

Sehr geehrte Damen und Herren,

heute möchten wir Sie gern zu den folgenden Themen informieren:

1. **NEUE GUIDELINE ZU MUTAGENEN VERUNREINIGUNGEN (ICH M7) 1**
2. **QRD-UPDATE VERSION 3.1 (JUNI 2015) 1**

Wir empfehlen, die Umsetzung in Ihrem Unternehmen zu prüfen. Sollten Sie dazu Unterstützung benötigen oder weitere Fragen haben, stehen wir gern zur Verfügung.

1. NEUE GUIDELINE ZU MUTAGENEN VERUNREINIGUNGEN (ICH M7)

Am 1. Januar 2016 tritt die neue *ICH Guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk* (EMA/CHMP/ICH/83812/2013) in Kraft.

Zum Geltungsbereich und zu den wichtigsten Inhalten dieser Guideline möchten wir Sie mit der in Anlage 1 beigefügten Zusammenfassung und einem Fließdiagramm, das einen schnellen Überblick über die Anforderungen und Bestimmungen verschaffen soll, informieren.

2. QRD-UPDATE VERSION 3.1 (JUNI 2015)

Bereits im Juni 2015 wurde erneut ein Update der „QRD-Templates“ der EMA Working Group on Quality Review of Documents veröffentlicht (Version 3.1.).

Die „QRD-Templates“ sind unter folgendem Link abzurufen:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59

Die Änderungen zur Vorversion 3.0, die im April 2013 veröffentlicht wurde, sind marginal (siehe auch DiaMed-Newsletter vom 13.03.2015).

In Anlage 2a (deutsch) und 2b (englisch) werden die Änderungen zur Vorversion durch Änderungsmarkierungen angezeigt.

Es liegt in der Verantwortung der pharmazeutischen Unternehmer, sicherzustellen, dass die Produktinformationen mit den Vorgaben der QRD-Templates übereinstimmen.

Die Aktualisierung der Produkttexte sollte für Produkte mit regulatorischer Aktivität (Variations, Renewals, etc.) im Allgemeinen nicht später als 2 Jahre, für Produkte ohne regulatorische Aktivität nicht später als 3 Jahre nach Veröffentlichung der Texte auf der EMA-Seite erfolgen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr DiaMed-Team

Neue Guideline zu genotoxischen Verunreinigungen: ICH M7

Inhalt

I. Inkrafttreten und Gültigkeit	2
II. Genotoxizität & Mutagenität	3
III. Klassifizierung von Verunreinigungen im Hinblick auf mutagenes/kanzerogenes Potential:	4
IV. TTC-Konzept	4
V. Kontrollstrategien	5
VI. Beurteilung im CTD	5
VII. Fließschema	6
VIII. Abkürzungen	7

I. Inkrafttreten und Gültigkeit

Inkrafttreten der Guideline ICH M7 *Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk* am **1. Januar 2016**. Diese Guideline ersetzt die aktuelle EMA Guideline *Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities* aus 2006.

Die Guideline gilt für

- neue Wirkstoffe und neue Arzneimittel in klinischer Entwicklung und Zulassung sowie
- Neuzulassungen von Produkten mit bekannten Wirkstoffen bzw. Änderungen bestehender Produkte, wenn Änderungen erfolgen, die
 - durch Änderung der API-Synthese neue Verunreinigungen oder höhere Akzeptanzkriterien dafür resultieren
 - durch Änderungen der Zusammensetzung oder Herstellung des Fertigproduktes neue Abbauprodukte oder höhere Akzeptanzkriterien dafür resultieren
 - durch Änderungen des Anwendungsgebietes oder der Dosierung das Krebsrisiko erhöhen können.

(s. auch Appendix 1 der Guideline)

Anzuwenden ist die Guideline außerdem, falls es neue Erkenntnisse hinsichtlich der Mutagenität bestimmten Verunreinigungen oder Gruppen von Verunreinigungen gibt.

CAVE: Auch vermeintliche Generika-Anträge (unterschiedliche Salze eines Wirkstoffs) können ein Risk Assessment und präklinische Daten erfordern, wenn das Verunreinigungsprofil unterschiedlich ist (in einem Fall wurde die generische Antragsbasis sogar abgelehnt!).

Die Guideline gilt nicht für

- biologische/biotechnologische Produkte,
- Peptide, Oligonukleotide,
- Radiopharmazeutika,
- Fermentationsprodukte,
- pflanzliche Produkte
- Rohstoffe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs
- APIs und Fertigprodukte zur Anwendung bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen
- Einzelfälle mit bekannten mutagenen APIs für andere Indikationen, wenn die Verunreinigung das Krebsrisiko des APIs nicht signifikant erhöht.

II. Genotoxizität¹ & Mutagenität²

Das Hauptaugenmerk der Guideline liegt auf DNA-reaktiven Verunreinigungen, d.h. **mutagenen Verunreinigungen**:

1) Ermittlung von „Structural Alerts“

- aus der Literatur und Datenbanken
- aus 2 komplementären (einer expertenbasierten³ und einer statistisch basierten⁴) QSAR-Methoden (Quantitative Structure Activity Relationship)

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

- histidindefiziente *Salmonella typhimurium* werden durch reverse Mutation zu histidinkompetenten Stämmen
- möglichst Prüfung der isolierten Verunreinigung
- mind. 250 µg pro Platte
- incl. Positiv- und Negativkontrolle
- ein negatives Ergebnis entkräftet „structural alerts“ → gilt als nicht mutagen
- positives Ergebnis: Absenken auf ≤ geeignete TTC oder *in-vivo*-Daten generieren (Auswahl je nach Wirkmechanismus und betroffenem Organ)

3) *In vivo* Genotoxizitätstests (Rechtfertigung/Anwendbarkeit siehe Note 3 der Guideline)

Test-Art	Test
Genmutationstest	Transgenic mutation assay
Genmutationstest	Pig-a assay (Blut)
Chromosomenaberrationstest	Micronucleus test (Blut oder Knochenmark)
DNA-Schädigung	Rat liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) test
DNA-Schädigung	Comet assay
Kanzerogenitätsstudien	Tierversuche in 2 Spezies (i.d.R. Ratten und Mäuse) mit maximalen Dosen so lange wie möglich (lifespan = 24 months)

¹ DNA-Veränderungen

² permanente, vererbare genetische Veränderung

³ z.B. QSAR Toolbox, DEREK, StAR, METEOR

⁴ z.B. TOPKAT, Danish (Q)SAR database

III. Klassifizierung von Verunreinigungen im Hinblick auf mutagenes/kanzerogenes Potential:

Klasse	Definition	Vorgeschlagene Kontrollmaßnahme
1	Bekannte mutagene Kanzerogene	≤ substanzspezifisches Limit
2	Bekannte Mutagene mit unbekanntem kanzerogenen Potential	≤ geeignete TTC
3	Structural alert, ohne Bezug zur API-Struktur, keine Mutagenitätsdaten	≤ geeignete TTC oder Durchführung Ames-Test (→ Klasse 5 oder Klasse 2)
4	Structural alert, bekannt von API oder verwandter Substanz, die bereits geprüft wurde und als „nicht mutagen“ gilt	Nicht mutagen (ICH Q3A/B)
5	Kein structural alert, bzw. ausreichend Daten, die die fehlende Mutagenität/Kanzerogenität belegen	Nicht mutagen (ICH Q3A/B)

IV. TTC-Konzept

TTC = Threshold of Toxicological Concern:

Entspricht einem vernachlässigbarem Risiko, bei lebenslanger Exposition an Krebs zu erkranken, von 10^{-5} , d.h. 1 Fall in 100.000 Patienten:

$$1,5 \mu\text{g/Tag} \times 25.550 \text{ Tage (70 Jahre)} = 38,3 \text{ mg}$$

LTL-Konzept (Less than Lifetime):

Höheres Akzeptanzlevel für klinische Entwicklung und Produkte mit kürzeren Anwendungszeiten

Anwendungsdauer	≤ 1 Monat	> 1 – 12 Monate	> 1 – 10 Jahre	> 10 Jahre
Akzeptable Tagesdosis ($\mu\text{g/Tag}$)	120	20	10	1,5

Für Produkte mit mehreren mutagenen Verunreinigungen gelten andere Akzeptanzgrenzen (ggf. Grenzwert für ganze Gruppe im Falle struktureller Verwandtschaft), siehe Guideline.

Ausnahmen

Höhere Akzeptanzgrenzen (basierend auf Risikobewertung)

- Wenn die Exposition durch andere Quellen deutlich höher ist (z.B. Lebensmittel, Metabolismus)
- Lebensbedrohliche Erkrankung, spät einsetzende chronische Erkrankung, Mangel an therapeutischen Alternativen (Case-by-case-Bewertung)

Niedrigere Akzeptanzgrenzen für bestimmte strukturelle Mutagen-Klassen, z.B. Aflatoxin-ähnliche, N-Nitrosoverbindungen, Alkyl-azoxy-verbindungen

V. Kontrollstrategien

Voraussetzung: spezifischen, hochempfindliche analytische Methode

Option 1:

Prüfung der Verunreinigung in der Spezifikation des APIs (\leq TTC⁵)

Skip testing, wenn anhand von 6 Pilot- oder 3 Produktionschargen gezeigt wurde, dass der Level unterhalb von 30 % des Akzeptanzlevels liegt.

Option 2:

Prüfung der Verunreinigung in Ausgangsstoffen, Intermediaten oder als IPC (\leq TTC⁵)

Option 3:

Prüfung der Verunreinigung in Ausgangsstoffen oder als IPC mit einem höheren Limit ($>$ TTC⁵), wenn gezeigt werden kann, dass der Level im API 30 % unterhalb des Akzeptanzkriteriums liegt.

Option 4:

Keine Prüfung, wenn wissenschaftlich belegbar ist, dass die Verunreinigung im unterhalb der TTC⁵ liegen wird (z.B. bei sehr instabilen Substanzen oder sehr effektiven Aufreinigungsmethoden, ausreichende Prozesskenntnis vorausgesetzt).

VI. Beurteilung im CTD

Modul 3.2.P.5.5 Charakterisierung der Verunreinigungen

- Tatsächliche und potentielle Verunreinigungen mit Herkunft, Typ, Limits und Rechtfertigung (tabellarisch)
- Potentiell genotoxische Verunreinigungen
- Potentiell elementare Verunreinigungen
- Lösungsmittelrückstände

Modul 2.4:

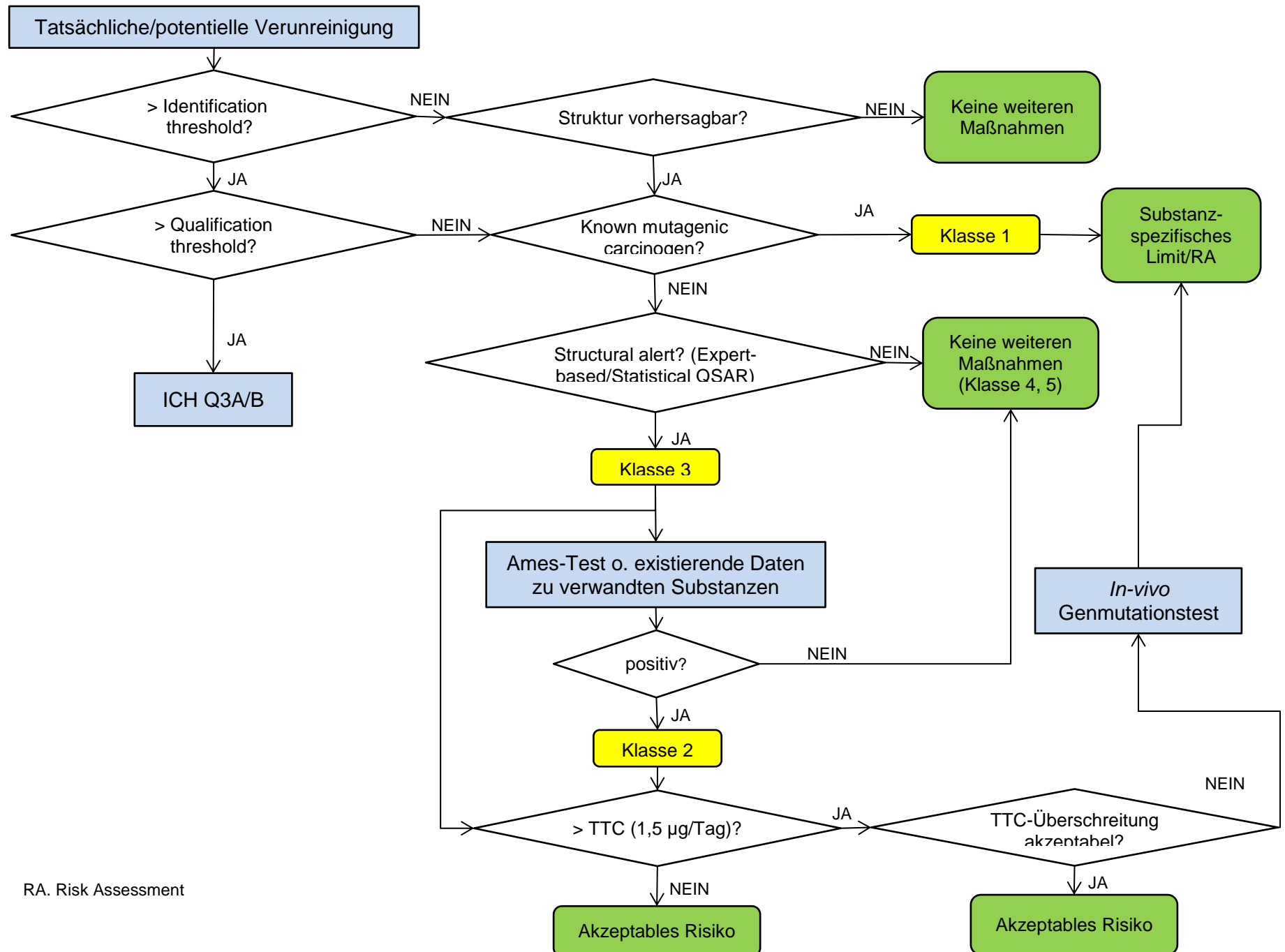
- Toxikologische Beurteilung der Verunreinigungen aus Modul 3.2.P.5.5 (Querverweise zu Module 3)

Modul 3.2.P.5.6:

- Erläuterung der Kontrollstrategie

⁵ Oder anderes angemessenes Akzeptanzkriterium

VII. Fließschema



RA. Risk Assessment

VIII. Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
API	Active substance, Wirkstoff
IPC	In-Process Control, In-Prozess-Kontrolle
LTL	Less than Lifetime
MAA	Marketing Authorisation Application, Zulassungsantrag
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
RA	Risk Assessment, Risikobewertung
TTC	Threshold of Toxicological Concern

| *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:>

<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^{*,*}](#)

[*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^{*,*}. 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:>