

**COLLEGE TER BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN**

**Toelichting van het College op de  
Guideline on Summary of Product Characteristics  
October 2005**

**MEB-27-2.0  
24 augustus 2006**

# INHOUD

INHOUD.....	2
INTRODUCTIE .....	3
RUBRIEKEN.....	4
1 Naam van het geneesmiddel.....	4
2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling .....	4
3 Farmaceutische vorm .....	5
4.1 Therapeutische indicaties .....	5
4.2 Dosering en wijze van toediening .....	5
4.3 Contra-indicaties .....	6
4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik .....	7
4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie .....	7
4.6 Zwangerschap en borstvoeding.....	8
4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen .....	9
4.8 Bijwerkingen.....	9
4.9 Overdosering.....	11
5.1 Farmacodynamische eigenschappen.....	11
5.2 Farmacokinetische eigenschappen.....	11
5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek .....	12
6.1 Lijst van hulpstoffen.....	12
6.2 Gevallen van onverenigbaarheid .....	12
6.3 Houdbaarheid.....	12
6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.....	12
6.5 Aard en inhoud van de verpakking .....	13
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering (...). .....	13
7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen .....	13
8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen.....	14
9 Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning.....	14
10 Datum van herziening van de samenvatting.....	14
11 Dosimetrie.....	14
12 Instructies voor de bereiding van radiofarmaca.....	14
ANNEX 1 .....	14
ANNEX 2 .....	14
ANNEX 3 .....	14

# INTRODUCTIE

In deze toelichting op de door de Europese Commissie vastgestelde "Guideline on Summary of Product Characteristics, October 2005" wordt aangegeven op welke punten de tekst afwijkt van die van december 1999.

De Guideline overstijgt bestaande Notes for Guidance voor de SPC van bepaalde stoffen of farmacotherapeutische groepen.

In de Guideline wordt voorgesteld voor elk RVG-nummer een separate SPC-tekst op te stellen, doch dit wordt door het College niet altijd zinvol geacht. Het combineren van meerdere farmaceutische vormen in één tekst, zoals toegestaan volgens het vigerende beleid, kan echter verwarrend werken. Het combineren van meerdere farmaceutische vormen in de SPC wordt dan ook niet toegestaan. Waar nodig, is verwijzing naar andere farmaceutische vormen echter wel toegestaan.

Voor bestaande producten kan dit in de praktijk dan de volgende consequenties hebben: indien de SPC een gecombineerde tekst betreft van bijvoorbeeld drie tabletten, twee zetpillen en een injectievloeistof, dan wordt de SPC gesplitst in drie teksten: één voor de drie tabletten met verschillende sterkten, één voor de twee zetpillen met verschillende sterkten en één voor de injectievloeistof.

Bij splitsing moet de oorspronkelijke tekst zoveel mogelijk in stand worden gelaten. Dit geldt in het bijzonder voor het doseringsvoorschrift, ook als dit niet is uit te voeren met één sterkte of één farmaceutische vorm, bijvoorbeeld in het geval er een andere vorm of sterkte nodig is voor het starten of stoppen van de therapie of voor de behandeling van een specifieke groep of voor een specifieke indicatie.

De bijsluiter volgt altijd de SPC.

Bij een update van de SPC wordt voorlopig geen actief beleid gevoerd om een gecombineerde tekst te laten splitsen. Doorgaans zal een gecombineerde tekst wel moeten worden gesplitst indien het dossier gebruikt gaat worden voor een Wederzijdse Erkenningprocedure waarbij Nederland RMS zal zijn.

# RUBRIEKEN

## 1 Naam van het geneesmiddel

De volledige registernaam, dus handelsnaam, farmaceutische vorm en sterkte, is alleen voor rubriek 1 noodzakelijk en kan voor de rubrieken 2, 6.1 en 6.5 gewenst zijn voor het noodzakelijk onderscheid. In de overige rubrieken heeft de stofnaam de voorkeur, tenzij het specifieke product als geheel wordt bedoeld. Dan alleen de handelsnaam vermelden (in normaal lettertype en zonder ®-teken).

Indien er geen standaardterm voor de farmaceutische vorm voorhanden is, dan kan een nieuwe term worden voorgesteld. Vóór overleg met het College is gewenst.

Voor de naamgeving van farmaceutische producten: zie MEB-13.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## 2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Alleen het werkzame bestanddeel dient te worden vermeld (in het Nederlands), hulpstoffen worden vermeld in rubriek 6.1, waarnaar standaard verwezen moet worden. Eventuele separaat toegevoegde oplosmiddelen worden ook in rubriek 6.1 beschreven.

De formulering van de samenstelling bij zouten of hydraten blijft zoals die in het verleden is beschreven, met dien verstande dat voor nieuwe actieve substanties altijd wordt verwezen naar de base, het zuur of het waterrijke materiaal. In het kort komt dat er op neer dat de volgende formulering wordt gebruikt: '[Handelsnaam] bevat toremifeencitraat, overeenkomend met 60 mg toremifeen'.

Wanneer een zout tijdens het productieproces, dus in situ, wordt gevormd, wordt ook het actieve bestanddeel vermeld, echter met toevoeging dat tijdens de productie een zout is gevormd: '[Handelsnaam] bevat toremifeencitraat, in situ gevormd uit 60 mg toremifeen'.

Voor bestaande producten, waarvan het werkzaam bestanddeel als zout of hydraat wordt gedeclareerd of wanneer in situ een zout is gevormd, verandert er echter niets. Overgang naar declaratie als actieve substantie zou dan juist verwarrend kunnen werken.

Voor single-dose parenteralia en voor poeders voor reconstitutie en concentraten met een vast oplossings- of verdunningsvoorschrift kan de declaratie van de samenstelling verwarring geven als niet geheel duidelijk is wat de eenheid is. Een vaste formulering van de samenstelling heeft dan ook de voorkeur:

'[Handelsnaam] bevat toremifeencitraat, overeenkomend met 60 mg toremifeen per 5 ml (12 mg/ml)'

'[Handelsnaam] bevat toremifeencitraat, overeenkomend met 60 mg toremifeen. Na reconstitutie bevat de oplossing 60 mg per 5 ml (12 mg/ml)'

'[Handelsnaam] bevat toremifeencitraat, overeenkomend met 300 mg toremifeen per 2 ml (150 mg/ml).

Na verdunning bevat de oplossing 300 mg per 50 ml (6 mg/ml)'

Bij de sterkteaanduiding dienen decimalen, waar mogelijk, te worden vermeden, maar bij meerdere vormen dienen de eenheden gelijk te zijn.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd is:

- De vermelding van de kwantitatieve samenstelling moet gerelateerd zijn aan de vermelding van de sterkte.

- Sommige excipients moeten worden vermeld. Voor een volledige lijst van excipients wordt verwezen naar rubriek 6.1 (standaardzin).
- De passage “and constituents of the excipient, knowledge of which is essential for proper administration of the medicinal product should be provided and if appropriate in section 4.3 or 4.4.”.
- Voor single-dose parenterals moet de hoeveelheid actieve stof per presentatie worden gegeven, naast de hoeveelheid per ml en per totaal volume.
- Aparte opgave van kwantitatieve samenstelling voor multi-dose vaccins.

### **3 Farmaceutische vorm**

In deze rubriek wordt informatie opgenomen over het uiterlijk van de farmaceutische vorm. Indien een tablet een breukgleuf bevat, dan moet dit in deze rubriek worden vermeld.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd is:

- Als de short term uit de PhEur op de primaire verpakking wordt gebruikt, moet die hier tussen haakjes worden opgenomen.
- Informatie over pH en osmolariteit moet worden vermeld.
- Voor producten die vóór gebruik moeten worden gereconstitueerd, moet in deze rubriek het uiterlijk vóór reconstitutie worden vermeld. Het uiterlijk na reconstitutie wordt in rubriek 6.6 (er staat 4.2) vermeld.
- Informatie over breukgleuf: standaardzin, afhankelijk van of reproduceerbaarheid wel of niet is aangetoond.

### **4.1 Therapeutische indicaties**

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd is:

- Studie eindpunten worden niet vermeld, tenzij dit relevant is op grond van de CHMP-documenten.
- Het doel van preventie wordt slechts in algemene termen opgenomen.
- De doelpopulatie wordt slechts in algemene termen opgenomen.
- Resultaten van aanvullende studies worden in rubriek 5.1 opgenomen, indien die informatief zijn voor aanvaarde indicaties.
- Condities voor het gebruik (bijvoorbeeld dieetmaatregelen, andere therapie) kunnen hier worden vermeld, als die niet elders in de SPC kunnen worden opgenomen.
- Beperking tot leeftijdsgroep (bijvoorbeeld voor kinderen, ouderen) moet hier worden vermeld.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Opgenomen is de informatie over de situatie die ontstaat, wanneer onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om het gebruik bij kinderen toe te staan. Het is niet zo dat het gebruik dan automatisch is gecontra-indiceerd. Dit is niet wenselijk, omdat de contra-indicaties meer geïnterpreteerd worden als absolute restricties in verband met veiligheid. Daarom dient in deze rubriek vermeld te worden dat het product niet (voldoende) bij kinderen is onderzocht. Een voorbeeld van een standaardzin is:

“Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van [stofnaam] bij kinderen. Veiligheid en effectiviteit zijn niet vastgesteld en derhalve dient [stofnaam] niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan x jaar.”

Voor eventueel aanvullende gegevens kan vervolgens verwezen worden naar rubriek 5.1 of 5.3.

Per indicatie dienen, waar nodig, de volgende doseerinstructies te worden vermeld:

- De maximaal aanbevolen enkelvoudige, dagelijkse en/of totale dosis,
- De noodzaak voor dosistitratie,
- De normale duur van de behandeling, eventuele restricties ten aanzien van de duur en de noodzaak tot uitsluipen aan het eind van de therapie. De duur van de behandeling dient alleen te worden vermeld wanneer er sprake is van een vastomlijnde periode van gebruik, zoals bijvoorbeeld bij een antibiotica-kuur en niet bij gebruik van bijvoorbeeld een antihypertensivum.

Informatie over de relatie tot de inname van voedsel dient algemeen te worden vermeld, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.5 en eventueel 5.2. Indien het is aangetoond, dat innemen van voedsel geen invloed heeft op de werking van het product kan de volgende standaardzin worden opgenomen: "De werking van [Handelsnaam] wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. [Handelsnaam] kan zowel voor, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen".

Bij oudere producten zullen soms geen gegevens bekend zijn. Tenzij anderszins wordt aangetoond, dient de volgende zin te worden opgenomen:

"Het is niet bekend of de werking van [Handelsnaam] wordt beïnvloed door de inname van voedsel. [Handelsnaam] dient vóór de maaltijd te worden ingenomen".

Gebruiksaanwijzingen worden opgenomen (deze werden voorheen opgenomen in rubriek 6.6). De informatie dient echter beknopt te zijn. Gedetailleerde instructies (bijvoorbeeld tekeningen) kunnen in de patiëntenbijsluiter worden opgenomen.

De in de laatste alinea genoemde 'restricted medical prescription' heeft in Nederland geen formele status, en is alleen van toepassing op centraal geregistreerde producten.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd zijn:

- Verwijzing naar officiële aanbevelingen (bijvoorbeeld bij vaccinatie, antibiotica) moeten worden opgenomen.
- In deze rubriek worden in beknopte vorm instructies voor toediening/gebruik vermeld. Informatie voor bereiding en reconstitutie gaat naar rubriek 6.6 of 12 (met standaardverwijzing).
- Advies bij het missen van een dosering moet worden vermeld.
- Advies inzake maatregelen om bijwerkingen te vermijden, met kruisverwijzing naar rubriek 4.4.
- Een advies inzake herhaalde toediening moet worden opgenomen.
- Interacties, die een aanpassing van de dosering noodzakelijk maken, worden vermeld onder verwijzing naar andere rubrieken (bijvoorbeeld 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1).
- Informatie betreffende het gebruik van een speciale eenheid om de potentie uit te drukken.
- Informatie over gebruik bij nier- en leverinsufficiëntie moet worden opgenomen.
- Informatie over het gebruik bij kinderen moet worden opgenomen, indien van toepassing. Een standaardtekst voorhanden, indien een toepassing voor kinderen niet is aanvaard.
- Indien voor een formulering voor volwassenen een kinderdosering is opgenomen, dient in rubriek 6.6 (kruisverwijzing naar 4.2) een bereidingsvoorschrift te worden opgenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

In deze rubriek dienen slechts te worden opgenomen al die omstandigheden en die patiëntengroepen, waarin het gebruik van het product absoluut **niet** veilig is ('absolute' contra-indicatie).

Niet opgenomen worden die omstandigheden/situaties waarin, onder het in acht nemen van bepaalde voorzorgsmaatregelen, het gebruik van het middel wel mogelijk is. Deze dienen dan te worden opgenomen onder 4.4.

Onvoldoende of ontbrekend onderzoek binnen bepaalde patiëntengroepen (bijvoorbeeld kinderen of patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen) maakt het gebruik in deze groepen niet langer automatisch tot een contra-indicatie. Deze patiëntengroepen behoeven dan ook niet in deze rubriek te worden

genoemd (wel noemen in rubriek 4.4), tenzij op theoretische gronden voorspeld kan worden, dat het gebruik van dit product absoluut niet veilig is.

Het vermelden van 'Zwangerschap' als contra-indicatie dient slechts te gebeuren op heel strikte gronden, namelijk bij aantoonbaar humaan risico. Het gaat daarbij dus om een 'absolute' contra-indicatie, waarbij op grond van de te verwachten schadelijkheid voor de foetus het onverantwoord is het product tijdens de zwangerschap toe te passen. Een contra-indicatie, enkel-en-alleen omdat het dierexperimenteel onderzoek onvoldoende is, is niet toegestaan, omdat dit verwarring wekt.

Vanzelfsprekend geldt, dat de overgevoeligheid voor zowel de actieve substantie als voor een van de hulpstoffen, als contra-indicatie dient te worden opgenomen.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De in de Guideline genoemde vaste volgorde, van ernstige naar minder ernstige situaties, dient te worden aangehouden.

De onderwerpen die in de Guideline genoemd worden, behoeven alleen beschreven te worden, indien van toepassing voor het gebruik van het product.

De verwijzing naar relatieve contra-indicaties is weggelaten.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd is:

- Informatie inzake interactie met biologische tests.
- Bij immunologische producten moeten speciale waarschuwingen worden opgenomen voor personeel, dat met de producten werkt of dat de producten toedient.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Een interactie met klinische relevantie heeft bijvoorbeeld gevolgen voor de rubrieken Dosering en wijze van toediening, Contra-indicaties en Speciale waarschuwingen en/of bijzondere voorzorgen bij gebruik van het onderhavige product of van een ander product.

Ook in deze rubriek moet een vaste volgorde worden aangehouden: eerst alle interacties die gevolgen hebben voor het onderhavige product, daarna de interacties die gevolgen hebben voor de andere producten. Bij wederzijdse beïnvloeding worden de interacties dus separaat beschreven.

De verwijzing naar de Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions is genoemd omdat in die NfG een paragraaf is opgenomen ten aanzien van de in de SPC te vermelden informatie. Deze NfG voegt echter weinig toe aan de onderhavige Guideline.

Bij interactie met voedsel moet een kruisverwijzing naar rubriek 4.2 en 5.2 worden gegeven.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd is:

- De zin "This includes *in vivo* interaction results which are important for extrapolating an effect on a marker ('probe') substance to other medicinal products having the same pharmacokinetic property as the marker."

- Informatie omtrent speciale patiëntengroepen, waarbij interactie sterker is.
- Informatie inzake kinderen.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

In de Guideline wordt geen gebruik gemaakt van de zogenaamde “Categorie-indeling ten behoeve van de zwangerschap”, zoals deze oorspronkelijk is ontworpen door Australië en Zweden. Lange tijd is mede vanuit Nederland gewerkt aan een Europese versie voor deze categorie-indeling, maar uiteindelijk was er geen Europese consensus over te krijgen, vooral omdat een expliciet klinisch advies in de tekstvoorstellen achterwege bleef.

De teksten in Annex 1 zijn gegeven als voorbeeld. Er wordt geen gebruik gemaakt van standaard bewoordingen. De reden dat ze toch in het Nederlands zijn vertaald, is dat op deze wijze duidelijker de nuances kunnen worden gegeven.

Een probleem bij de discussie rond de voorbeelden 6-8 zijn de criteria die gelden voor de aantallen die hierbij worden genoemd. Wat is ‘beperkte ervaring’ en wat zijn ‘goed uitgevoerde epidemiologische studies’. Het is de bedoeling dat de CHMP hierover nog nadere richtlijnen ontwikkelt.

In de tekst wordt ook duidelijk gemaakt dat separate waarschuwingen kunnen worden opgenomen over het gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Altijd moet informatie worden opgenomen over de mate van uitscheiding van de actieve stof en zijn metabolieten in de moedermelk. Daarbij moet een aanbeveling geplaatst worden of met borstvoeding kan worden doorgedaan, dan wel slechts tijdelijk onderbroken behoeft te worden (door afkolven en weggooien van de melk), of moet worden gestopt. Bij oudere producten kan het voorkomen dat geen gegevens beschikbaar zijn. Dit moet dan als zodanig worden vermeld.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd in de subrubriek ‘algemene aanbevelingen’:

- De contra-indicatie ‘zwangerschap’ is slechts toelaatbaar indien die ondersteund is door klinische gegevens (teratogeniciteit, foetotoxiciteit).

Toegevoegd in de subrubriek ‘zwangerschap’:

- Vermelding van niet-klinische gegevens.
- Vermelding van klinische gegevens.
- Verder te vermelden informatie:
  - Klinische ervaring uit zwangerschappen.
  - Conclusies uit ontwikkelingsstudies.
  - Aanbevelingen omtrent het gebruik tijdens verschillende zwangerschapsperiodes.
  - Aanbevelingen bij blootstelling tijdens zwangerschap.

Toegevoegd in de subrubriek ‘borstvoeding’:

- Conclusies uit dierstudies slechts vermelden als humane gegevens ontbreken.
- Standaardteksten in annex 3.

Toegevoegd is een herziene tekst in de subrubriek ‘vruchtbaarheid’:

- Als geen gegevens ter beschikking zijn omtrent de vruchtbaarheid bij de mens of uit preklinisch onderzoek, dient géén tekst te worden vermeld.
- In deze subrubriek dient de belangrijkste informatie te worden opgenomen omtrent mogelijke effecten van het product op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.
- Cross referentie naar rubriek 4.3 kan worden opgenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er dient te worden aangegeven welk effect een product heeft op deze vaardigheden, waarbij de volgende driedeling gehanteerd kan worden:

- geen of verwaarloosbaar effect,
- klein tot matig effect,
- groot effect.

Als een effect niet waarschijnlijk is kan de volgende tekst worden opgenomen:

“Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat [stofnaam] een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.”

Indien een effect te verwachten is dienen adequate waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen te worden opgenomen.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **4.8 Bijwerkingen**

Deze rubriek is niet fundamenteel gewijzigd. Er zijn ten opzichte van de eerdere versie wel een aantal andere accenten en een paar nieuwe onderwerpen opgenomen.

Deze toelichting bespreekt kort de veranderingen en dient samen met de bestaande toelichting gebruikt te worden.

In de huidige, nieuwe versie is vastgelegd dat in de rubriek 4.8 bijwerkingen, de bijwerkingen uit zowel klinische studies, Post Marketing studies en spontane meldingen in sectie 4.8 moeten worden vastgelegd.

Vastgelegd is wanneer bijwerkingen dienen te worden opgenomen.

Daarnaast is de presentatie van de bijwerkingen in deze rubriek nauwkeurig omschreven.

Dit verschilt niet van de vorige richtlijn en toelichting.

Kort samengevat :

Alleen bijwerkingen waarvan een causaal verband met het product aannemelijk is, dienen te worden opgenomen.

Hierbij moeten alle bronnen van informatie gezamenlijk worden gewogen. Bijwerkingen waarvan niet aannemelijk is dat zij samenhangen met het gebruik van het geneesmiddel, hoeven dus niet vermeld te worden.

Bij het spontane meldingssysteem wordt ervan uitgegaan dat een arts een vermoede bijwerking meldt, omdat hij/zij vindt dat er een causale relatie is tussen het gebruik van het middel en de bijwerking (tenzij de melder expliciet aangeeft dat er geen causaal verband is). Als echter uit andere bronnen, zoals farmaco-epidemiologisch onderzoek, aannemelijk te maken is dat er geen causaal verband is, dan is opname dus niet noodzakelijk.

Relativerende opmerkingen en opmerkingen dat een causaal verband niet bewezen is, mogen niet worden opgenomen. Dit impliceert dat normaliter ook geen placebogegevens mogen worden vermeld, of frequenties van placebomeldingen met die van de productmeldingen mogen worden verrekend. Slechts in zeer uitzonderlijke gevallen (wanneer het van bijzonder belang is voor de risico-inschatting) kan het vermelden van placebogegevens worden toegestaan.

Het College hecht eraan dat de presentatie van de bijwerkingen volgens de Guideline plaatsvindt. Dit impliceert dat de orgaansystemen, die in deze rubriek gebruikt worden, in een vaste volgorde worden weergegeven, namelijk de internationaal overeengekomen volgorde van "orgaansystemen" in MedDRA, zoals vertaald opgenomen in annex 2. Van deze volgorde kan niet worden afgeweken. Orgaansystemen zonder meldingen binnen dat orgaansysteem mogen natuurlijk worden weggelaten. De gegevens hoeven

niet in een tabel te zijn opgenomen, maar moeten wel gestructureerd worden weergegeven. Per orgaansysteem dienen de bijwerkingen voorts te worden gerangschikt naar aflopende frequentie. De ernst van de bijwerking speelt pas een rol bij de rangschikking binnen de frequentiegroep.

Uit spontane meldingsystemen is de frequentie van optreden van bijwerkingen niet met zekerheid af te leiden. Uit klinisch onderzoek is deze slechts af te leiden voor de onderzochte populatie. Nieuw onderzoek levert vaak weer iets andere getallen op. Daarom is gekozen voor gebruik van schattingen volgens een bekende logaritmische reeks. Voor deze schatting moet gebruik gemaakt worden van de best beschikbare gegevens.

Voor de vertaling van de frequenties zijn de volgende Nederlandse termen vastgesteld:

Meer dan 10%, (very common)	zeer vaak
10%, of minder, maar meer dan 1%, (common)	vaak
1%, of minder, maar meer dan 0,1%, (uncommon)	soms
0,1 % of minder, maar meer dan 0,01%, (rare)	zelden
0,01% en minder, (very rare, including isolated reports)	zeer zelden, inclusief incidentele meldingen

De laagste frequentieweergave "zeer zelden" mag alleen dan gebruikt worden, als er meer dan 10.000 patiënten geobserveerd zijn en de bijwerking slechts in een individueel geval is opgetreden (of bij hoog gebruik slechts een enkele spontane melding is ontvangen). Als er geen of onvoldoende gegevens zijn om een bijwerking in de laagste categorie te plaatsen, dient de betreffende bijwerking een categorie hoger geplaatst te worden ("zelden"); het wordt dus als het ware "naar boven afgerond".

Tot zover is er in de nieuwe guideline niets veranderd met betrekking tot rubriek 4.8.

Wel duidelijker is de nieuwe guideline met betrekking tot de structuur.

#### Aanbevelingen voor de structuur:

##### *Sectie a)*

Algemene beschrijving: welke bijwerkingen komen het meest frequent voor en wat zijn de meest ernstige bijwerkingen. Dit dient te worden weergegeven voor de meer specifieke beschrijvingen van bijwerkingen. Dit stuk mag geen algemene opmerkingen bevatten zoals: "wordt in het algemeen goed verdragen" of "bijwerkingen zijn zeldzaam".

##### *Sectie b)*

Eén enkele tabel van bijwerkingen volgens de MedDRA classificatie van orgaan systemen. De bijwerkingen dienen te worden opgenomen in de meest geschikte MedDRA termen, meestal de Preferred Term niveau, maar soms kan het beter zijn om een ander niveau van de termen te hanteren ter wille van de duidelijkheid.

Een tabel met de frequenties van bijwerkingen op basis van de gegevens uit klinische studies mag alleen worden opgenomen als de gegevens van bijzonder belang zijn voor de patiënt of de voorschrijver.

In de uitzonderlijke situatie waar een exacte frequentie van het optreden van bijwerkingen wordt weergegeven dient met een voetnoot onder de tabel te worden weergegeven waar deze gegevens op gebaseerd zijn.

Als er maar weinig bijwerkingen zijn is weergave in een tabel soms overbodig.

Als de bijwerking meer gedetailleerd wordt beschreven in sectie c) dient dat te worden aangegeven bijvoorbeeld met een asterix en een verwijzing naar sectie c).

##### *Sectie c)*

Dit deel bevat de informatie die de gegevens/kenmerken/details weergeeft van een specifieke bijwerking. Deze gegevens betreffen bijvoorbeeld de mate waarin de bijwerking reversibel is, tijd tot het optreden, de ernst, de duur, het mechanisme van de reactie (als dit klinisch relevant is) of samenhang met dosering. Als er verschillen in bijwerkingen optreden bij verschillende dosering dient dat hier te worden vermeld. Als er sprake is van een combinatieproduct dient hier te worden aangegeven welke bijwerking aan welk werkzaam bestanddeel van het combinatieproduct kan worden toegeschreven.

Maatregelen die genomen kunnen worden om bepaalde bijwerkingen te verminderen of te voorkomen moeten in rubriek 4.4 genoemd worden met hier een cross referentie. Bijwerkingen als gevolg van een interactie dienen hier genoemd te worden met een cross referentie naar rubriek 4.5.

#### *Sectie d)*

Dit deel dient de informatie te bevatten over bijwerkingen die betrekking hebben op therapeutische, chemische of farmacologische klasse-effecten, met een erg lage frequentie of een vertraagd optreden die eventueel nog niet zijn waargenomen met het specifieke product, maar wel bekend zijn in de klasse waar het product toe behoort. Het feit dat het een klasse effect is dient hier te worden vermeld. Bijwerkingen als gevolg van bestanddelen of residu dienen hier gemeld te worden.

#### Additionele informatie bij specifieke populaties:

Nieuw is de opname van een rubriek: additionele informatie bij specifieke populaties. Het gaat hier om bijvoorbeeld ouderen of patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Kinderpopulatie

Nieuw is ook de rubriek: kinderpulatie. Informatie over bijwerkingen specifiek waargenomen bij kinderen of het optreden van bijwerkingen in andere frequenties bij kinderen in vergelijking met andere populaties dient hier te worden vermeld.

Indien mogelijk dient deze informatie over bijwerkingen en de frequenties van optreden te worden weergegeven in specifieke leeftijdscategorieën (volgens de indeling in ICH E11).

Als het veiligheidsprofiel bij volwassenen hetzelfde is als bij kinderen dient dat ook hier gemeld te worden.

## **4.9 Overdosering**

Het gaat hierbij om 'acute' overdosering. Chronische overdosering en effecten hiervan behoren, voorzover van belang, onder de rubriek 4.4 genoemd te worden. Nagegaan moet worden of accidentele overdosering (bijvoorbeeld orale inname van lokale toedieningsvormen door kinderen) ook kan leiden tot problemen. Is op basis van de verpakkingsgrootte etcetera een dergelijk risico uit te sluiten, dan kan dat als zodanig worden vermeld.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen (ouderen, nier-en leverinsufficiëntie),
- Informatie over kinderen.

## **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

- Standaardinformatie in het geval van 'conditional approval'.
- Standaardinformatie in het geval van inschrijving onder 'exceptional circumstances'.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De volgorde van de gegevens dient de Guideline te volgen, zodat het opzoeken van informatie wordt vereenvoudigd. Een onderverdeling van de tekst met subkopjes verdient aanbeveling.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De invulling van de deze tekst roept vaak veel vragen op. De gegeven voorbeelden proberen vooral duidelijk te maken dat in deze rubriek niet te veel detailgegevens moeten staan, omdat deze door de voorschrijver niet geïnterpreteerd kunnen worden zonder een behoorlijke kennis van de toxicologie (bijvoorbeeld 'Interspeciesextrapolatie'). De registratie-autoriteit heeft de aangeleverde toxiciteitgegevens beoordeeld en is tot de conclusie gekomen, dat, gezien de indicatie, het middel veilig genoeg is om toegepast te worden. Deze rubriek geeft hiervan een korte verantwoording. Een vertaling van de voorbeelden wordt achterwege gelaten, omdat het geen voorschrift voor standaardzinnen is.

Uit pragmatische overwegingen is hier in het verleden toegestaan om "geen bijzondere gegevens" te vermelden. Dit beleid blijft nationaal gehandhaafd.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Het College geeft er de voorkeur aan om de hulpstoffen per onderdeel van het product te vermelden, met name indien het product voor toedienen kan worden gescheiden, bijvoorbeeld capsule-inhoud en capsulewand.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- Vermelding van residuen.
- Vermelding van hulpstoffen voor pH-instelling.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Deze rubriek behoeft geen nadere toelichting.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **6.3 Houdbaarheid**

Deze rubriek behoeft geen nadere toelichting.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- Bewaarcondities moeten worden vermeld als die bewaring na openen betreffen.
- De standaardzin "niet gebruiken na verloop houdbaarheidstermijn" mogen niet worden opgenomen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Deze rubriek behoeft geen nadere toelichting.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- De waarschuwing dat het product buiten het zicht en het bereik van kinderen moet worden gehouden, wordt niet opgenomen.
- Voor steriele producten die zijn geopend, verdund of gereconstitueerd, moet een kruisverwijzing naar rubriek 6.3 worden opgenomen.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alle verpakkingsgrootten die geregistreerd zijn, dienen te worden opgenomen, dus ook eventuele grootverpakkingen die niet rechtstreeks aan de patiënt worden afgeleverd, maar die door de apotheek worden uitverpakt. Een omdoos met kleinverpakkingen (multi-unit packs for distribution) behoeft echter niet te worden vermeld, dus: een pot à 500 tabletten wel vermelden, maar een omdoos met 10 verpakkingen à 50 tabletten niet vermelden. Ziekenhuisverpakkingen (EAV/EAG) dienen ook te worden vermeld.

Met name in een wederzijdse erkenningsprocedure, maar ook nationaal komt het voor dat niet alle verpakkingen welke zijn aangemeld daadwerkelijk in Nederland in de handel worden gebracht. In dit geval dient de standaardterm "Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht" te worden opgenomen. Het is niet noodzakelijk dit verder te specificeren.

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- Standaardzinnen,

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering (...)**

In de Guideline wordt een onderscheid gemaakt naar de doelgroep voor wie de informatie bestemd is, waardoor de tekst verschillend geïnterpreteerd zou kunnen worden. Informatie omtrent het gereedmaken van het product voor toediening (bijvoorbeeld het oplossen van een poeder voor injectie), komt in deze rubriek, ongeacht wie het product bereidt. Algemene informatie over het toedienen (ook indien het product door een gezondheidswerker wordt toegediend) wordt in rubriek 4.2 opgenomen. De informatie in rubriek 4.2 moet kort zijn; de patiëntenbijsluiters is de aangewezen plaats om een uitgebreide gebruiksaanwijzing te geven.

*De tekst is herzien; wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

Toegevoegd:

- Speciale aandacht voor verwijdering van biologische producten en cytostatica.
- Aanwijzingen voor de bereiding of het hanteren van bijzondere producten (bijvoorbeeld biologische producten, cytostatica) moeten hier worden gegeven.
- Informatie voor bereiding en reconstitutie gaat naar rubriek 6.6. In rubriek 4.2 worden in beknopte vorm instructies voor toediening/gebruik vermeld.
- Indien voor een formulering voor volwassenen een kinderdosering is opgenomen, dient in rubriek 6.6 (kruisverwijzing naar 4.2) een bereidingsvoorschrift te worden opgenomen.

## **7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Deze rubriek behoeft geen nadere toelichting.

- In tegenstelling tot de eerdere versie van de SPC-guideline mogen nu telefoonnummer, fax-nummer en email-adres wel worden vermeld. Websites of emails die aan een website koppelen, mogen niet worden vermeld.

## **8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

Deze rubriek behoeft geen nadere toelichting

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **9 Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**

*Wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

- In tegenstelling tot de eerdere versie van de SPC-gideline worden nu twee data vermeld: de datum waarop de oorspronkelijke handelsvergunning is afgegeven, alsmede de datum waarop de registratie is vernieuwd; met standaardformulering.

## **10 Datum van herziening van de samenvatting**

De datum bij rubriek 10 kan gelijk zijn aan die in rubriek 9.

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **11 Dosimetrie**

Nieuwe rubriek voor radiofarmaca.

## **12 Instructies voor de bereiding van radiofarmaca**

Nieuwe rubriek voor radiofarmaca.

## **ANNEX 1**

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999.*

## **ANNEX 2**

*Geen wijzigingen ten opzichte van de Guideline van december 1999; slechts een toelichting toegevoegd.*

## **ANNEX 3**

Nieuwe tekst met standaardformuleringen betreffende rubriek 4.6.