T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

KISA ÜRÜN BİLGİSİNE İLİŞKİN KILAVUZ

İRD-KLVZ-08

İlk Versiyon Yürürlük Tarihi	01.01.2007
1. Revizyon Yürürlük Tarihi	15.11. 2022

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: ilac.ruhsat.@titck.gov.tr İnternet Adresi:
https://www.titck.gov.tr
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

MODÜL 1.3 KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği doğrultusunda ruhsat başvurularına Kısa Ürün Bilgisinin (KÜB) eklenmesi gerekmektedir.

KÜB, ruhsat başvurusunun değerlendirme sürecinde belirtildiği şekliyle beşeri tıbbi ürünün üzerinde anlaşılan konumunu belirler. Dolayısıyla, Bakanlığın onayı olmadığı müddetce ürünün içeriği değiştirilemez.

KÜB, sağlık meslek mensuplarına tıbbi ürünü güvenli ve etkin bir biçimde nasıl kullanacaklarına ilişkin verilen bilgilerin temelini teşkil eder. Kullanma talimatı, KÜB'e uygun olarak hazırlanır.

Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Kullanma Talimatındaki Yardımcı Maddelere İlişkin Kılavuz KÜB için de geçerlidir.

KÜB belirli bir tıbbi durumun tedavisine ilişkin genel tavsiyeler vermez. Bununla birlikte KÜB'de tedavinin tıbbi ürünün kullanımına ya da etkilerine ilişkin spesifik yönleri belirtilmelidir.

Bu kılavuz, KÜB'de bilgilerin sunulma ilkelerine ilişkin tavsiyeler vermektedir. Başvuru sahipleri, her bir kısma yalnızca ilgili kısım başlığı ile ilgili bilgileri dahil ederek belgenin her bir kısmının bütünlüğünü korumalıdırlar. Ancak, bazı konuların KÜB'ün birden fazla kısmında ele alınması gerekebilir; bu gibi durumlarda bireysel ifadeler içeren ilave bilgiler ilgili diğer kısımlara atıfda bulunabilir.

Her bir farmasötik form ve doz için ayrı KÜB'ler verilmesi öngörülmektedir. Eğer dozaj kullanımı birkaç dozun ya da farmasötik formun kullanımına dayanıyorsa, bir KÜB'de aynı tıbbi ürünün başka dozlarına ya da farmasötik formlarına sınırlı derecede atıfların yapılması gerekebilir. Doktorlara bilgi verme amacıyla, aynı aralıktaki uygun ürünler için farklı farmasötik formların ve dozların KÜB'leri birleştirilebilir.

KISA ÜRÜN BİLGİSİ: BAŞLIKLARA İLİŞKİN NOTLAR

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Beşeri Tıbbi ürünün (icad edilmiş) adı, dozu, farmasötik formu

KÜB'de tıbbi ürünün adına ilişkin tam bilgilerin spesifik olarak verilmesinin gerekli görüldüğü kısımlarda, tıbbi ürünün adının ardından hem dozu hem de farmasötik formu verilmelidir. Ancak, metinde tıbbi ürüne başka atıflar yapılırken dozun ve farmasötik formun belirtilmesine gerek yoktur. Ürünün özelliklerinden çok etkin maddenin(lerin) özelliklerine

gönderme yapılırken, etkin maddenin Uluslararası olan ve Mülkiyete konu edilemeyen isim (INN) ya da yaygın ismi kullanılmalıdır.
Mümkün olduğu durumlarda zamirlerin (örneğin "o") kullanılması tavsiye edilmelidir.

Doz
Doz, ürünün tanıtımı ve kullanımı için ilgili miktar olmalı ve kantitatif içerikte, pozolojide belirtilen miktar ile tutarlı olmalıdır. Aynı beşeri tıbbi ürünün farklı dozları aynı şekilde (örnek 250 mg., 500 mg., 750 mg.) belirtilmelidir. Kolaylıkla silinebilir olduğundan dolayı ondalık işaretlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır (örnek 0,25 mg yerine 250 mikrogram kullanılmalıdır). Ancak, aynı farmasötik forma sahip olan bir seri tıbbi ürünün bir birimden daha fazla doz içerdiği durumlarda (örnek 250 mikrogram, 1 mg ve 6 mg), bazı koşullar altında karşılaştırabilmek amacıyla dozların 3 aynı birim ile ifade edilmesi daha uygun olabilir (örnek 0,25 mg., 1 mg ve 6 mg). Güvenlilik ile ilgili nedenlerden dolayı mikrogram ve milyonlar (örnek üniteler için) ibareleri kısaltılmayıp her zaman tam olarak yazılmalıdır.

Farmasötik form
Farmasötik form, uygun olduğu takdirde çoğul (örnek tabletler) kullanılarak, Avrupa Farmakopesi standart terimi ile açıklanmalıdır. Eğer uygun bir standart terim mevcut değilse, standart terimlerin bileşkesinden yeni bir terim oluşturulabilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, yetkili makamdan Avrupa Konseyi'nin Avrupa İlaç Kalitesi Direktörlüğü'nden (EDQM) yeni bir Standart Terim istenmesi talep edilmelidir. Standart terimin bir parçası olmadıkları sürece ya da sadece kabına atıfla ayırt edilebilecek olan özdeş ürünler söz konusu olmadığı sürece, uygulama yoluna ya da kabına atıfta bulunulmamalıdır.
(Geleneksel) bitkisel tıbbi ürünlerin adının ve dozunun ifade edilmesine yönelik beyan, Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Kalitesine ilişkin Kılavuz'a uygun olmalıdır. (Bakınız Orjinal Kılavuza)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Tıbbi ürünün doğru uygulanması için bilinmesi çok önemli olan etkin madde(ler) ve yardımcı maddelere ilişkin kalitatif ve kantitatif terkip ile ilgili tüm ayrıntılar verilmeli ve uygun olduğu takdirde bu ayrıntılar bölüm 4.3 ya da 4.4'te verilmelidir. Bu bölüm ile ilgili "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj ve Kullanma Talimatında Yardımcı Maddeleri" kılavuzuna bakınız. Çözücünün tıbbi ürünün bir parçası olduğu durumlarda ilgili kısımlarda (genellikle bölüm 3, 6.1, 6.5 ve 6.6'da) bilgi verilmelidir.

Kalitatif Bildirim

Etkin madde, ilgiliyse tuz ya da hidrat şekli ile veya söz konusu ad yerleşik bir ad ise Avrupa Farmakopesi adı ile birlikte tavsiye edilen INN ile bildirilmelidir. INN'nin mevcut olmadığı durumlarda Avrupa Farmakopesi adı kullanılmalı veya eğer söz konusu madde farmakopede yer almıyorsa yaygın ismi kullanılmalıdır. Bir yaygın isminin olmadığı durumlarda tam bilimsel isim verilmelidir. Tam bilimsel isme sahip olmayan maddeler, hazırlandıkları kaynak ve yönteme uygun bir ifade ile açıklanmalıdırlar. Farmakope kalitesine atıflar dahil edilmemelidir.

Tıbbi ürünün bir (geleneksel) bitkisel tıbbi ürün olduğu durumlarda, Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Kalitesine ilişkin Kılavuz'a uygun olarak bir kalitatif beyan bulunmalıdır.

Tıbbi ürünün radyofarmasötik bir kit olduğu durumlarda kalitatif bildirim, radyoizotopun kitin bir parçası olmadığını açık şekilde belirtmelidir.

Kantitatif Bildirim

Etkin maddenin kantitesi her bir dozaj birimi (ölçülü inhalasyon ile kullanılan ürünlerde uygulanan her bir doz ve/ veya ölçülü her bir doz) her bir birim hacim ya da her bir birim ağırlık için ifade edilmeli ve bölüm 1'deki doz beyanı ile ilişkili olmalıdır.

Tuzlar ve hidratlar

Etkin maddenin tuz ya da hidrat şeklinde mevcut olduğu durumlarda kantitatif içerik, etkin bütünün (baz, asit ya da anhidr madde) kütlesi ya da biyolojik aktivitesi şeklinde ifade edilmelidir. (örnek "60 mg toremifen (sitrat olarak) ya da 60 mg toremifene eşdeğerde toremifen sitrat). Bir tuzun bitmiş ürünün imalatı sırasında in situ olarak oluşturulması durumunda ise tuzun in situ oluşumuna yapılacak bir atıfla etkin bütün belirtilmelidir.

Dozun geleneksel olarak tuz ya da hidrat şeklinde ifade edildiği tıbbi ürünlerdeki yerleşik etkin maddelerde kantitatif içerik tuz ya da hidrata dayalı olarak, (örnek "60 mg diltiazem hidroklorür) bildirilebilir. Aynı zamanda bu durum tuzun in situ olarak oluşturulduğu durumlar için de geçerlidir.

Esterler ve ön ilaçlar (pro-drug)

Etkin maddenin bir ester ya da ön-ilaç (pro-ilaç) olduğu durumlarda kantitatif içerik, esterin ya da ön-ilacın miktarına dayalı olarak belirtilmelidir. Bu moleküllerin halihazırda onaylanmış bir tıbbi ürünün etkin maddesi olduğu durumlarda kantitatif içerik ayrıca bu kimyasal maddenin miktarına dayalı olarak belirtilmelidir.

Çözelti ya da süspansiyon için oral tozlar

Eğer ürün tek dozlu bir müstahzar ise miktar her bir birim doza göre veya çözüldükten sonraki birim doz hacmine göre belirtilmelidir; bazı durumlarda molar konsantrasyona atıfta bulunulması da uygun olabilir.

Çözündürülmesi/sulandırılması gereken tozlar dışındaki parenteral ürünler

Kabın toplam içeriğinin tek bir dozda verildiği ("toplam kullanım") tek dozlu parenteral ürünlerde etkin maddenin(lerin) miktarı, fazlalıklar ya da fazla dolumlar hariç olmak üzere, her bir sunum için belirtilmelidir (örnek 20 mg vb.). Ayrıca her bir ml için ve toplam etiketlenmiş hacim için miktar da verilmelidir.

Verilecek miktarın hastanın ağırlığına, vücut yüzey alanına ya da başka bir değişkene dayalı olarak hesaplandığı tek dozlu parenteral ürünlerde ("kısmi kullanım") etkin maddenin(lerin) miktarı her bir ml için belirtilmelidir. Toplam etiketlenmiş hacim için miktar da verilmelidir. Fazlalıklar ya da fazla dolumlar dahil edilmemelidir.

Çok dozlu ve büyük hacimli parenteral ürünlerde, aynı dozun "n" dozlarını içeren çok dozlu aşılar dışında, etkin maddenin(lerin) miktarı uygun şekilde her bir ml, her bir 100 ml, her bir 1000 ml vb. için olacak şekilde belirtilmelidir. Çok dozlu aşılarda doz, her bir doz hacmi için belirtilmelidir. Fazlalıklar ya da fazla dolumlar dahil edilmemelidir.

Uygun durumlarda,(örnek X-ışını kontrast maddesi ve inorganik tuzlar içeren parenteral ürünler için) etkin maddenin(lerin) miktarı da milimol cinsinden ifade edilmelidir. Đyot içeren etkin maddelerin bulunduğu X-ışını kontrast maddelerinde etkin maddenin miktarına ek olarak her bir ml için iyot miktarı olarak belirtilmelidir.

Parenteral uygulama öncesinde yeniden çözündürülmesi / sulandırılması gereken tozlar

Ürünün uygulama öncesinde çözündürülmesi/sulandırılması gereken bir toz olması halinde, fazlalıklar ya da fazla dolumlar hariç olmak üzere kaptaki toplam etkin madde miktarı ve ayrıca birkaç sulandırma yöntemi olmadığı müddetçe ya da farklı son konsantrasyonları meydana getiren farklı miktarlar kullanılmadıkça sulandırmayı müteakip her bir ml için miktar belirtilmelidir.

Konsantreler

Konsantredeki her bir ml'deki içeriği ve etkin maddenin toplam içeriği miktar olarak belirtilmelidir. Konsantrenin bir dizi farklı son konsantrasyonlara göre seyreltileceği durumlar dışında, tavsiye edildiği şekilde seyreltme işleminin ardından her bir ml'deki içeriği de dahil edilmelidir.

Transdermal Flasterler

Aşağıdaki kantitatif ayrıntılar verilmelidir: Her bir flaster için etkin maddenin(lerin) içeriği, her bir birim sürede uygulanan ortalama doz ve salım yüzeyinin alanı; (örnek "Her bir flaster, her 24 saatte ortalama 25 mikrogram estradiol salımına sahip olan 10 cm^2 ebadında bir flasterde 750 mikrogram estradiol içermektedir).

Çok dozlu katı ya da yarı-katı ürünler

Mümkün olduğunda etkin maddenin miktarı her bir birim doz için, bu mümkün değilse uygun şekilde her bir gram, her bir 100 gram için ya da yüzde olarak belirtilmelidir.

Biyolojik ürünler

Normal immünoglobulinlerde, IgG alt-sınıf dağılımı belirtilmelidir.

Aşılarda, her bir birim doz için (örnek 0,5 ml için) etkin madde içeriği belirtilmelidir. Varsa adjuvanlar da kalitatif ve kantitatif olarak belirtilmelidir.
Üretim için kullanılan hücre sistem(ler)in doğası ve - ilgiliyse- "XXX hücrelerinde <rekombinant DNA teknolojisi ile> üretilmiştir" ifadesi ile birlikte, rekombinant DNA teknolojisinin kullanımı KÜB'de aşağıdaki örneklerde verilen tarzda belirtilmelidir:

- "insan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiştir",
- "rekombinant DNA teknolojisi ile Escherichia coli hücrelerinde üretilmiştir",
- "tavuk embriyo hücrelerinde üretilmiştir" ve
- "insan plazması donörlerinden türetilmiştir".

Bitkisel tıbbi ürünler
Kantitatif beyan Bitkisel Tıbbi Ürünlerin Kalitesine ilişkin Kılavuz'a uygun olmalıdır (bakınız orijinal kılavuz).

3. FARMASÖTİK FORM

Farmasötik form, Avrupa Farmakopesi standart terimi ile açıklanmalıdır. Bu bölümde kullanılan terim, Avrupa Farmakopesinde kullanılan terim ile aynı olmalıdır. Ancak küçük iç ambalaj materyali üzerine bir Avrupa Farmakopesi kısa standart teriminin kullanıldığı durumlarda bu bölüme parantez içinde kısa terim eklenmelidir.
Standart terimin verildiği paragrafın dışındaki farklı bir paragrafta, gerektiği şekilde pH ve ozmolariteye ilişkin bilgiler de dahil olmak üzere ürün görünümüne ilişkin görsel bir açıklamanın (örnek renk, işaretler vb.) verilmesi tavsiye edilmektedir;
Örnek:
'Tablet
Bir tarafında "100" işareti bulunan beyaz, dairesel, düz, eğri kenarlı tabletler"
Çentikli olarak tasarlanmış tabletlerde, tabletlerin tekrarlanabilir şekilde bölünüp bölünemeyeceğine ilişkin bilgiler verilmelidir. (örnek çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir, tablet eşit yarımlara bölünebilir).
Kullanım öncesinde yeniden sulandırılması gereken ürünlerde bu kısımda sulandırma öncesindeki görünüm belirtilmelidir. Ürünün sulandırmanın ardından görünümü, bölüm 4.2'de belirtilmelidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Endikasyon(lar) açık ve özlü biçimde belirtilmeli ve hedef hastalığı ya da durumu tedavi (semptomatik, tedavi edici ya da hastalığın evrimini veya seyrini değiştiren), önleme (birincil ya da ikincil) ve teşhis endikasyonu arasında ayırım yaparak tanımlamalıdır. Uygun olduğu durumlarda, özellikle de hasta popülasyonlarına ilişkin kısıtlamalar geçerli olduğunda, hedef popülasyonu tanımlamalıdır.

CHMP Kılavuz notlarında veya başvuru dökümanlarında uygun bir endikasyon olarak belirtilmedikçe çalışma sonuçlarından elde edilen bilgiler endikasyon olarak dahil edilmemelidir. Bir önleme endikasyonunun amacı, sadece genel terimler ile ifade edilebilir. Bu aynı zamanda hedef popülasyon için de yapılmalıdır.

Sonraki çalışmalardan elde edilen sonuçların ruhsatlı bir endikasyona ilişkin daha ileri bir tanım ya da bilgi sağladığı durumlarda kendi başına yeni bir endikasyon teşkil etmiyorsa söz konusu bilginin bölüm 5.1'e dahil edilmesi düşünülebilir.

KÜB'nin başka kısımlarında daha uygun olarak ele alınmayan ürünün kullanımına ilişkin (örnek eşzamanlı diyet tedbirleri, yaşam tarzı değişiklikleri ya da diğer tedaviler gibi) zorunlu koşullar da ilgili olduğu takdirde dahil edilebilir.

Ürünün örneğin çocuklar/ergenler gibi spesifik bir yaş grubuna yönelik olduğu belirtildiği takdirde endikasyon, yaş sınırını ifade etmelidir; (örnek "X, X <ay> <yıl> yaşından başlayarak <çocuklara> <ergenlere> yöneliktir).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Kısıtlanmış tıbbi reçetelerin söz konusu olduğu durumlarda, bu bölüme bu koşullar belirtilerek başlanmalıdır.

Her bir uygulama metodu/yolu ve her bir endikasyon için dozaj açık şekilde belirtilmelidir.

Uygun olduğu takdirde, (örnek birincil aşılama ve antibiyotikler için ya da idame dozu için) resmi tavsiyelere atıfta bulunulmalıdır.

Uygun olduğu takdirde (yaş aralıkları belirtilerek) örnek çocuklar " Çocuklarda Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmasına ilişkin Kılavuz "CPMP/EWP/462/95" (bakınız orijinal kılavuz) yetişkinler ve yaşlılar gibi her bir yaş kategorisi için uygun bir şekilde her bir doz aralığına göre doz tavsiyeleri (örnek mg, mg/kg, mg/m^2) belirtilmelidir.

Doğru uygulama/kullanım için ilgili kısa talimat da burada verilmelidir. Bölüm 6.6'da "Kullanılmış bir tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemlere" ilişkin bilgiler hazırlama ve/veya çözündürülmesine yönelik talimatlar için belirtilmelidir ya da bu bilgiler bölüm 12'de verilmeli ve bu kısımda bu bilgilere atıfta bulunulmalıdır.

Uygulanabilir ise aşağıdaki hususlar ele alınmalıdır:

• tavsiye edilen en yüksel tek günlük ve/veya toplam doz,

• doz titrasyonu ihtiyacı,

• normal kullanım süresi ile kullanım süresi üzerindeki kısıtlamalar ve -eğer geçerliyse-ilacı azaltma ihtiyacı ya da tedavinin kesilmesi yönündeki tavsiyeler,

• dozlardan biri ya da birden fazlası atlandığı takdirde alınacak tedbirlere ilişkin tavsiyeler,

• belli bazı advers ilaç etkilerinin engellenmesi için, bölüm 4.4'e atıf ile önleyici tedbirlere (örnek antiemetiklerin uygulanması) ilişkin tavsiyeler,

• gıda alımı ile ilişkili olarak ürünün alınması,

• uygun şekilde tedavi süreçleri arasında bırakılması gereken zaman aralıklarına ilişkin bilgiler ile birlikte tekrar kullanıma ilişkin tavsiyeler ve

• KÜB'ün diğer uygun kısımlarına (örn. 4.4,4.5,4.8, 5.1, 5.2) atıf ile spesifik doz ayarlamalarını gerektiren etkileşimler.

Söz konusu ürün ile ilgili olduğu durumlarda aşağıda verilen türde bir kayıt yer almalıdır: "Bu tıbbi ürünün potensi, <icad edilen ismi> birimleri cinsinden ifade edilmektedir. Bu birimler, diğer <etkin madde adı> müstahzarlarının potensi ifade edilmesi için kullanılan birimler ile karşılıklı dönüştürülemezler".

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği bulunan popülasyonlar, geriyatrik ya da pediyatrik hastalar vb gibi özel popülasyonlara ilişkin mevcut bilgiler burada sunulmalıdır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Aşağıdaki durumlar ile ilgili olarak, spesifik hasta gruplarındaki dozaj ayarlamaları belirtilmelidir:

• böbrek yetmezliğinde tavsiye edilen doz: böbrek yetmezliğine ilişkin klinik çalışmaların biyokimyasal göstergelerine yönelik sonlardırma değerleri ve bu çalışmaların sonuçları ile mümkün olduğunca uyumlu olmalıdır,

• Çalışmalara dahil edilmiş hastalara göre belirlenmiş (örnek alkole bağlı siroz gibi) karaciğer hastalıkları ve çalışmalarda kullanılan, (örnek Child-Pugh puanı/hastaların derecesi gibi tanımlamalar)

• Diğer eşzamanlı hastalıklar,

Tıbbi ürün konsantrasyonları da dahil olmak üzere örneğin klinik semptomların ve belirtilerin izlenmesinden ve/veya laboratuvar araştırmalarından hareketle oluşturulan doz ayarlamasına ilişkin tavsiyeler uygun olduğu takdirde belirtilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Tıbbi ürünün çocuklar üzerinde kullanılacağı durumlarda "pediyatrik hastalar" başlıklı spesifik bir alt bölüm oluşturulmalıdır.

Örneğin ICH E11 kılavuzuna göre(bkz.orijinal kılavuza), farklı çocuk alt-popülasyonları için bilgi verilmelidir.

Yaş sınırları eldeki dökümantasyonun değerlendirmesini yansıtmalı ve farklı bir dozun tavsiye edildiği yaş aralıkları ile ilişkili olmalıdır. Verilen bilgiler, tatmin edici bir etkinlik ve güvenliliği gösterilmiş olduğu yaşlar ile ilişkili olmalıdır. Erken doğmuş ve zamanında doğmuş yeni doğanlar ile ilgili olarak gerekiyorsa bilgiler gebelik süresi ya da gebelik sonrası yaş dikkate alınarak yazılmalıdır.

İncelenen ve tatmin edici bulunan doz çizelgesi bu kısımda verilmelidir. Eldeki pediatrik formülasyonlar dikkate alındığında doz, optimal olarak hangisi ile tespit edildiğine bağlı olarak ağırlık ya da vucut yüze alanı ile ilişkili olabilir (örnek 2-4 yaş çocuklar, 1mg/vücut ağırlığı b.i.d. bir hafta süreyle (yetişkin dozuna kadar))

Pediyatrik endikasyon onaylanmamışsa "pediyatrik hastalar" alt-başlığı altında aşağıdaki metnin kullanılması tavsiye edilmektedir:

a. Güvenlilik ve/veya etkinliğe ilişkin <veri eksikliği> <veri yetersizliği> nedeniyle bu yaşının <üzerinde> <altında> olan çocuklarda X'in kullanılması tavsiye edilmemektedir (bölüm 5.1 ve/veya 5.2'ye atıf yapılabilir).

b. Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyim yoktur. Bkz. bölüm 4.4 ve 5.2.

c. "Çocuklarda kullanım - <İcat edilmiş isim>'in çocuklarda kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur (endikasyonun bu popülasyon ile ilgili olmadığı durumlarda).

d. "X çocuklarda kontrendikedir" (kısım 4.3'e atıf ile birlikte)

Ürün pediyatrik popülasyon üzerinde incelenmemişse ya da pediyatrik kullanıma yönelik onayın dayandırılabileceği yeterlikte veri yoksa, daha ayrıntılı veriler temin edilene kadar tıbbi ürünün pediyatrik yaş grubunda kullanılmasının tavsiye edilmediği belirtilmelidir. Mevcutsa bu tavsiyenin nedenine ilişkin ve pediyatrik yaş gruplarında kullanıma ilişkin ek bilgiler de, bu kısıma bir atıf ile birlikte uygun şekilde bölüm 4.4, 5.1 ya da 5.3'e dahil edilebilir.

Pediyatrik yaş grupları ile ilgili bu türden bildirimler şeffaf olmalı ve eldeki verileri yansıtmalıdır.

Bir tıbbi ürünün "yetişkin formülasyonunun" çocuklarda kullanıma yönelik bir endikasyon ve pozoloji içerdiği ya da en azından çocuklarda kullanıma yönelik pozoloji tavsiyelerini içerdiği ve gerektiği gibi gerekçelendirilmiş bilimsel temeller üzerinde yeterli bir pediatrik formülasyonun geliştirilemediği özel durumlarda (örnek bir yetişkin formülasyonundan pediyatrik kullanım için bir formülasyon hazırlanmasının gerekli olduğu bir durumda) o anda hazırlamaya ilişkin talimatlar, kısım 4.2'de bir atıf ile birlikte, kısım 6.6'ya dahil edilmelidir. Bu bilgiler Ruhsat Sahibi tarafından, çocuklarda kullanıma

yönelik bu türden o anda hazırlanan preparatların kalitesinin, güvenliliği ve etkinliğinin iyileştirilmesi amacı ile temin edilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Güvenlilik ile ilgili nedenler, yani kontrendikasyonlar nedeniyle tıbbi ürünün verilmemesinin gerektiği durumlar bu kısmın konusudur. Bu gibi koşullar belirli klinik teşhisleri, eşzamanlı hastalıkları, demografik faktörleri (örnek cinsiyet, yaş) ya da yatkınlıkları (örnek metabolik ya da immünolojik faktörler, söz konusu ilaca ya da ilaç grubuna karşı daha önceden verilmiş advers etkileri) içerebilir.

Durumların belirsizliğe yer bırakılmaksızın kapsamlı ve açık bir şekilde anlatılması gerekmektedir.

Ya verilere ya da güçlü teorik nedenlere dayalı olarak eşzamanlı ya da ard arda kullanılmaması gereken diğer ilaçlar ya da ilaç grupları belirtilmelidir. Mümkünse, bölüm 4.5'e atıfta bulunulabilir.

Genel olarak, klinik deneme programında incelenmeyen hasta grupları güvenililik ile ilgili bir konu (örnek böbrek yetmezliği bulunan hastalarda böbrek yoluyla atılan ilaçların dar bir terapötik doz aralığında kullanılması) önceden kestirilemediği müddetçe, bölüm 4.4'te ve bu bölümde belirtilmelidir. Ancak hastalar güvenlilik ile ilgili ciddi kontraendikasyon gerekçeleri nedeniyle çalışmalardan çıkarılmışlarsa bu hastaların bu kısımda belirtilmesi gerekir. Bölüm 4.5'e de atıfta bulunulmalıdır.

Yalnızca gebelik durumu kontrendikasyon ise burada belirtilmelidir. Bölüm 4.6'ya da bir atıfta bulunulmalı ve ilişkilendirilerek konu hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmelidir.

Yardımcı maddelerden ya da üretim sürecinin getirdiği kalıntılardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, belli bazı yardımcı maddelerin mevcut olmasından kaynaklanan kontrendikasyonlar ile birlikte dahil edilmelidir (Bkz. Beşeri tıbbi ürünlerin ambalaj ve kullanma talimatındaki yardımcı maddelere ilişkin Kılavuz).

Bitkisel tıbbi ürünler ile ilgili olarak, aynı familyadan başka bitkileri ya da aynı bitkinin başka kısımlarına da kapsayacak şekilde gelişen aşırı duyarlılık bir kontrendikasyon olarak belirtilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarı ve önlemleri sırası verilen güvenlilik bilgilerinin önemine göre belirlenmelidir.

Bu bölümün tam içeriği her bir ürün için ve söz konusu ürünün tedavi etmeyi amaçladığı terapötik koşullar için farklı olacaktır. Ancak, spesifik olarak ürünle ilgili oldukları durumlarda aşağıdaki hususların dahil edilmesi önerilir. Tıbbi ürünün kullanımının kontrendike olduğu hasta grupları yalnızca bölüm 4.3'te belirtilmeli ve burada tekrar edilmemelidir. Aşağıda belirtilen özellikler verilmelidir:

• Özel kullanım koşulları yerine getirildiği takdirde tıbbi ürünün kullanımının uygun olduğu koşullar,
• Yaşlılar ve çocuklar gibi, ürün ya da ürün sınıfı ile ilişkili olan ve normal kullanım koşulları altında meydana gelebilecek advers etkiler ile karşılaşması muhtemel olan özel hasta grupları, örneğin belirli yaş grupları, böbrek ya da karaciğer yetmezliği (hafif, orta veya şiddetli olmak üzere yetmezliğin derecesi de dahil olmak üzere) veya kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) sınıflandırması da dahil olmak üzere) bulunan hastalar,
• Hastaların tümünün belirli bir advers etki riskini taşıdığı ama bu etkinin görülme sıklığının ya da şiddetinin belirli popülasyonlarda farklılık gösterdiği durumlar,
• Doktorların dikkatten kaçırmamalarını gerektiren ciddi advers etkiler, bu etkilerin meydana gelebileceği durumlar ve gerekli olabilecek tedbirler (örn. acil durumda resüsitasyon),
• Bir advers etkinin sonuçlarının özellikle ciddi olduğu ve/veya sık ortaya çıktığı durumlarda, bu durum ilgili açıklamanın bu kısmın en başında sunulması ile vurgulanabilir,
• Tıbbi ürünün uygulamaya başlanması (örnekin ilk doz etkileri) ya da kesilmesi (örnek rebound, yoksunluk etkileri) ile ilişkili riskler mevcutsa bu riskler önlemeye yönelik gerekli tedbirler ile birlikte bu kısımda belirtilmelidir,
• Risk altındaki hastaların belirlenmesi ve riskin gerçekleşmesinin önlenmesi için veya zararlı koşulların başlangıcının ya da kötüye gitmesinin erkenden tespit edilebilmesi için alınabilecek olan tedbirler. Ciddi bir advers etkinin erken uyarısına ait semtomlar ya da belirtilerin farkında olunması gerekiyorsa bu yönde bir açıklama eklenebilir. Spesifik klinik ya da laboratuvar izlemesine yönelik bir ihtiyaç varsa bu durum belirtilmelidir. Eğer bu tür koşullar altında dozun azaltılması öneriliyorsa ediliyorsa bu öneri bölüm 4.2'ye dahil edilmeli ve burada bu öneriye
atıfta bulunulmalıdır. Genelde kombinasyon kullanımından sakınılması gereken durumlarda klinik açıdan önemli etkileşimler bölüm 4.5'e atıf yapılarak burada belirtilmelidir,
• Yardımcı maddeler ya da üretim sürecinin getirdiği kalıntılar ile ilgili gerekli uyarılar.
Sıradışı durumlarda, güvenlilik ile ilgili özellikle önemli olan bilgiler "bir kutu içinde" kalın yazı ile yer alabilir.
Bu kısımda açıklanan ya da burada belirtilen koşullardan kaynaklandığı bilinen advers etkiler de bölüm 4.8'e dahil edilmelidir.
İmmünolojik ürünlerle ile ilgili olarak bu tür ürünlere temas eden ve bunları hastalara uygulayan kişilerin alması gereken özel tedbirler ve hasta tarafından alınması gereken tedbirler belirtilmelidir.

Biyolojik test ile mevcut spesifik etkileşimler, (örnek Coombs testi ile beta-laktamlar arasındaki etkileşimler) uygun olduğu takdirde belirtilmelidir.
Gebelik ve laktasyon, araç sürme ve makine kullanma üzerine etkileri ile ilgili uyarı ve önlemlerin açıklamaları ve etkileşimlerin diğer yönleri, sırasıyla kısım 4.6, 4.7 ve 4.5'te ele alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu bölümde, etkileşimler üzerine özel bir vurgu yapılarak tıbbi ürünün farmakodinamik özelliklerine ve in vivo farmakokinetik çalışmalarına dayalı olarak klinik açıdan önemli etkileşimlerin meydana gelme potansiyeline ilişkin bilgiler verilmeli ve bu bilgilerin sonucunda söz konusu tıbbi ürünün kullanımı ile ilgili bir tavsiyede bulunulmalıdır. Bu, bir gösterge ("prob") madde üzerindeki bir etkinin, gösterge (prob) ile aynı farmakokinetik özelliğe sahip olan başka tıbbi ürünlere uyarlanması bakımından önemli olan in vivo etkileşim sonuçlarını da içermelidir.
Söz konusu tıbbi ürünün kullanımını etkileyen etkileşimler ilk önce verilmeli ve bunun ardından başka tıbbi ürünlerin kullanımı üzerinde klinik açıdan önemli değişikliklere neden olan etkileşimler belirtilmelidir.
KÜB'ün diğer kısımlarında atıfta bulunulan etkileşimler burada açıklanmalı ve başka kısımlarda bu kısma atıfta bulunulmalıdır.
Sunum sırasında önce kontrendikasyonlu kombinasyonlar, sonra eşzamanlı kullanımın tavsiye edilmediği durumlar gelmeli ve bunları diğerleri izlemelidir.
Klinik açıdan önemli olan her bir etkileşim için aşağıdaki bilgiler verilmelidir:
a. Öneriler: Bunlar şu şekilde olabilir:
• eşzamanlı kullanımın kontrendikasyonları (bölüm 4.3'e atıfta bulununuz),
• önerilmeyen eşzamanlı kullanım (bölüm 4.4'e atıfta bulununuz) ve
• doz ayarlaması da dahil olmak üzere önlemler (bölüm 4.2 ve 4.4'e atıfta bulunulmalıdır); bu önlemlerin gerekli olabileceği spesifik durumlar belirtilmelidir.
Gerçekte kullanılacak doz tavsiyesi için bölüm 4.2'ye atıfta bulunulmalıdır.
b. Plazma düzeyleri üzerindeki ve ana bileşiklerin ya da etkin metabolitlerin eğri altında kalan alanları (EAA) ve/ veya laboratuvar bulguları üzerindeki klinik belirtiler ve etkiler.
c. Biliniyor ise mekanizma.
İn vivo olarak incelenmeyip in vitro çalışmalardan hareketle tahmin edilen ya da başka durumlardan veya çalışmalardan hareketle öngörülebilen etkileşimler eğer tıbbi ürünün kullanımında bir değişikliğe yol açıyorsa bölüm 4.2 ya da 4.4'e atıf ile birlikte açıklanmalıdır.
Bu bölümde klinik açıdan önemli bir etkileşime neden olan bir tıbbi ürün (örnek enzim inhibitörü ya da indükleyici) kesildiğinde meydana gelen etkileşimin süresi belirtilmelidir.

Sonuç olarak doz ayarlaması gerekebilir. Müteakip olarak ilaçlar kullanılırken bir vücuttan temizlenme (washout) süresine yönelik ihtiyaç varsa bu da belirtilmelidir.
Bitkisel tıbbi ürünler, gıdalar ya da tıbbi amaçlarla kullanılmayan ancak farmakolojik olarak etkin olan maddeler ile gerçekleşebilecek etkileşimler gibi önemli etkileşimler ile ilgili önemli bilgiler de verilmelidir. Farmakodinamik etkileri ile ilgili olarak klinik açıdan önemli bir durumun (örnek potansiyalizasyon) olasılığının bulunduğu durumlarda bu belirtilmelidir.
Bir etkileşimin olmadığını gösteren sonuçlar eğer reçeteyi yazan doktorun göz önünde bulundurması gereken bir husus ise yalnızca burada belirtilmelidir.
Eğer hiçbir etkileşim çalışması yapılmamışsa bunun da açık bir şekilde belirtilmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bir etkileşimin etkisinin daha şiddetli olacağı ya da bir etkileşimin büyüklüğünün daha fazla olmasının beklendiği böbrek fonksiyonunda bozulma bulunan hastalar (ana atılım yolunun böbrek itrahı olduğu durumlarda), pediyatrik hastalar, yaşlılar vb. gibi hasta grupları bu bilgiler burada verilmelidir. Tıbbi ürünün çocuklarda endikasyonu varsa ve etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde
gerçekleştirilmişse bu bilgi eşzamanlı kullanıma ilişkin tavsiyeler ile birlikte verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Özel bir yaş grubuna özgü olan bilgiler burada verilmelidir.
Çocuklara özgü olan etkileşimlerin mevcut olduğu durumlarda bu bilgi "pediyatrik hastalar" alt başlığı altında burada verilmelidir. Bir ilacın enzimler üzerindeki genel etkileri muhtemelen yetişkinlerde ve çocuklarda aynıdır. Ancak bir farmakokinetik etkileşimin sonucu olarak meydana gelen ilaca maruz kalma koşulları ve klinik sonuçları yetişkinler ile çocuklar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle etkileşim çalışmaları yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmişse reçeteyi yazan doktor açısından önemli olduğu düşünüldüğü takdirde "Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir" ifadesine yer verilmelidir. Bu özellikle herhangi bir spesifik doz önerisinde bulunulduğu zaman önemlidir. Aynısı farmakodinamik ilaç etkileşimleri için de geçerlidir.
Gıdalar ile gerçekleşen ve bir besinin ya da spesifik bir gıdanın eşzamanlı kullanımına ilişkin bir tavsiyede bulunulmasına yol açan etkileşimlerin söz konusu olduğu durumlarda mümkünse bu bilginin öneride bulunulmasına neden olan çalışma koşulları ile karşılaştırmalı olarak diyetleri tamamen farklı olabilecek olan çocuklar (özellikle de yeni doğanlar ve bebekler) açısından (yeni doğanların diyeti %100 sütten oluşurken bu oran yetişkinlerde %0 olabilir) önemli olup olmadığı belirtilmelidir.
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamışsa bunun da açık bir şekilde belirtilmesi gerekir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

"Gebelikte Kontrendike" olma durumu insanlardan elde edilen (teratojenite ya da fötotoksisite) verileri ile ya da güçlü klinik dışı veriler ile desteklenmelidir. Gebelik ya da emzirme dönemine dair kontrendike bir durum berlirtildiği takdirde bu bölüm 4.3'e dahil edilmelidir.

Ruhsat sahibi gebelik ya da emzirme döneminde olan kadınlarda ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma yönelik tavsiyelerin nedenlerini belirtmelidir.

Aşağıdaki hususlar belirtilmelidir:

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Tıbbi ürünün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin öneriler gebelik testi ve doğum kontrolüne ilişkin öneriler de dahil olmak üzere uygun şekilde verilmelidir. Tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasının ardından belirli bir süre boyunca hastalar ya da hastaların partnerleri için etkili bir doğum kontrolünün gerekli olduğu durumlarda bunun temel açıklaması bu kısma ilave edilmelidir (bkz. Ek 1).

Gebelik dönemi

Klinik dışı veriler ile ilgili olarak,

• Bu kısma yalnızca üreme çalışmalarının sonuçları dahil edilmelidir. Ürünün test edilmiş olduğu türler eğer bir kılavuz tarafından tavsiye edilen türlerden farklı iseler belirtilebilirler. Diğer ayrıntılar bölüm 5.3'te verilmelidir.

• Klinik dışı toksisite çalışmalarının sonuçları gerekli değildir ve eğer bir ürünün insanlarda teratojenik olduğu ya da insanlarda güvenli olduğu biliniyorsa belirtilmesine gerek yoktur.

Klinik veriler ile ilgili olarak,

• Bu kısım uygun olduğu takdirde embriyoda, fetusta, yeni doğanlarda ve gebe kadınlarda bildirilen ilgili advers olaylara ilişkin kapsamlı bilgiler içerebilir. Bu tür olayların sıklığına (örnek doğum kusurlarının sıklığına) ilişkin bilgi mevcutsa belirtilebilir.

• Bu kısımda, gebelikte herhangi bir advers olay bildirilmemişse insanlarda kullanıma ilişkin deneyimin kapsamı belirtilmelidir (deneyim yok, sınırlı deneyim gibi).

Sonuç olarak paragraf şunları içermelidir:

a) Uygun olduğu durumlarda sıklığa ilişkin bilgiler ile birlikte insanlar üzerinde gebelik dönemindeki deneyimlere ilişkin klinik veriler,

b) Gebelik döneminde söz konusu tıbbi ürüne maruz kalma ile ilişkilendirilen riskin değerlendirilmesi için önem taşıyan ürün geliştirme çalışmalarının sonuçları. Bu paragrafta yalnızca şekil bozukluğu etkileri, fötotoksik etkiler ve yeni doğan etkileri belirtilmelidir. Uygun olduğu takdirde diğer ayrıntılar bölüm 5.3'e ilave edilmelidir,

c) Tıbbi ürünün gebelik süresinin farklı dönemlerinde kullanımına ilişkin öneriler. Bu

önerilerin nedenleri bir cümle ile açıklanmalıdır,

d) Uygun olduğu takdirde (örnek fetal ultrason, yeni doğanın spesifik biyolojik ya da klinik gözetimi gibi önemli spesifik gözlemlerde de dahil olmak üzere) gebelik döneminde ilaca maruz kalmanın yönetimine ilişkin tavsiyeler,

Çapraz referanslar uygun şekilde, bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8'e dahil edilebilir.

Bu kısmın yazım tarzına ilişkin örnekler Ek 1'de verilmiştir.

Laktasyon dönemi

Mümkünse çalışmaların etkin maddenin ve/veya onun metabolit(ler)inin insan sütüne geçişine ilişkin sonuçları da dahil olmak üzere (pozitif/negatif vücuttan atılım, süt/serum oranı) klinik veriler belirtilmelidir. Diğer ayrıntılar bölüm 5.2'ye dahil edilmelidir. Mevcutsa yeni doğanların emzirilmesinde karşılaşılan advers olaylara ilişkin bilgiler de dahil edilmelidir.

Tedavinin ya da emzirmenin durdurulmasının tavsiye edildiği durumlarda emzirmenin durdurulmasına ya da sürdürülmesine ve/veya tedavinin durdurulmasına ya da sürdürülmesine yönelik tavsiyeler verilmeli ve tavsiyenin nedeni belirtilmelidir.

Hayvanlar üzerindeki çalışmaların etkin maddenin ve/veya onun metabolit(ler)inin süte geçmesine ilişkin sonuçları yalnızca insanlara ilişkin verilerin mevcut olmadığı durumlarda verilmelidir.

Bu kısımda kullanılması gereken yazım tarzının örnekleri Ek 3'te verilmiştir.

Üreme yeteneği (fertilite)

İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş verileri mevcut değilse, üreme yeteneğinin ele alınmasına gerek yoktur.

Tıbbi ürünün erkek ya da dişilerin üreyebilirlikleri üzerindeki olası etkilerine ilişkin temel bilgiler bu kısma dahil edilmelidir.

Paragraf şunları içermelidir:

a) Mevcutsa klinik veriler,

b) Mevcutsa klinik dışı toksisite çalışmalarının önemli sonuçları (bu sonuçlar özellikle de tahmin değeri ile ilgili olarak toksikologlar ile tartışılacaktır). Diğer ayrıntılar bölüm 5.3'e dahil edilmelidir.

c) Tıbbi ürünün gebeliğin planlandığı ama üreyebilirliğin tedaviden etkilenebileceği dönemde kullanımına ilişkin tavsiyeler. Gerekiyorsa atıflar uygun şekilde bölüm 4.3'e dahil edilebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan spesifik çalışmalara dayalı olarak tıbbi ürünün bu kabiliyetler üzerine;

a) Hiç bir etkisinin olmadığını ya da önemsenmeyecek bir düzeyde etkisinin olduğunu,
b) Az ya da orta düzeyde etkisinin olduğu ya da
c) Önemli etkisinin olduğu belirtilmelidir. Aynı zamanda hastalığında tek başına bu kabiliyetler üzerindeki etkisi tartışılmamalıdır.
b ve c durumlarında özel kullanım uyarıları/önlemleri belirtilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bu bölümde en az makul şüphe uyandırabilecek klinik denemelerden, pazarlama sonrası çalışmalardan ya da tıbbi ürüne atfedilen spontan raporlardan elde edilen tüm advers etkilere, gözlemlenen tüm advers olayların eldeki en iyi kanıtlarına ilişkin değerlendirmeye ve sebep, şiddet ve sıklık değerlendirmesi ile ilgili tüm olgulara dayalı olarak kapsamlı bilgi verilmelidir. Bu bağlamda, örneğin klinik denemelerdeki karşılaştırmalı meydana gelme sıklıklarına ya da epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgulara ve/veya bireysel raporlardan elde edilen nedensellik değerlendirmelerine dayalı olarak en azından muhtemel bir sebep sonuç ilişkisi içeriyorlarsa tüm advers etkiler KÜB'e dahil edilmelidir. En azından şüpheli bir sebeb sonuç ilişkisi içermeyen advers olaylar KÜB'de belirtilmemelidir.

Bu kısmın tamamının özlü ve spesifik bir dil ile yazılması önemlidir ve bu kısım spesifik advers etkilerin yokluğuna ilişkin savlar, aşağıda belirtilenler dışında karşılaştırmalı sıklığa ilişkin ifadeler ya da genel olarak iyi tolere edilebilirliğe ilişkin ifadeler ve benzeri bilgiler içermemelidir. Sebebiyete ilişkin kanıt eksikliği ile ilgili ifadeler yararlı değildir dahil edilmemelidir.

Açık ve kolay erişilebilir bilgi temin edilmesi için bu kısım aşağıdaki tavsiyelere göre yapılandırılmalıdır:

a. Çoğu ürün için genel bir tarif gerekli olacaktır. Bu tarifte en şiddetli ve/veya en sık görülen advers etkilerin neler olduğu belirtilmelidir. Bu tarif, tablo(lar) halinde sunulan ayrıntılı ve spesifik bilgilerden önce gelmelidir (bkz. Aşağıda). Mümkün olduğu kadar kısa olması gereken bu tarif, tedavi edilen hastaların advers etkiler ile karşılaşması beklenen genel yüzdesine ilişkin bir tahmin ile başlamalıdır. Bu bilgi, sunulan rakamlar ile tutarlı olmalı ve örneğin "iyi tolere edilen", "advers etkiler normalde ender görülür" vb. gibi genel ifadeler içermemelidir. (Hedef popülasyona ilişkin genel ve organ spesifik görülme sıklığını ele alan) kabul edilebilir ifadelerin örnekleri aşağıda verilmiştir:

"Hastaların yaklaşık %15'inde advers etkiler ile karşılaşılması beklenmektedir. Bunlar temel olarak doza bağlıdır ve tıbbi ürünün farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır." ya da

"Advers etkiler ile seyrek karşılaşılmaktadır (<1/1,000). Tedavinin başında epigastrik ağrı, mide bulantısı, ishal, baş ağrısı ya da baş dönmesi meydana gelebilir: Bu etkiler genellikle

hafif düzeydedir ve tedavi sürdürüldüğü takdirde birkaç gün içinde kaybolur (ayrıca bkz. aşağıda kısım (c).”

“En yaygın olarak rapor edilen advers etkiler baş dönmesi ve baş ağrısıdır ve her ikisi de hastaların yaklaşık %6’sında ortaya çıkmaktadır.”

“Tedavi edilen hastaların yaklaşık %30’unda advers etkiler ile karşılaşılmaktadır: Bu etkiler genellikle tedavinin başlamasının ardından ilk üç ay içinde görülürler. Örneğin gastrointestinal etkiler ve baş ağrısı gibi doz ile ilişkili advers etkiler bazen dozun azaltılması yoluyla hafifletilebilir (ayrıca bkz. aşağıda kısım (c).”

b. MedDRA sistem organ sınıfı (SOC)’na göre advers etkilere ilişkin tek bir tablo kullanılmalıdır. Sistem organ sınıfları Ek 2’de gösterilen sıra ile sunulmalıdır. Advers etki tarifleri MedDRA terminolojisindeki en uygun olanına dayandırılmalıdır. En düşük terim sınıfı ya da yüksek sınıflı terimler gibi sıradışı grup terimlerinin kullanılmasının uygun olabileceği örnekler olsa da advers etkiler, tercih edilen terim düzeyinde olacaktır. Genel bir kural olarak herhangi bir advers etki hedef organ ile ilişkili en uygun SOC ile verilmelidir.

Örneğin “Karaciğer fonksiyon testi anormal”, “Araştırmalar” başlıklı SOC yerine “Hepato-bilier bozukluklar” başlıklı SOC altında verilmelidir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, aşağıdaki kural kullanılarak, en sık görülen reaksiyonlar başta gelmek üzere sıklık derecesini belirten başlıkları altında sıralanmalıdırlar:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sıklık gruplandırmalarının her birinin tarif edilmesi için kullanılan adlar, her bir resmi dilde yerleşik olan standart terimleri takip etmelidir. Her bir sıklık gruplandırması içinde advers etkiler, en şiddetliden en az şiddetliye doğru bir sıra ile sunulmalıdır.

İzole/bireysel vakalar/raporlar ifadeleri kullanılmamalıdır. Eğer spesifik bir advers etki için sıklık tahmin edilemiyorsa ya da bir sıklık kategorisi seçilemiyorsa, “bilinmiyor” şeklinde ek bir sıklık kategorisi de eklenebilir.

Herhangi bir advers etkinin tayin edileceği sıklık kategorisinin seçimi, bir hastada spesifik bir advers olayın bildirilmiş olduğu durumlarda bu spesifik advers olayın tanımlanmış gözlem süresi içinde tespit edilmesini, rapor edilmesini ve en azından “olası” bir etki olarak değerlendirilmesini sağlayacak bir şekilde tasarlanmış olan bir çalışmadan (klinik deneme ya da epidemiyolojik çalışmadan) elde edilen sıklık verilerine dayandırılır. Bu genellikle yeterli veri toplanmasını ve nedensenlik değerlendirme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Bu durumda, standart istatistiksel yöntemler kullanılarak ve verilerin niteliği (pay, payda, zaman boyutu) göz önünde bulundurularak ham sıklık oranına ilişkin bir nokta

tahmininin ve bunun güven aralığının hesaplanması mümkündür. Nokta tahmini, bir advers etkinin bir sıklık kategorisine tayin edilmesi için kullanılmalıdır.

Sıklık kategorisi seçiminin birden fazla uygun çalışmaya dayandırıldığı durumlarda, eğer advers etkinin tespiti için daha spesifik bir yöntem kullanılmamış ve dolayısıyla uygun çalışmalar arasında tam bir analiz ve benzeri açık şekilde daha yüksek bir geçerliliğe sahip olan bir tahmin ortaya konmamışsa, en yüksek sıklığı temsil eden kategori seçilmelidir. Her bir advers etki için seçilecek kategori (plaseboya ya da başka bir karşılaştırıcıya göre hesaplanan) farklılıkları değil, ham sıklık oranlarını temsil etmelidir.

Bir spontan rapor sisteminden alınan raporlama oranlarına dayalı olan sıklıklar, hiçbir durumda bir sıklık kategorisinin seçiminde kullanılmamalıdır. Spontan raporlar ile tespit edilen bir advers etkinin dahil edilmesine karar verildiği takdirde, bu advers etkinin tespit edilebildiği yeterli şekilde tasarlanmış her bir çalışma incelenmelidir. Eğer bu çalışmalardan hareketle sıklık oranına ilişkin geçerli bir tahmin yapılamıyorsa, "Bilinmiyor" sınıflandırması kullanılmalıdır. Bir tıbbi ürünün çeşitli galenik/farmasötik formülasyonlarının mevcut olduğu durumlarda, sıklık kategorilerinin değerlendirilmesi için uygun formülasyonlara yönelik uygun klinik deneme verileri (örn. çeşitli oral ya da enteral formülasyonlar) birleştirilebilir. Bu, daha sağlam sonuçların elde edilmesini amaçlamaktadır. Farklı uygulama biçimlerinin söz konusu olduğu durumlarda (örn. enteral, parenteral, inhalasyon vb.) bu uygulama biçimleri ayrı ayrı ele alınmalıdır.

Klinik denemelerden elde edilen ve maruz kalan her 1.000 hasta için kesir ile ifade edilen (sıklık oranları, ilişkili güven aralıkları) advers etkinin sıklık tahminlerine ilişkin tanımlanmış sıklık kategorilerine tayin amacı gütmeyen bir tablo, ancak belli bazı riskler ve bu riskler ile ilişkili sıklık tahminleri hakkında bilgilendirilecek olan hasta ve/veya reçete yazan açısından özellikle önemli olduğu takdirde dahil edilebilir. Bu gibi durumlarda verilerin havuza toplanmış çalışma sonuçlarına ya da pazarlama sonrası gerçekleştirilen geniş hedefli çalışmalara dayandırılması tercih edilmektedir.

Verilerin plasebo kontrollü bir denemeden ya da bir maruz kalmamış bir grup içeren bir çalışmadan elde edildiği ve tıbbi ürüne atfedilen oran farkının taban çizgisi (başlangıç) sıklık oranından daha küçük olduğu durumlarda ve eğer advers etkinin önemli olduğu düşünülüyorsa bir dipnotta geçmişteki (background) görülme sıklığı verilebilir ya da sonuçlar ek bir sütunda ya da ayrıca bir tabloda sunulabilir.

Daha kesin sıklıkların ifade edildiği bu gibi istisnai durumlarda rakamsal verilerin nasıl elde edildiğini açıklayan bir dipnot eklenmelidir. Rakamların elde edilmesinde kullanılan yöntemler farklılık göstereceklerdir ama bu yöntemler söz konusu koşullara uygun olmalıdırlar. Açıklamada örneğin şunlar yazabilir:

"x sayıda hastanın tıbbi ürünü kullandığı ve y sayıda hastanın plaseboyu kullandığı, plasebo sıklığının z olduğu klinik denemelerden elde edilerek havuza toplanan verilerden

hareketle, plasebo ile karşılaştırmalı olarak aşırı görülme sıklığı",
"x sayıda hasta üzerinde uygulanan bir çalışma sonrası gözlemlenen şüpheli advers etkinin görülme sıklığı".
Bu kısımda toplamda sadece bir kaç advers etkinin olduğu durumlarda sistem organ sınıfına göre tablolaştırma gerekli olmayabilir.
Bir advers etki ile ilgili olarak kısım c'de ek ayrıntıların verildiği durumlarda, örneğin bir yıldız işareti kullanılarak ilgili etkinin vurgulanmalı ve bir dipnot olarak (bkz. kısım c) ifadesi dahil edilmelidir.
c. Bu kısım, bireysel ciddi ve/veya sık görülen ya da özellikle şiddetli vakalara neden olduğu yolunda raporlar bulunan advers etkileri karakterize eden bilgileri içermelidir. Bu bilgiler örneğin advers etkinin tersine çevrilebilirliğini ya da şiddetin başlangıç zamanını, etkinin süresini (klinik açıdan önemli ise), etkinin mekanizmasını ya da doz ile ilişkisini açıklayabilir. Farklı dozaj formları arasında advers etkiler bakımından mevcut olan farklılıklar burada belirtilmelidir. Kombinasyon ürünleri ile ilgili olarak bu kısma, eğer biliniyorsa, hangi belirli advers etkilerin genellikle kombinasyonun hangi bileşenine atfedildiğini gösteren bir ifade eklenmelidir.
Spesifik advers etkilerden kaçınılması için alınması gereken tedbirler ya da spesifik etkiler meydana geldiği takdirde (özellikle önemli ise) alınacak önemler bölüm 4.4 kapsamında belirtilmeli ve burada bu önlemlere atıfta bulunulmalıdır.
Doğrudan bir etkileşimden kaynaklanan advers etkiler burada belirtilmeli ve bölüm 4.5'e atıfta bulunulmalıdır.
d. Bu kısım, ürün ile ilişkili olarak henüz gözlemlenmemiş olabilen ama genel olarak sınıftaki başka bileşiklere atfedilebildiği kabul edilen çok düşük sıklıkta olan ya da semptomların başlaması gecikmeli olan terapötik kimyasal ya da farmakolojik sınıftan advers etki için geçerli olacak advers etkileri içermelidir. Bu belirtilmesi gereken sınıf dağılımı olgusudur.
Yardımcı maddeler ya da imalat sürecinin getirdiği kalıntılarla ile ilgili istenmeyen herhangi bir olaya ilişkin uyarılar dahil edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yaşlı hastalar, böbrek yetmezliği bulunan hastalar, karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ya da başka eşzamanlı hastalıklar geçirmekte olan kişiler gibi diğer özel popülasyonlarda spesifik olarak gözlemlenen bilgiler.

Pediyatrik popülasyon

Bazı istenmeyen etkiler spesifik olarak çocuklarda gözlemleniyorsa ya da istenmeyen etkilerin görülme sıklığında bir değişiklik gözlemleniyorsa bu bilgi "pediyatrik hastalar" başlıklı bir alt kısımda verilmelidir. Eğer mümkünse bilgiler ICH E 11 yaş gruplarına göre

ayrılmalıdır. Eğer çocuklarda da yetişkinlerdekine benzer bir güvenlilik profili bekleniyorsa bu belirtilebilir.
Mevcut ürünler için gerekli bilgilerin mevcut olmaması nedeniyle gereksinimlerin yerine getirilememesi mümkündür. Diğer durumlarda tavsiyeler geçerlidir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kaza ile yapılan hatalara ve hastaların intihar girişimine dayalı olarak tıbbi ürünün farklı dozların yol açtığı akut semptomlar, belirtiler ve potansiyel sekeller açıklanmalıdır.
Đnsanlarda doz aşımı tedavisi (örnek spesifik agonist/antagonistler ile ya da diyaliz yöntemi ile tıbbi ürünün eliminasyonunun artırılmasına yönelik yöntemler) açıklanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yaşlı hastalar, böbrek yetmezliği bulunan hastalar, karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ya da başka eşzamanlı hastalıklar geçirmekte olan kişiler gibi diğer özel popülasyonlarda spesifik olarak gözlemlenen bilgiler.

Pediyatrik popülasyon

Spesifik pediyatrik endişeler mevcutsa "pediyatrik hastalar" başlıklı bir alt kısım oluşturulmalıdır.
Özel risk grubu oluşturan küçük çocuklarda (örnek 10 kg'lık beden ağırlığı limit olarak kullanılabilir) tek bir tabletin kullanılmasının bile ölümcül zehirlenmeye yol açabileceği tıbbi ürünlerin özel olarak belirtilmesi yararlı olabilir. Bu ek dikkatle saklanması gereken sınırlı bir özel ilaç grubunu teşkil etmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Kısım 5.1 ila 5.3'de onaylanmış terapötik endikasyon(lar) ve potansiyel advers ilaç reaksiyonları dikkate alınarak doktorlar ve diğer sağlık meslek mensupları için önemli olan bilgiler belirtilmelidir.
İfadeler özlü ve kesin olmalıdır.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Şunlar açıklanmalıdır:

- Farmakoterapötik grup (ATC kodu). Henüz bir ATC kodu mevcut değilse bu durum "henüz belirlenmedi" olarak belirtilmelidir.
- Etki mekanizması (biliniliyorsa)
- Farmakodinamik etkiler.

• Klinik etkinlik ve güvenlilik.

Önceden belirlenmiş sonlandırma noktaları ile ilişkili (istatistiksel açıdan zorlayıcı ve klinik açıdan önemli) temel sonuçlar ya da yaygın denemelerdeki klinik sonuçlar gibi reçeteyi yazanlar için önemli olan sınırlı bilgilerin hasta popülasyonunun temel karakteristik özellikleri ile birlikte verilmesi uygun olabilir. Klinik denemelere ilişkin bu bilgiler özlü, açık, önemli ve dengeli olmalı ve endikasyonu destekleyen ilgili çalışmalardan elde edilen kanıtlar özetlemelidir.

Alt grup ya da post hoc analizlerinden klinik açıdan önemli olduğu düşünülen bilgilerin sunulması ve bu şekilde belirtilmesi durumunda bu hem pozitif hem de negatif ikincil gözlemlerin sınırlı sağlamlığını yansıtan dengeli bir tarzda yapılmalıdır. Etkinin büyüklüğü birbirine oranlı ve mutlak rakamlar kullanılarak açıklanmalıdır.

["Ðstisnai koşullar" kapsamında onaylanmış ürünler için, aşağıdaki ifadeyi dahil ediniz:]

<Bu tıbbi ürün, "Ðstisnai Koşullar" kapsamında onaylanmıştır.

Bu, <hastalığın ender görülmesi nedeniyle>, <bilimsel nedenlerle>, <etik nedenlerle> bu tıbbi ürüne ilişkin tam bilgi elde etmenin mümkün olmamış olduğu anlamına gelmektedir.

{Bakanlık}, her yıl elde edilebilecek olan yeni bilgileri gözden geçirecektir ve bu KÜB gerektiği şekilde güncellenecektir.>

5.2 Farmakokinetik özellikler

Önerilen doz için önem taşıyan etkin maddenin(lerin) farmakokinetik özellikleri ruhsatlandırılan doz ve farmasötik formülasyon bu kısımda verilmelidir. Bu bilgiler mevcut değilse diğer uygulama yollarına, diğer farmasötik formlara ya da dozlara ilişkin elde edilen sonuçlar alternatif olarak verilebilir.

Biyoyararlanım, klerens ve ilacın yarılanma ömrü gibi temel birincil farmakokinetik parametreler bir değişkenlik ölçüsü ile birlikte ortalama değerler olarak verilmelidir.

Önemli oldukları takdirde bu kısma ilave edilebilecek olan farmakokinetik bilgiler aşağıda verilmiştir:

a. Genel giriş, tıbbi ürünün bir ön ilaç (pro-ilaç) olup olmadığına ya da etkin metabolitlerin, kiralitenin, çözünürlüğün vb. olup olmadığına ilişkin bilgiler,

b. Ruhsatlandırılacak olan tıbbi ürün formülasyonunun uygulanmasının ardından etkin maddenin(lerin) genel karakteristik özellikleri.

• **Emilim**: Tam ya da eksik emilim; mutlak ve/veya bağıl biyoyararlanım; ilk geçiş etkisi; T maks ; gıda etkisi; lokal olarak uygulanan tıbbi ürünlerde sistemik biyoyararlanım.

• **Dağılım**: Plazma proteinine bağlanma; dağılım hacmi; doku ve/veya plazma konsantrasyonları; belirgin çok-bölmeli (multi-compartment) davranış.

• **Biyotransformasyon:** Metabolizma derecesi; oluşan metabolitler; metabolitlerin faaliyeti; metabolizmaya karışan enzimler; metabolizma yeri; in vitro etkileşim

çalışmalarından elde edilen ve yeni bir bileşiğin metabolik enzimleri indükleyebileceğini veya inhibe edebileceğini gösteren sonuçlar.

• **Eliminasyon:** Eliminasyon yarılanma-ömürleri; toplam klerensi; toplam klerens için deneklerarası ve/veya denekiçi varyasyon; değişmemiş maddenin ve metabolitlerin BEŞERatılım yolları.

• **Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:** Doz ve/veya süre ile ilgili olarak yeni bileşiğin farmakokinetiğinin doğrusal olup olmadığını; farmakokinetik doz ve/veya süre ile ilişkili olarak doğrusal değilse doğrusal olmayışının altında yatan neden sunulmalıdır.

Ek önemli bilgiler buraya ilave edilmelidir.

c. Hastalardaki karakteristik özellikler

• Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, polimorfik metabolizma ve yetmezliğin derecesi ile birlikte böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi eşzamanlı patolojik durumlar ile ilgili olarak görülen farmakokinetik değişiklikler klinik açıdan önemli ise burada kantitatif terimler ile açıklanmalıdır (uygun olduğu durumlarda 4.2'ye atıf yapılmalıdır).

d. Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

• Doz/konsantrasyon/farmakokinetik parametre ile etki (ya onaylı bir endikasyon, ya çalışma sonuçlarından elde edilen onaylanmamış bir endikasyon ya da bir yan etki) arasındaki ilişki.

• (varsa) metabolit(ler)in etkiye katkısı.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi testlerde belirlenen ve reçeteyi yazanlar için izin verilen endikasyon(lar) için kullanılan tıbbi ürünün güvenlilik profilini tanıma bakımından önemli olabilecek ve halihazırda KÜB'ün başka kısımlarına ilave edilmemiş olan bulgulara ilişkin bilgiler verilmelidir.

Yeni bir tıbbi ürünün geliştirilmesi sırasında çeşitli klinik öncesi çalışmalar yapılır. Bunlar başvuru değerlendirilirken Bakanlık tarafından incelenecektir. Eğer çalışmaların sonuçları reçeteyi yazan doktorların ihtiyaç duyduğu bilgilere katkıda bulunmuyorsa sonuçların (pozitif ya da negatif) KÜB'de tekrarlanmasına gerek yoktur.

Klinik dışı testlerin bulguları aşağıdaki örnek ifadelerde belirtildiği gibi kısa ve kalitatif ifadeler ile açıklanmalıdır:

• Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

• Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, insanlarda kullanılabilecek en yüksek düzeyden daha fazla oranda maruz kalındığında gözlemlenmiştir ve bu klinik kullanım açısından fazla önem taşımamaktadır.

• Klinik çalışmalarda advers etkiler gözlemlenmemiştir ama klinik maruz kalma düzeylerine benzer maruz kalma düzeylerinde hayvanlarda advers etkiler gözlemlenmiştir ve bu, muhtemelen klinik kullanım açısından önem taşımaktadır.
Đlgili olduğu durumlarda, ürünün çevresel risk değerlendirmesine ilişkin varılan sonuçlar dahil edilmeli ve kısım 6.6'ya atıfta bulunulmalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı maddeler için yalnızca kalitatif olarak ifade edilen bir liste verilmelidir. Baskı mürekkepleri gibi küçük miktarlarda dahi olsa üründe mevcut olan tüm yardımcı maddeler dahil edilmelidir.
Bildirilen yardımcı maddelere ilişkin diğer ayrıntılar, tanılara ilişkin kısımda ve Beşeri tıbbi ürünlerin ambalaji ve kullanma talimatındaki yardımcı maddelere ilişkin Kılavuz'daki örneklerde bulunabilir. Transdermal flasterler için, (yapışkan, salım katmanı (release liner) ve destekleme katı (backing film) de dahil olmak üzere) flasterlerin tüm bileşenleri belirtilmelidir.
Bitmiş ürünün imalatı sırasında kullanılan maddelerin kalıntıları (örnek aşı üretiminde kullanılan çözücüler, (head-space) gazlar ya da antibiyotikler), önceden doldurulan şırıngalar için kayganlaştırıcı ve inhalasyon tozları için kullanılması amaçlanmayan kapsül kabuğu bileşimi dahil edilmemelidir.
Üretimde kullanılan antibiyotik ya da diğer antimikrobiyal ajanların kalıntıları gibi istenmeyen etkilere neden olma potansiyeli taşıyan ve allerjen oldukları bilinen belli bazı maddelerin kalıntıları vb. ise kısım 4.3'te belirtilmelidir.
Yardımcı maddeler mevcutsa tavsiye edilen INN'leri ile birlikte belirtilmeli ve buna önemli olduğu takdirde tuz ya da hidrat şekilleri veya Avrupa Farmakopesi adları eşlik etmelidir. Bir yardımcı maddenin ne INN nede Avrupa Farmakopesinde adı olmadığı durumlarda, söz konusu yardımcı madde yaygın adı ile belirtilmelidir. Farmakopedeki niteliğine atıfta bulunulmamalıdır. Mevcut oldukları takdirde ve yardımcı maddenin Beşeri tıbbi ürünlerin ambalaji ve kullanma talimatındaki yardımcı maddelere ilişkin Kılavuz'da (kabul edilmiş bir etkiye sahip olarak) listelendiği takdirde, yaygın adı ile birlikte E numaraları verilmelidir.
Yardımcı madde karışımlarının içeriği ayrı ayrı listelenmelidir. Bir tat ya da kokunun tam içeriğine başvuru sahibi tarafından bilinmediği durumlarda bunlar genel terimler ile ifade edilebilir (örnek "portakal tadı", "turunçgil kokusu"). Ancak bilinen ya da kabul edilmiş bir etkiye sahip olan bileşenler dahil edilmelidir.

pH ayarlaması için eklenebilecek ya da eklenmeyecek olan bileşenlerin sonuna parantez içinde "(pH-ayarlaması için)" ifadesi eklenmelidir.
Türetilmiş isimler ya da "baskı mürekkebi" vb gibi açıklayıcı genel isimler bir bileşenin ya da bir bileşenler karışımının yaygın adı yerine kullanılmamalıdırlar. Ancak isimlerin hangi bileşenlere işaret ettiği açık olduğu müddetçe bileşen(ler)in ismi(isimleri) ile bir arada kullanılabilirler.
Kimyasal olarak değiştirilmiş yardımcı maddeler, değiştirilmemiş olan yardımcı maddeler ile herhangi bir karışıklığa neden olmayacak şekilde ifade edilmelidirler (örnek önceden jelatin haline getirilmiş nişasta).
Açıklık adına her bir yardımcı maddenin ayrı bir satırda listelenmesi tavsiye edilmektedir. Yardımcı maddelerin ürünün farklı bölümlerine göre listelenmesi yardımcı olabilir (örnek tablet çekirdeği/dış yüzeyi, kapsül içeriği/kabuğu vb). Birden fazla kap içinde ya da çift bölümlü kaplar içinde sunulan ürünler için yardımcı maddeler her bir kap ya da her bir bölüm için listelenmelidir. Yardımcı maddeler için kısaltmalar kullanılmamalıdır. Ancak alan ile ilgili gerekçelerden ötürü kısaltmaların kısım 6.1'de belirlenmiş olmaları koşuluyla yardımcı madde adlarının kısaltmaları etikete yazılabilir.

6.2. Geçimsizlikler

Tıbbi ürünün karıştırılması ya da eşzamanlı olarak uygulanması muhtemel olan diğer ürünler ile fiziksel ve kimyasal geçimsizliklerine ilişkin bilgiler belirtilmelidir. Bu parenteral uygulama öncesinde (sulandırılması) ve/veya seyreltilmesi gereken tıbbi ürünler için özellikle önemlidir. Önemli etkileşim sorunları, ürünlerin ya da ürün bileşenlerinin şırıngalara büyük hacimli parenteral kaplarına, tüplere, uygulama setlerine vb. soğrulması ile ilgili sorunlar belirtilmelidir. Ürünün diğer tıbbi ürünler ya da cihazlar ile geçimliliğine ilişkin ifadeler bu kısma değil kısım 6.6'ya dahil edilmelidir. Gıdalar ile farmakolojik geçimsizliklere ilişkin ifadeler kısım 4.5'e ilave edilmelidir. Uygun olduğu takdirde standart ifade olan "Geçerli değil" ifadesi dahil edilmelidir.
Belli bazı farmasötik şekiller için aşağıdaki standart ifadelerden birisi uygun şekilde dahil edilmelidir:
Örnek: Parenteral preparatlar için:

- *"Geçimlilik çalışmaları yapılmamışsa, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır."*
- *"Bu tıbbi ürün, kısım 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır*."

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü, tıbbi ürün satış için ambalajlandığı şekliyle ve seyreltilmesinin, sulandırılmasının ya da ilk kez açılmasının ardından başlayacak şekilde belirtilmelidir.

Raf ömrüne ilişkin uygun bir zaman birimi ile açık bir ifade kullanılmalıdır.

Steril ürünlerin kullanım raf ömürleri ile ilgili olarak dahil edilmesi gereken ifadeler için, Beşeri steril ürünlerin ilk açılmasının ya da sulandırılmasının ardından maksimum raf ömrüne ilişkin orjinal Kılavuz'a başvurunuz. Geliştirme çalışmalarında gerekli bulunduğu takdirde diğer tıbbi ürünler için de bir kullanım raf ömrünün belirtilmesi gerekli olabilir.

Farklı ambalajlar için farklı raf ömürleri söz konusu olmadığı sürece ambalaja atıfta bulunulmalıdır. Ürünün açılmasının ardından sağlanması gereken saklama koşulları dışındaki saklama koşulları eklenmemelidir. (bkz. ilgili kılavuz).

"Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız" gibi ifadeler dahil edilmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Saklamaya ilişkin uyarılarda, Tıbbi ürünlerin ürün bilgilerinde saklama koşullarının beyanına ilişkin Kılavuz'dan (bakınız orijinal kılavuz) alınan standart ifadelerden biri ya da birkaçı kullanılmalıdır.

Açılmış, seyreltilmiş ya da sulandırılmış olan steril ürünlerin saklanması için, kısım 6.3'e atıfta bulunulmalıdır.

İstisnai durumlarda, ambalaj ve kullanma talimatında belirtilen koşullar dışındaki koşullar altında saklamaya ilişkin ve bu koşullar altında geçerli olan onaylanmış kısa süreli raf ömrüne ilişkin bilgi verilebilir.

Spesifik bir uyarının gerekli olduğu durumlarda uyarının KÜB, ambalaj ve kullanma talimatı ile uyumlu olması gerektiği unutulmamalıdır.

Ürünün çocukların erişebileceği ve görebileceği yerlerden uzak tutulmasına ilişkin bir uyarı dahil edilmemelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Avrupa Farmakopesi standart terimi kullanılarak iç kaba atıfta bulunulmalıdır; iç kabın yapım malzemesi belirtilmelidir ("Tip I cam şişe", "PVC/Alüminyum blister", "HDPE şişe"); ve ürünün diğer bileşenleri, (örnek iğneler, bezler, ölçekler, inhalasyon cihazları, nem çekiciler) listelenmelidir.

Tıbbi ürün ile birlikte temin edilen herhangi bir sulandırıcının kabı da açıklanmalıdır. Aşırı ayrıntılar, (örnek tıkacın rengi, ısı-contası verniğinin (heat-seal lacquer) niteliği ile ilgili ayrıntılar) genellikle dahil edilmemelidir. Bu kısımdaki metne ilişkin örnekler aşağıda verilmiştir:

“(Klorobütil kauçuktan) piston tıkaçlı , (tip I camdan) önceden doldurulmuş, 5 ya da 10’luk paket büyüklüklerinde iğneli ya da iğnesiz bir şırınga içinde <hacim> ml süspansiyon.”
“Çocukların açamayacağı bir kapağı ve silika jel nem çekicisi bulunan bir HDPE şişe. Paket büyüklükleri 30, 60 ya da 90 film-kaplı tabletler halinde.”
Tüm paket büyüklüğü ebadı listelenmelidir. Belirtilen paket büyüklüğü uygun şekilde birim sayısını, doz sayısını (örnek çok dozlu aşılar, inhalasyon aletler vb. için), iç kabın toplam ağırlığını ya da hacmini ve her bir dış kutuda bulunan kapların sayısını içermelidir. Uygun olduğu takdirde, sağlık meslek mensuplarını listelenen tüm paket büyüklüklerinin reçete ya da hazırlama için mevcut olmayabileceği konusunda uyarmak için, “Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir” şeklinde standart bir ifade dahil edilmelidir.
Sadece dağıtım amacına yönelik çoklu birim paketlerin ürünün pazarlanması için yeni paket büyüklüğü teşkil etmez ve dolayısıyla bu kısma ilave edilmemelidir.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler[2]

Ürün için geçerli olduğu takdirde arta kalan maddelerin atılmasına yönelik talimatlar buraya ilave edilmelidir.
Sitotoksikler ve bazı biyolojik ürünler vb. gibi belli bazı ürünlerin ya da bu ürünlerden arta kalan atık maddelerin atılmasına yönelik özel önlemler alınmasının tavsiye edildiği durumlarda, (örnek canlı organizmaları içeren ürünler ile ilgili olarak) bu önlemler bu kısımda belirtilmelidir ve ilgili olduğu durumlarda (örnek ağızdan alınan aşıların uygulanmasında kullanılan kaşıklar) söz konusu ürüne temas eden materyallerin atılmasına ilişkin tedbirler de belirtilmelidir.
Geçerli olduğu takdirde, (örnek sitotoksikler için) şu standart ifade kullanılmalıdır: “Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.”
Eczacılara ya da diğer sağlık meslek mensuplarına yönelik ilaç ile ilgili özel kullanım ya da işlem talimatları yoksa “Özel bir gereksinim yoktur” ifadesi dahil edilmelidir.
Sitotoksikler ve bazı biyolojik ürünler gibi belli bazı ürünlerin doğru şekilde hazırlanması için gerekli olan ve/veya ürünü hazırlayan ya da ürün ile ilgili işlem yapan kişilerin korunması için gerekli olan talimatlar belirtilmelidir.
Kısım 4.2’de doktor, diğer sağlık meslek mensupları ya da hastalar tarafından ürün ile ilgili yapılacak işlemlere ilişkin talimatlar ve ürünün uygulanmasına ilişkin genel bilgiler (örnek ürünün hasta tarafından mı yoksa sağlık meslek mensubu tarafından mı uygulanacağına ilişkin bilgiler) verilmelidir.
Tıbbi ürünün kullanım öncesinde hazırlanmasının gerekli olduğu durumlarda, (örnek ürünün süspansiyon halinde bırakılmasının ya da seyreltilmesinin gerekli olduğu durumlarda) kullanıma/işlemlere ilişkin talimatlar gerekiyorsa bu bilgi burada verilmelidir.

Açıklayıcı olsun diye kısım 4.2'de kısım 6.6'daki bilgilere atıfta bulunulabilir; (örnek.Uygulama öncesinde ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. 6.6)
Buraya sadece eczacının ya da diğer sağlık meslek mensuplarının ürünü hastaya uygulanmak üzere hazırlaması için gerekli olan bilgilerin dahil edilmesi tavsiye edilmektedir.
Tıbbi ürünün hazırlanması (örnek bir tozun enjeksiyon için süspansiyon halinde olması ya da bir sulandırma işleminin yapılması) ile ilgili bilgiler ürünü hazırlayan kişiden (örnek eczacı, doktor, diğer sağlık meslek mensupları, hasta) bağımsız olarak kısım 6.6'ya dahil edilmelidir. Kullanım öncesinde sulandırılması gereken ürünler ile ilgili olarak ürünün sulandırma sonrasındaki görünümü belirtilmelidir.
Ürünün diğer tıbbi ürünler ya da cihazlar ile geçimliliğine ilişkin ifadeler dosyada ilgili veriler temin edilmişse burada verilebilir.
Uygun "yetişkin" dozaj şeklinden hareketle o anda hazırlanan formülasyonların hazırlanmasına ve kalite kontrolüne ilişkin ayrıntılı talimatlar ve o anda hazırlanan formülasyonların çocuklarda kullanılmasına yönelik ek bilgiler verilmeli ve uygun olduğu takdirde söz konusu müstahzarın spesifikasyonlara uygunluğunu kaybetmeyeceği maksimum saklama süresi belirtilmelidir.
2 Bu kısım, kısım 6.6'da, "Ürünün atılmasına yönelik özel tedbirler" başlıklı bölümdeki(belgelerin kalite incelemesi (QRD) şablonunda yansıtılmıştır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ruhsat Sahibinin adı ve daimi adresi. Telefon, faks numaraları ya da e-posta adresi dahil edilebilir (internet siteleri ya da internet sitelerine bağlantı veren e-postalar dahil edilmeyecektir).

8.RUHSAT NUMARASI(LARI)

Ruhsat verildikten sonra Ruhsat Sahibi tarafından doldurulması gereken alandır.

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat verildikten ya da yenilendikten sonra Ruhsat Sahibi tarafından doldurulması gereken alan.
Hem ilk ruhsat tarihi hem de eğer ruhsat yenilenmişse (son) yenileme tarihi aşağıdaki örnekte verilen formata göre belirtilmelidir:
İlk ruhsatlandırma tarihi: 3 Nisan 1985
Son yenileme tarihi: 3 Nisan 2000

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

İlk kez ruhsat alındığı durumlarda burayı boş bırakınız.

11. DOZİMETRİ (GEÇERLİ OLDUĞU TAKDİRDE)

Radyofarmasötikler için internal radyasyon dozimetrisinin tam ayrıntıları bu kısma dahil edilmelidir.
Diğer tüm ürünler için, bu kısım boş bırakılmalıdır.

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR (GEÇERLİ OLDUĞU TAKDİRDE)

Radyofarmasötikler için o anda hazırlamaya ve söz konusu preparatın kalite kontrolüne yönelik ayrıntılı ek talimatlar ve uygun olduğu takdirde (örnek eluat ya da kullanıma hazır farmasötik gibi) herhangi bir ara müstahzarın spesifikasyonlara uygunluğunu yitirmeyeceği en fazla saklama süresi belirtilmelidir.
Kapların ve kullanılmamış içeriğin atılmasına ilişkin özel tedbirler de dahil edilmelidir.

Yürürlük	:	Bu Kılavuz Kurum Başkanı Onayı ile yürürlüğe girer.
Yürütme	:	Bu Kılavuz hükümlerini Kurum Başkanı yürütür.

REVİZYON TARİHÇESİ

Revizyon No	Revizyon Tarihi	Gerekçe ve Açıklamalar
01	18.11.2022	Kılavuzun format olarak değişikliği sebebiyle revizyon yapılmıştır.

Ek- 1

Bu ek güncellenmek üzere incelenmektedir. Ancak aşağıda bahsedilen durumlar hala geçerlidir.

1. {Jenerik isim} gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

{Ticari isim} gebelik döneminde kontrendikedir (yalnızca kesin bir kontrendikasyon halinde bkz. kısım 4.3).

ve eğer gerekiyorsa

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından x haftaya kadar) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

2. {Jenerik isim}'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

{Ticari isim} gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

3. {Jenerik isim}'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ya da

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

{Ticari isim}gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4. {Jenerik isim} için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da

doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

5. Sınırlı sayıda (.....) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, {Jenerik isim}'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ya da Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

6. Sınırlı sayıda (.....) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, {Jenerik isim}'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

7. Çok sayıda (.....) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, {Jenerik isim}'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

8. İyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalar {Jenerik isim}'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

{Ticari isim} gebelik döneminde kullanılabilir.

9. Oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşim halinde ayrıca kısım 4.5'te bilgi verilmelidir.

{Jenerik isim}, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından x haftaya kadar) alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

ya da

{Jenerik isim}'in eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından x haftaya kadar) alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

10. Gebelik bilgisinde erkek aracılı etkiler olması durumunda, ayrıca kısım 4.4'te bilgi verilmelidir.

Cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem de kadınlar, tedavi süresince (ve tedavinin ardından x haftaya kadar) etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

Ek-2

TERMİNOLOJİ BELİRLEME FAALİYETLERİ İÇİN TIP SÖZLÜĞÜ (MedDRA)

Tüm advers etkiler MedDRA sistem organ sınıflarına (SOC) göre gruplandırılmalıdır. Genel bir kural olarak herhangi bir advers etki hedef organ ile ilişkili en uygun SOC'ye göre sınıflandırılmalıdır.

Advers etkilerin tanımlanmasının kolaylaştırılması ve okuyucu için klinik açıdan daha uygun hale getirilmesi adına, terimlerin yerleştirilmesine yönelik pragmatik bir yaklaşım

benimsenebilir. Örneğin bazı durumlarda – yalnız KÜB bağlamında – bazı MedDRA Tercih Edilen Terimlerin ikincil SOC yerleştirmelerinin kullanılması ya da bazen MedDRA yapısı ile katı şekilde uyumlu olmayan yerleştirmelerin kullanılması yardımcı olabilir. Örneğin anarmal "Karaciğer fonksiyon testi ", "Hepatit" ve "Hepatik ensefalopati" terimleri bir KÜB'e dahil edilecekse, reaksiyonların MedDRA'daki birincil yerleştirmelerinin belirlediği gibi "Hepato-bilier bozukluklar", "Sinir sistemi bozuklukları" ve "Araştırmalar Sistem Organ Sınıfları" arasında dağıtmak yerine bunların hepsini "Hepato-bilier sistem organ sınıfları" kapsamına dahil etmek kabul edilebilir.

SOC LİSTESİ – ULUSLARARASI OLARAK KABUL EDİLMİŞ SIRA

- Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
- (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
- Kan ve lenf sistemi hastalıkları
- Bağışıklık sistemi hastalıkları
- Endokrin hastalıkları
- Metabolizma ve beslenme hastalıkları
- Psikiyatrik hastalıkları
- Sinir sistemi hastalıkları
- Göz hastalıkları
- Kulak ve iç kulak hastalıkları
- Kardiyak hastalıkları
- Vasküler hastalıkları
- Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
- Gastrointestinal hastalıkları
- Hepato-bilier hastalıkları
- Deri ve deri altı doku hastalıkları
- Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
- Böbrek ve idrar hastalıkları
- Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıkları
- Konjenital ve kalıtımsal/genetik hastalıkları
- Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
- Araştırmalar
- Yaralanma ve zehirlenme
- Cerrahi ve tıbbi prosedürler
- Sosyal koşullar

Advers etki MedDRA terminolojisi içindeki en uygun temsil olanaklarına dayandırılmalıdır. En Düşük Terim düzeyi ya da Yüksek Düzeyde Terimler vb.gibi istisnai grup terimlerinin kullanılmasının uygun olabileceği durumlar olsa da bu, genellikle Tercih

Edilen Terim Düzeyinde olacaktır. Eğer anlamlarını KÜB'nin okuyucusu için daha anlaşılır kılacaksa, MedDRA grup terimlerinin isimlerinin benimsenmesi kabul edilebilirdir (örnek Genito-üriner sistem bozuklukları NEC); eğer söz konusu KÜB için uygun olacaksa, bu ifade "NEC" son eki olmaksızın sunulabilir. NEC ve NOS son eklerinin KÜB'e dahil edilmesi uygun değildir. Advers etki terimi, örneğin "Pneumonia interstitial" yerine "Interstisyel pnömoni" şeklinde, doğal kelime sırası ile ifade edilmelidir. MedDRA terimlerinin anlaşılırlık adına değiştirilmesi uygun olabilir. Belirli bir durum için en yaygın olarak kabul edilen terim kullanılmalıdır; örneğin LLT "Churg Strauss sendromu", PT "Alerjik granulom anjitis"ten daha uygun olabilir. Her bir MedDRA SOC'si içinde advers etkiler görülme sıklıklarına göre sınıflandırılmalıdırlar. Advers olayların görülme sıklığının sistematik çalışmalardan (klinik denemeler ya da başka kaynaklar) tahmin edilmesinden önce, klinik açıdan ilişkili durumları anlamlı bir şekilde bir araya toplamak için MedDRA hiyerarşisinin uygun düzeyleri kullanılmalıdır. Örneğin, "postural baş dönmesi", "exertional baş dönmesi" ve "belirlenmemiş baş dönmesi"nin her biri hastaların % 2'sinde rapor edilmişse bu durum (her bir hasta için yalnızca bir baş dönmesi raporunun mevcut olduğu varsayılırsa) KÜB'de makul şekilde hastaların %6'sında görülen "Baş dönmesi" olarak ifade edilebilir. Ayrıca yerleşik MedDRA grup terimlerinin tam olarak uygun olmadığı durumlarda geçici terim gruplarının kullanılması ya da MedDRA grup terimlerinin benimsenmesi de uygun olabilir; örn. MedDRA PT "İshal", "Şiddetlenen ishal", "Yumuşak dışkı", "Sulu dışkı" ve "Bağırsakta aşırı hareket" olarak sunulan advers etkilerin raporları MedDRA'da 3 ayrı HLT kapsamında bulunmaktadır – "İshal (bulaşıcı hariç)", "Gastrointestinal spastik ve aşırı hareketlilik bozuklukları" ve "Anormal dışkı". Bu HLT'ler, bulguların KÜB'de sunulması için yararlı olmayabilir. KÜB'nin klinisyenler açısından önemli ve anlaşılır kılınması adına, bunlar makul şekilde tek bir "Đshal" terimi ile sunulabilirler ve ilgili MedDRA PT'sine sahip olan vakaların toplam sayısı, görülme sıklığının tahmin edilmesi için birlikte sayılabilir.

Ek-3

BÖLÜM 4.6 "EMZİRME DÖNEMİ" İÇİN ÖRNEK YAZIM ŞEKİLLERİ

1. {Etkin madde} anne sütü ile atılmamaktadır. {icad edilen isim} emzirme döneminde kullanılabilir.

2. {Etkin madde} anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak, {İcad edilen isim}'in tüm dozlarında, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. {İcad edilen isim} emzirme döneminde kullanılabilir.

3. {Etkin madde} anne sütünde { İcad edilen isim }'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır..

Ek Öneriler (önerilerin kombinasyonları kullanılabilir):

- { İcad edilen isim } emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

• { İcad edilen isim } emzirme döneminde kontrendikedir (4.3'te de kontrendikasyona yol açmalıdır)
• { İcad edilen isim } ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.
• Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da { İcad edilen isim } tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Ek öneri (geçerliyse):

{Madde}'nin vücutta uzun süreli tutulması nedeniyle, { İcad edilen isim } tedavisinin tamamlanmasının ardından emzirmeye x (gün, ay) süreyle başlanmamalıdır.

4. {Etkin madde}'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. {Etkin madde}'nin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da { İcad edilen isim } tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve { İcad edilen isim } tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır

5. {Etkin madde}'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, {Etkin madde}'nin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da { İcad edilen isim } tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve { İcad edilen isim } tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

6. {Etkin madde}'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, {Etkin madde}'nin sütle atıldığını göstermemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da { İcad edilen isim } tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve { İcad edilen isim } tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

7. {Etkin madde}'nin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da { İcad edilen isim } tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve { İcad edilen isim } tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

8. {Etkin madde}'nin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. {Etkin madde}'nin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. { İcad edilen isim } emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

9. Emzirmekte olan kadının {Etkin madde}'ye sistemik maruz kalması, ihmal edilebilir düzeyde olduğu için, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. { İcad edilen isim } emzirme döneminde kullanılabilir. (Örnek ihmal edilebilir sistemik maruz kalmanın gösterilmiş olduğu kulak ve göz damlaları ile diğer topikal ilaçlar). 10. Emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. { İcad edilen isim } emzirme döneminde kullanılabilir. (Örnek çoğu vitamin ve mineral formülasyonu).