for generics: <the reference medicinal product containing {name of the active substance(s)}>] in one or more subsets of the paediatric population in {condition, as per Paediatric Investigation Plan (PIP) decision ~~in~~for the granted indication} (see section 4.2 for information on paediatric use).>

<This medicinal product has been authorised under “Exceptional Circumstances”. This means that <due to the rarity of the disease> <for scientific reasons> <for ethical reasons> it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product.

The {name MS/Agency} will review any new information which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary>

### 5.2 Pharmacokinetic properties

<Absorption>

<Distribution>

<Biotransformation>

<Elimination>

<Linearity/non-linearity>

<Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)>

### 5.3 Preclinical safety data

<Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.>

<Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.>

<Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:>

<Environmental Risk Assessment (ERA)>

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

<None.>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **6.2 Incompatibilities**

<Not applicable.>

<In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.>

<This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section <6.6> <and> <12>.>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **6.3 Shelf life**

<...> <6 months> <...> <1 year> <18 months> <2 years> <30 months> <3 years> <...>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **6.4 Special precautions for storage**

<For storage conditions after <reconstitution> <dilution> <first opening> of the medicinal product, see section 6.3>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **6.5 Nature and contents of container**

<Not all pack sizes may be marketed.>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **6.6 Special precautions for disposal <and other handling>**

<Use in the paediatric population>

<No special requirements <for disposal>.>

<Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.>

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

<[To be completed nationally]>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Name and address }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

<[To be completed nationally]>

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>

<Date of latest renewal: {DD month YYYY}>

<[To be completed nationally]>

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

<{MM/YYYY}>

<{DD/MM/YYYY}>

<{DD month YYYY}>

<[To be completed nationally]>

## **<11. DOSIMETRY>**

## **<12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS>**

<Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.>

<Detailed information on this medicinal product is available on the website of {name of MS/ Agency}> [\(link\)](#)>

## **LABELLING**



**PARTICULARS TO APPEAR ON <THE OUTER PACKAGING> <AND> <THE IMMEDIATE PACKAGING>**

{NATURE/TYPE}

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

<{(Invented) name strength pharmaceutical form}>

<{(Invented) name and associated names (see Annex I) strength pharmaceutical form}>  
<[See Annex I - To be completed nationally]> [For referral procedures]

{Active substance(s)}

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

<[To be completed nationally]> [For referral procedures, as appropriate]

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

<[To be completed nationally]> [For referral procedures, as appropriate]

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

<[To be completed nationally]> [For referral procedures, as appropriate]

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

<[To be completed nationally]>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Name and Address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

<[To be completed nationally]>

**13. BATCH NUMBER**

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

<[To be completed nationally]>

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

<Justification for not including Braille accepted>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

{NATURE/TYPE}

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

{(Invented) name strength pharmaceutical form}

<{(Invented) name and associated names (see Annex I) strength pharmaceutical form}>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Active substance(s)}

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

<[To be completed nationally]>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Name}

**3. EXPIRY DATE**

**4. BATCH NUMBER**

**5. OTHER**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

{NATURE/TYPE}

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

{(Invented) name strength pharmaceutical form}

<{(Invented) name and associated names (see Annex I) strength pharmaceutical form}>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Active substance(s)}

{Route of administration}

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

**3. EXPIRY DATE**

**4. BATCH NUMBER**

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

**6. OTHER**

**PACKAGE LEAFLET**

**Package leaflet: Information for the <patient> <user>**

<{(Invented) name strength pharmaceutical form}>

<{(Invented) name and associated names (see Annex I) strength pharmaceutical form}>

<[See Annex I - To be completed nationally]> [For referral procedures]

{ Active substance(s) }

<▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.> [\[For medicinal products subject to additional monitoring ONLY\]](#)

**<Read all of this leaflet carefully before you start <taking> <using> this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your <doctor> <,> <or> <pharmacist> <or nurse>.
- <- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.>
- If you get any side effects, talk to your <doctor> <,> <or> <pharmacist> <or nurse>. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.>

**<Read all of this leaflet carefully before you start <taking> <using> this medicine because it contains important information for you.**

Always <take> <use> this medicine exactly as described in this leaflet or as your <doctor> <,> <or> <pharmacist> <or nurse> <has> <have> told you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Ask your pharmacist if you need more information or advice.
- If you get any side effects, talk to your <doctor> <,> <or> <pharmacist> <or nurse>. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse <after { number of } days.>>

<[To be completed nationally]>

**What is in this leaflet**

1. What X is and what it is used for
2. What you need to know before you <take> <use> X
3. How to <take> <use> X
4. Possible side effects
5. How to store X
6. Contents of the pack and other information

**1. What X is and what it is used for**

<You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse <after { number of } days.>.>

**2. What you need to know before you <take> <use> X**

**Do not <take> <use> X<:>**

- <if you are allergic to { active substance(s) } or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).>

**Warnings and precautions**

Talk to your doctor <or> <,> <pharmacist> <or nurse> before <taking> <using> X

### **Children <and adolescents>**

#### **Other medicines and X**

<Tell your <doctor> <or> <pharmacist> if you are <taking> <using>, have recently <taken> <used> or might <take> <use> any other medicines.>

#### **X with <food> <and> <,> <drink> <and> <alcohol>**

#### **Pregnancy <and> <,> breast-feeding <and fertility>**

<If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your <doctor> <or> <pharmacist> for advice before taking this medicine.>

#### **Driving and using machines**

<X contains {name the excipient(s)}>

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### **3. How to <take> <use> X**

<Always <take> <use> this medicine exactly as your doctor <or pharmacist> has told you. Check with your <doctor> <or> <pharmacist> if you are not sure.>

<The recommended dose is...>

<Always <take> <use> this medicine exactly as described in this leaflet or as your <doctor> <,> <or> <pharmacist> <or nurse> <has> <have> told you. Check with your <doctor> <or> <,> <pharmacist> <or nurse> if you are not sure.>

<The recommended dose is...>

#### **<Use in children <and adolescents>>**

<The score line is only there to help you break the tablet if you have difficulty swallowing it whole.>

<The tablet can be divided into equal doses.>

<The score line is not intended for breaking the tablet.>

#### **<If you <take> <use> more X than you should>**

#### **<If you forget to <take> <use> X>**

<Do not take a double dose to make up for a forgotten <tablet> <dose> <...>.>

#### **<If you stop <taking> <using> X>**

<If you have any further questions on the use of this medicine, ask your <doctor> <,> <or> <pharmacist>< or nurse>.>

### **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

#### **<Additional side effects in children <and adolescents>>**

## Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your <doctor> <or> <,> <pharmacist> <or nurse>. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V<sup>\*,\*</sup>. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

~~[\*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]~~ and national translations:

For MRP and DCP procedures: The actual details of the national reporting system (as listed within the Appendix V) of the concerned Member State(s) shall be displayed on the printed version and may also be displayed in the electronic national translation, published or not published. No reference to the Appendix V should be included in the printed materials. Linguistic adjustments may also be necessary depending on the grammatical rules of the languages used.

For referral procedures: Please refer to the guidance in the annotated QRD template for centralised procedures.]

## 5. How to store X

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the <label> <carton> <bottle> <...> <after {abbreviation used for expiry date}.> <The expiry date refers to the last day of that month.>

<Do not use this medicine if you notice {description of the visible signs of deterioration}.>

<Do not throw away any medicines via wastewater <or household waste>. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.>

## 6. Contents of the pack and other information

### What X contains

- The active substance(s) is (are)...
  - The other <ingredient(s)> <(excipient(s))> is (are)...
- <[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### What X looks like and contents of the pack

<[To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

<[To be completed nationally]>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures]*

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>



**<This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names:>**

<{Name of the Member State}> <{Name of the medicinal product}>

<{Name of the Member State}> <{Name of the medicinal product}>

<[See Annex I - To be completed nationally]> *[For referral procedures, as appropriate]*

**This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}> <{month YYYY}>.**

<[To be completed nationally]>

<This medicine has been authorised under “exceptional circumstances”.

This means that <because of the rarity of this disease> <for scientific reasons> <for ethical reasons> it has been impossible to get complete information on this medicine.

{name MS/Agency} will review any new information on this medicine every year and this leaflet will be updated as necessary.>

**<Other sources of information>**

| <Detailed information on this medicine is available on the website of {[name of MS/Agency](#)}> [\(link\)](#)>

<----->

->

<The following information is intended for healthcare professionals only:>

| *Version 3.0, 04/2013, 06/2015*

**<ANHANG III> [Für Referrals]**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

<▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.> [Nur für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen]

**Formatiert:** Schriftartfarbe: Grün

**Formatiert:** Einzug: Links: 0 cm,  
Erste Zeile: 0 cm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}>

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> [für Referrals]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung=>>

<Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.>  
<[ist national auszufüllen]> [für Referrals, verfahrensspezifisch]

## 3. DARREICHUNGSFORM

<[ist national auszufüllen]>

<Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.>

<Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.>

<Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.>

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

<Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.>

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} wird angewendet bei <Erwachsenen>

<Neugeborenen> <Kleinkindern> <Kindern> <Jugendlichen> <im Alter von {x bis y}> <Jahren>

<Monaten>.>

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Kinder und Jugendliche*

<Die <Sicherheit> <und> <Wirksamkeit> von {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} bei Kindern im Alter von {x bis y} <Monaten> <Jahren> [oder entsprechend einer anderen relevanten Zuordnung, z.B. Gewicht, Pubertät, Geschlecht] ist <bisher noch> nicht erwiesen.>

<Es liegen keine Daten vor.>

<Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt <4.8> <5.1> <5.2> beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.>

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} darf bei Kindern im Alter von {x bis y} <Jahren> <Monaten> [oder entsprechend einer anderen relevanten Zuordnung, z.B. Gewicht, Pubertät, Geschlecht] nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der <Sicherheit> <Wirksamkeit> bestehen.>

<Es gibt <im Anwendungsgebiet...> keinen relevanten Nutzen von {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} <bei Kindern und Jugendlichen> <bei Kindern im Alter von {x bis y} <Jahren>, <Monaten> [oder entsprechend einer anderen relevanten Zuordnung, z.B. Gewicht, Pubertät, Geschlecht].>

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} darf bei Kindern im Alter von {x bis y} <Jahren> <Monaten> [oder entsprechend einer anderen relevanten Zuordnung, z.B. Gewicht, Pubertät, Geschlecht] <im Anwendungsgebiet...> nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).>

#### Art der Anwendung

<Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels>

<Hinweise zur <Rekonstitution> <Verdünnung> des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte <6.6> <und> <12>.>

#### **4.3 Gegenanzeigen**

<Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile <{oder Bezeichnung der herstellungsbedingten Verunreinigung(en)}>.>

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

<Kinder und Jugendliche>

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

<Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.>

<Kinder und Jugendliche>

<Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.>

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

<Schwangerschaft>

<Stillzeit>

<Fertilität>

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} hat <keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss> <geringen Einfluss> <mäßigen Einfluss> <großen Einfluss> auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.>

<Nicht zutreffend.>

#### **4.8 Nebenwirkungen**

## <Kinder und Jugendliche>

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

~~[\*For the printed material, please refer to the guidance of the Zur Umsetzung in der Druckversion, siehe Hinweise im „annotated QRD template.“.]~~

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

## 4.9 Überdosierung

### <Kinder und Jugendliche>

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATC-Code: {Code} **<noch nicht zugewiesen>**

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.>

<Wirkmechanismus>

<Pharmakodynamische Wirkungen>

<Klinische Wirksamkeit und Sicherheit>

<Kinder und Jugendliche>

<Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} [oder für Generika: <das Referenzarzneimittel, das {Name des/der Wirkstoffs/Wirkstoffe}> enthält,] eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in {Bedingung entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet} gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).>

<Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für {Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels} [oder für Generika: <das Referenzarzneimittel, das {Name des/der Wirkstoffs/Wirkstoffe}> enthält,] eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in {Bedingung entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet} gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).>

<Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es <aufgrund der Seltenheit der Erkrankung> <aus wissenschaftlichen Gründen> <aus ethischen Gründen> nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

{Name des Mitgliedsstaates/Agentur} wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.>

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

<Resorption>

<Verteilung>

<Biotransformation>

<Elimination>

<Linearität/Nicht-Linearität>

<Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge>

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

<Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.>

<Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.>

<Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind:>

<Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])>

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<Keine>

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

### 6.2 Inkompatibilitäten

<Nicht zutreffend.>

<Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.>

<Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt <6.6> <und> <12> aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.>

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

<...> <6 Monate> <...> <1 Jahr> <18 Monate> <2 Jahre> <30 Monate> <3 Jahre> <...>

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

<Aufbewahrungsbedingungen nach <Rekonstitution> <Verdünnung> <Anbruch> des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.>

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

<Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.>

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

### <Anwendung bei Kindern und Jugendlichen>

<Keine besonderen Anforderungen <für die Beseitigung>.>

<Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.>

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

<[ist national auszufüllen]>

<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

{Name und Anschrift}

<{Tel:→.↓}>

<{Fax:→.↓}>

<{ E-Mail:→.↓}>

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<[ist national auszufüllen]>

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<Datum der Erteilung der Zulassung: {TT.Monat JJJ}>

<Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT .Monat JJJ}>

<[ist national auszufüllen]>

## 10. STAND DER INFORMATION

<{MM.JJJ}>

<{TT.MM.JJJ}>

<{TT Monat JJJ}>

<[ist national auszufüllen]>

## <11. DOSIMETRIE>

## <12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN >

<Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.>

<Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedstaates/Agentur} der nationalen Behörde (Link)} verfügbar.>

Formatiert: Schriftartfarbe: Blau





## **ETIKETTIERUNG**

ANGABEN <AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG> <UND> <AUF DEM BEHÄLTNIS>  
{ART/TYP}

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}>

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> *[für Referrals]*

{Wirkstoff(e)}

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER ~~UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR~~ UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> [für Referrals]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:→-}\_>

<{Fax:→-}\_>

<{E-Mail:→-}\_>

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

<[ist national auszufüllen]>

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

<[ist national auszufüllen]>

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

<[ist national auszufüllen]> [für Referrals]

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

<Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt>\_>

<[ist national auszufüllen]> [für Referrals]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

{ART/TYP}

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> *[für Referrals]*

{Wirkstoff(e)}

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

<[ist national auszufüllen]>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> *[für Referrals]*

{Name}

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

{ART/TYP}

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> *[für Referrals]*

{Wirkstoff(e)}

{Art der Anwendung}

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

**6. WEITERE ANGABEN**

**PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für <Patienten> <Anwender>

<{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}>  
<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}>  
<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> [für Referrals]

{Wirkstoff(e)}

<▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4. => [Nur für Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen]>

<Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der <Einnahme> <Anwendung> dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.>

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <,> <oder> <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>.
- <- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.>
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <,> <oder> <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.>

<Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der <Einnahme> <Anwendung> dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.>

<<< Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres <Arztes> <,> <oder> <Apothekers> <oder des medizinischen Fachpersonals> <ein> <an>=>>>>

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <,> <oder> <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn Sie sich <nach {Anzahl} Tag(en)> nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.>

<[ist national auszufüllen]>

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist X und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?
3. Wie ist X <einzunehmen> <anzuwenden>?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist X aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist X und wofür wird es angewendet?

<Wenn Sie sich <nach {Anzahl} Tag(en)> nicht besser oder gar schlechter fühlen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.>

#### 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?



**X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden, <,>**

- <wenn Sie allergisch gegen {Wirkstoff(e)} oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.>

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem <Arzt> <,> <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>.

#### **Kinder <und Jugendliche>**

##### **<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln**

<Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.>

**<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit <Nahrungsmitteln> <und> <,> <Getränken> <und> <Alkohol>**

##### **Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und> ~~Zeugungs-/Gebärfähigkeit~~ Fortpflanzungsfähigkeit**

<Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme <Anwendung> dieses Arzneimittels Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> um Rat.>

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**<X enthält {Bezeichnung <des> <der> sonstigen Bestandteil(s)(e)}>**

*<[ist national auszufüllen]> [für Referrals, verfahrensspezifisch]*

### **3. Wie ist X <einzunehmen> <anzuwenden>?**

<<Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <ein> <an>.>. Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

<Die empfohlene Dosis beträgt ...>

<<Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal> getroffenen Absprache <ein> <an>.> Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <,> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

<Die empfohlene Dosis beträgt ...>

#### **<Anwendung bei Kindern <und Jugendlichen>>**

<Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, wenn Sie Schwierigkeiten haben, diese im Ganzen zu schlucken.>

<Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.>

<Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.>

**<Wenn Sie eine größere Menge von X <eingenommen> <angewendet> haben, als Sie sollten>**

**<Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von X vergessen haben>**

<Nehmen <Wenden> Sie nicht die doppelte Menge ein <an>, wenn Sie die vorherige Einnahme <Anwendung> vergessen haben.>

**<Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von X abbrechen>**

≤Wenn Sie weitere Fragen zur <Einnahme> <Anwendung> dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <, > <oder> Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>.>>

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

<Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern <und Jugendlichen>>

##### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren <Arzt> <oder> <, > <Apotheker> <oder das medizinische Fachpersonal>. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Formatiert: Hervorheben

~~]\*For the printed material, please refer to the guidance of the Zur Umsetzung in der Druckversion, siehe Hinweise im „annotated QRD template.“.]~~

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

#### 5. Wie ist X aufzubewahren?

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

<Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf <dem Etikett> <dem Umkarton> <dem Behältnis> <...> <nach {Abkürzung verwendet für das Verfalldatum}> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.> < Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.>

<Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: {Beschreibung der sichtbaren Anzeichen von Nichtverwendbarkeit}.>

<Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser <oder Haushaltsabfall>. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.>

#### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

##### Was X enthält

- Der (Die) Wirkstoff(e) ist (sind):
- Der (Die) sonstige(n) Bestandteil(e) -ist (sind):  
<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

##### Wie X aussieht und Inhalt der Packung

<[ist national auszufüllen]> *[für Referrals, verfahrensspezifisch]*

##### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

<[ist national auszufüllen]>

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]> [für Referrals, verfahrensspezifisch]

{Name und Anschrift}

<{Tel:→.↓}>

<{Fax:→.↓}>

<{-E-Mail:→.↓}>

**<Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:>**

<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>

<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>

<[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]> [für Referrals, verfahrensspezifisch]

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.**

<[ist national auszufüllen]>

<Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es <aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung> <aus wissenschaftlichen Gründen> <aus ethischen Gründen> nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

{Name des Mitgliedsstaates/Agentur} wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.>

**<Weitere Informationsquellen>**

<Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} der nationalen Behörde (Link)} verfügbar>

**Formatiert:** Schriftartfarbe: Blau

<-----  
--->

<Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:>