

УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от _____ 20 _____ г. № _____

ТРЕБОВАНИЯ

к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения

I. Общие положения

Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения (далее – ОХЛП) содержит официальную информацию о лекарственном препарате для медицинского применения, предназначенную медицинским работникам для правильного назначения и контроля за применением лекарственного препарата. Информация в ОХЛП подлежит согласованию уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее – Союз) в сфере обращения лекарственных средств в ходе регистрации и последующего обращения зарегистрированного лекарственного препарата на территории Союза. Содержание ОХЛП может быть изменено только с одобрения уполномоченных органов в сфере здравоохранения государств – членов Союза или их уведомления в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Союза.

ОХЛП является основным источником информации для медицинских работников о безопасном и эффективном использовании лекарственного препарата. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ЛВ) лекарственного препарата составляется в соответствии с ОХЛП.

ОХЛП не предназначена для установления общих рекомендаций по лечению отдельных заболеваний, однако, в ней должны быть указаны конкретные аспекты лечения и последствия применения лекарственного препарата. Аналогично, ОХЛП не должна содержать общих рекомендаций по процедурам ведения тех или иных пациентов, но в ней должны присутствовать специфичные аспекты для назначения соответствующего лекарственного препарата.

Настоящие Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения (далее – Требования) содержат указания относительно представления информации в ОХЛП. Информация, представленная в каждом разделе ОХЛП, должна быть согласована как с целым документом, так и с заголовком раздела, к которому отнесена эта информация. Некоторые вопросы могут быть рассмотрены более чем в одной части ОХЛП, и в таких случаях допускается ссылка на другие разделы ОХЛП, в которых представлена соответствующая дополнительная информация.

Настоящие Требования следует рассматривать в сочетании со специфическими требованиями к ОХЛП отдельных групп лекарственных препаратов (например, вакцины, пэгилированные белки или лекарственные препараты, полученные из плазмы крови, гомеопатические лекарственные препараты), указанными в приложениях №№ 2, 3 и 13 к настоящим Требованиям.

Как правило, требуется отдельная ОХЛП для каждой лекарственной формы а, в некоторых случаях и для дозировки. Подготовка единой ОХЛП для нескольких лекарственных форм и (или) дозировок проводится в тех случаях, когда схема приема лекарственного

препарата предусматривает изменение режима дозирования или способа применения, используемой лекарственной формы в процессе лечения.

ОХЛП должна быть размещена на сайте уполномоченного органа в сфере обращения лекарственных средств государства – члена Союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», а также на сайте Союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

II. Принципы представления информации о лекарственном препарате, а также вопросы составления (изменения), экспертизы и одобрения информации о лекарственном препарате

1. ОХЛП и ЛВ должны быть сформулированы в четкой и лаконичной форме. ОХЛП и ЛВ включаются в Модуль 1 регистрационного досье. При невыполнении требований, предъявляемых к составлению ОХЛП и (или) ЛВ, описанных в пунктах 7, 8 и 9 – для оригинального лекарственного препарата, 7,8, 10.1.1., 10.1.2. и 10.1.3. – для воспроизведенного, гибридного, биоаналогичного (биоподобного) лекарственных препаратов, регистрационное досье или досье на внесение изменений такого лекарственного препарата признается некомплектным, и заявителю предоставляется предусмотренный Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза срок на восполнение регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

2. Каждый раздел должен начинаться с информации, относящейся к основной целевой группе пациентов, для которых предназначается лекарственный препарат, и, при необходимости, дополняется

конкретной информацией по отдельным группам (например, дети или лица пожилого возраста). В случае, если препарат предназначен для единственной целевой группы «взрослые пациенты», то указывать это в каждом разделе не обязательно.

3. В ОХЛП должна использоваться соответствующая медицинская терминология (например, Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности (далее – MedDRA) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения, Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (далее – МКБ-10)).

4. ОХЛП содержит информацию о конкретном лекарственном препарате, поэтому она не должна включать ссылки на другие лекарственные препараты, за исключением случаев, когда это является предостережением, рекомендуемым уполномоченным органом, а также в случае, если препарат необходимо принимать по схеме, исключительно в совокупности с другими лекарственными препаратами.

5. Принципы, установленные настоящими требованиями, применимы ко всем лекарственным препаратам. Использование этих принципов для конкретного лекарственного препарата будет зависеть от научных данных о нем и правовых особенностей его регистрации. Отклонение от этих требований должно быть обосновано в соответствующем обзоре или резюме регистрационного досье.

6. В ОХЛП должна содержаться ссылка (в соответствии с приложением 10) на веб-сайт уполномоченного органа, на котором она размещена.

7. Для целей экспертизы проекты ОХЛП и ЛВ представляются, в числе прочего, в формате MS Word с возможностью редактирования. В ходе экспертизы эксперты с целью наиболее полного и правильного отражения замечаний вправе вносить исправления в режиме рецензирования (функция MS Word) в представленные заявителем проекты ОХЛП и ЛВ.

8. При внесении изменений в ОХЛП и (или) ЛВ необходимо представить полный проект ОХЛП и (или) ЛВ, а также соответствующий полный проект ОХЛП и (или) ЛВ, в котором все изменения в действующую редакцию внесены в режиме рецензирования (функция MS Word). Данный документ предназначен только для отслеживания всех вносимых изменений, официальному утверждению подлежат исключительно согласованные полные проекты документов. Все вносимые в ОХЛП и (или) ЛВ изменения должны быть научно обоснованы, за исключением правок редакционного характера.

9. При внесении изменений в текст ОХЛП и ЛВ держатель регистрационного удостоверения оригинального лекарственного препарата должен включить в Модуль 1 регистрационного досье, в соответствии с требованиями, указанными в приложении № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза, ОХЛП и ЛВ, утвержденные в стране-производителе, и (или) стране-держателе регистрационного удостоверения, и (или) другой стране с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком, где зарегистрирован лекарственный препарат (при наличии).

10. В отношении воспроизведенных, гибридных и биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов при внесении изменений в

текст ОХЛП и ЛВ действуют следующие дополнительные требования:

10.1. держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата должен представить:

10.1.1. копию действующей в Союзе ОХЛП и действующего в Союзе ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата, если оригинальный (референтный) лекарственный препарат в Союзе не зарегистрирован, необходимо представить ОХЛП и ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата, действующие в стране-производителе, и (или) стране-держателе регистрационного удостоверения, и (или) другой стране с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком на языке их размещения (при наличии);

10.1.2. декларацию о том, что в проекте ОХЛП и проекте ЛВ воспроизведенного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственных препаратов отсутствуют отличия от действующей ОХЛП и действующего ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением различий, выделенных и объясненных в соответствии с требованиями, приведенными в подпункте 10.1.3; 10.1.3. сравнение действующей ОХЛП и действующего ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и ЛВ воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата. Необходимо представить построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующей ОХЛП и действующего ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и ЛВ воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и объяснением всех различий. К типичным различиям относятся различия в производителях, сроке годности,

составе вспомогательных веществ, незначимые различия в биодоступности или фармакокинетике, а также различия в связи с ограничениями, наложенными законодательством об охране авторских и смежных прав. Возможны и другие научно обоснованные различия. Различия в наличии риски, позволяющей разделять делимую лекарственную форму на равные доли, не всегда будут незначимыми, поскольку они могут значимым образом сказаться на возможности достижения режима дозирования, приведенного в ОХЛП референтного лекарственного препарата; 10.2. Если после регистрации воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в ОХЛП и (или) ЛВ соответствующего оригинального (референтного) лекарственного препарата вносятся изменения, то держатель регистрационного удостоверения воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата должен в течение 180 календарных дней со дня, указанного в разделе 10 ОХЛП и (или) разделе «Данный листок-вкладыш пересмотрен» ЛВ референтного лекарственного препарата, внести соответствующие изменения в ОХЛП и (или) ЛВ такого воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с учетом допустимых различий, перечисленных в подпункте 10.1.3. При невыполнении требований настоящего пункта в отношении такого воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата вступают в силу нормы раздела X. «Приостановка, отзыв регистрационного удостоверения или ограничения применения (или) внесение изменений в условия регистрационного удостоверения» Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории

Евразийского экономического союза.10.3. Если в ходе экспертизы ОХЛП и (или) ЛВ воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата (в рамках подтверждения регистрации (перерегистрации), приведения досье в соответствие, внесения изменений в регистрационное досье) выявлено, что действующая в Союзе или соответствующем государстве – члене Союза ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата не соответствует имеющимся современным данным по эффективности и безопасности лекарственного препарата (включая заключения экспертиз и рекомендаций уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств других стран) или не соответствует ОХЛП и (или) ЛВ, одобренным в стране-производителе или держателе регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, то:10.3.1. уполномоченный орган (экспертная организация) государства – члена Союза формирует запрос к держателю регистрационного удостоверения соответствующего оригинального (референтного) лекарственного препарата о необходимости исправления ОХЛП и (или) ЛВ такого оригинального (референтного) лекарственного препарата и направляет его уполномоченному органу референтного государства – члена Союза, зарегистрировавшего данный лекарственный препарат;

10.3.2. экспертиза досье соответствующего воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата приостанавливается;

10.3.3. уполномоченный орган государства – члена Союза в течение 5 рабочих дней направляет полученный от экспертной организации запрос держателю регистрационного удостоверения

соответствующего референтного лекарственного препарата;

10.3.4. держатель регистрационного удостоверения соответствующего оригинального (референтного) лекарственного препарата должен в течение 60 календарных дней со дня получения запроса подать в уполномоченный орган государства – члена Союза, направившего запрос, указанный в подпункте 10.3.3., заявление о внесении изменений в регистрационное досье такого оригинального (референтного) лекарственного препарата с учетом требований и рекомендаций, содержащихся в полученном запросе, либо предоставить письменное обоснование в отсутствии необходимости внесения таких изменений.

На основании представленного держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата письменного обоснования, уполномоченный орган должен в течении не более 30 календарных дней снять или подтвердить требование о внесении изменений в ОХЛП и (или) ЛВ. В случае, когда уполномоченный органом подтверждаются требования, предъявленные в первичном запросе, либо они корректируются с учетом представленных держателем регистрационного удостоверения разъяснений, внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного оригинального (референтного) лекарственного препарата осуществляется в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения;

10.3.5. после согласования ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата в соответствии с процедурой, описанной в пункте 10.3.4, экспертиза регистрационного досье воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного)

лекарственного препарата возобновляется при этом запрос, указанный в подпункте 10.3.1, не рассматривается в качестве запроса к держателю регистрационного удостоверения воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата;

10.3.6. в связи с возможностью инициации уполномоченным органом процедуры, описанной в подпунктах 10.3.1-10.3.5 настоящих Требований, внесение изменений в действующую ОХЛП и (или) ЛП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата рекомендуется не группировать с другими видами изменений.

10.4. Если держатель регистрационного удостоверения оригинального (референтного) лекарственного препарата в течение 60 календарных дней со дня получения запроса, упомянутого в подпункте 10.3.4., не подает в уполномоченный орган заявление о внесении изменений в регистрационное досье такого оригинального (референтного) лекарственного препарата или не предоставляет письменное обоснование в отсутствии необходимости внесения таких изменений, вступают в силу нормы раздела X. «Приостановка, отзыв регистрационного удостоверения или ограничения применения (или) внесение изменений в условия регистрационного удостоверения» Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. В этом случае экспертиза досье воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата осуществляется без учета неактуальной ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата.

10.5. Если ситуация, описанная в пункте 10.3., возникает при

регистрации воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, то экспертиза регистрационного досье воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата не приостанавливается; действуют требования, описанные в пункте 10.1.; экспертная организация инициирует процедуру внесения изменений в регистрационное досье соответствующего оригинального (референтного) лекарственного препарата в соответствии с применимыми положениями процедуры, описанной в пункте 10.3.

11. При выявлении несоответствия действующей ОХЛП и (или) ЛВ лекарственного препарата, зарегистрированного в каком-либо государстве – члене Союза, современным данным по эффективности и безопасности лекарственного препарата (включая заключения экспертиз и рекомендаций уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств других стран), в том числе ОХЛП и (или) ЛВ, одобренным в стране-производителе или стране-держателе регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, экспертные организации, уполномоченные органы государств – членов Союза или другие лица вправе обратиться к уполномоченному органу государства – члена Союза, в котором зарегистрирован такой лекарственный препарат, с инициативой о направлении держателю регистрационного удостоверения запроса о необходимости приведения действующей ОХЛП и (или) ЛВ в соответствие.

12. При получении запроса, упомянутого в пункте 11, начинается процедура, описанная в подпунктах 10.3.4. и 10.4.

13. При невыполнении требований, указанных в пункте 12, вступает в силу норма, указанная в первом предложении пункта 10.4.

14. Требования пунктов 12 и 13 распространяются на держателей регистрационных удостоверений всех лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

15. На официальном веб-сайте уполномоченного органа государства – члена Союза и единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза публикуются одобренные уполномоченными органами государств – членов ОХЛП и ЛВ в формате PDF с распознанным текстом.

16. В случае лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности перед разделом 1 ОХЛП размещается черный символ (▼), сопровождаемый формулировкой <▼ *Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*>

III. Разделы ОХЛП

1. Наименование лекарственного препарата.

В данном разделе указывается торговое наименование лекарственного препарата, дозировка и лекарственная форма. Далее по тексту ОХЛП дозировку и лекарственную форму в наименовании лекарственного препарата допускается не указывать. При описании действующего(их) вещества(в) следует пользоваться международным непатентованным наименованием (далее – МНН), рекомендованным

Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ), а при отсутствии МНН – общепринятым, химическим или группировочным наименованием действующего вещества. При необходимости рекомендуется использовать местоимения (например, «он»).

1.1. Дозировка

Дозировка должна соответствовать количественно определяемому содержанию и применению препарата и совпадать с количеством, указанным в количественном составе и режиме дозирования. Разные дозировки одного и того же лекарственного препарата следует указывать одинаково, например, 250 мг, 500 мг, 750 мг. Следует избегать использования десятичных разделителей, если применимо (например, 250 микрограмм, а не 0,25 мг). Однако если лекарственная форма представлена двумя и более дозировками, выраженными несколькими единицами измерения (например, 250 микрограмм, 1 мг и 6 мг), то в некоторых случаях целесообразнее указывать дозировку в одних и тех же единицах в целях сопоставимости (например, 0,25 мг, 1 мг и 6 мг). В целях безопасности миллионы (например, единиц) всегда следует писать полностью, а не сокращать. Не следует указывать незначимые нули (например, 3,0 или 2,500).

Для лекарственных препаратов, у которых выражение содержания действующих веществ в единицах массы не может в полной мере характеризовать биологическую активность (в частности, биологических и иммунобиологических лекарственных препаратов), дозировка может быть выражена в единицах, используемых в фармакопеях:

ME	Международная единица биологической активности;
Lf	Единица биологической активности токсина (анатоксина);
PFU	Бляшкообразующие единицы;

Ph. Eur. U. Единица Европейской фармакопеи;

и других единицах, например:

ЕД Единицы действия биологической активности;

PNU Единицы белкового азота.

Если Международная единица биологической активности была определена ВОЗ, то рекомендуется применять данную единицу.

1.2. Лекарственная форма

Лекарственную форму лекарственного препарата необходимо указывать в соответствии с полным стандартным термином Фармакопеи Союза, во множественном числе, если применимо (например, таблетки) (см. пункт 3 данного раздела настоящих Требований). При отсутствии подходящего стандартного термина, может быть составлен новый термин, путем комбинирования стандартных терминов в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм Союза.

Если это невозможно, необходимо просить уполномоченный орган о запросе нового стандартного термина у Фармакопейного комитета Союза. Путь введения и первичная упаковка не указываются, если только эти элементы не являются частью стандартного термина или в целях безопасности или при наличии идентичных лекарственных препаратов, которые можно различить лишь указанием пути введения или первичной упаковки.

Наименование и дозировка растительных лекарственных препаратов должны соответствовать требованиям приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

2. Качественный и количественный состав

В данном разделе ОХЛП приводят полное описание качественного и количественного состава действующего(их) вещества(в), а при необходимости в разделах 4.3 и 4.4 ОХЛП приводят описание качественного и количественного состава вспомогательных веществ. Например, качественный и количественный состав вспомогательных веществ, перечисленных в приложении № 10 к настоящим Требованиям, должен быть указан в данном разделе ОХЛП под отдельным подзаголовком «Вспомогательные вещества». В конце раздела ОХЛП необходимо указать следующую стандартную фразу: *«полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1»*.

Если растворитель является частью лекарственного препарата, сведения о нем необходимо включить в соответствующие разделы ОХЛП (как правило, разделы 3, 6.1, 6.5 и 6.6).

2.1. Качественный состав

Наименование действующего вещества приводят согласно рекомендованному ВОЗ МНН, дополняя, при необходимости, с указанием солевой или гидратной формы. При отсутствии МНН, следует использовать наименование Фармакопеи Союза, а если действующее вещество не включено в фармакопею, общепринятое, химическое или группировочное наименование действующего вещества. В отсутствии общепринятого, химического или группировочного наименования необходимо представить точное научное обозначение. Для действующих веществ, не имеющих точного научного обозначения, указывают, как и из чего они изготовлены. Не допускается включать ссылки на фармакопейное качество.

Если лекарственный препарат является (традиционным) растительным лекарственным препаратом, указание качественного состава должно соответствовать Правилам экспертизы и регистрации лекарственных препаратов в рамках Союза.

При указании качественного состава лекарственного препарата, представляющего собой радиофармацевтический набор, необходимо четко обозначить, что радиоизотоп не является частью набора.

2.2. Количественный состав

Количество действующего вещества необходимо выражать на единицу дозирования (дозированные ингаляционные препараты – на доставляемую дозу и (или) отмеренную дозу), на единицу объема или единицу массы, и оно должно соотноситься с дозировкой, указанной в разделе 1 ОХЛП.

Количество необходимо выражать с помощью международного признанного стандартного термина, который при необходимости дополняют другим термином, если он более понятен медицинским работникам.

2.2.1. Соли и гидраты

Если действующее вещество является солью или гидратом, количественный состав следует выражать в единицах массы (или биологической активности в международных (или иных) единицах, если применимо) действующего начала (основания, кислоты или безводной соли), например, «60 мг торимефена (в виде цитрата)» или «торимефена цитрат, эквивалентный 60 мг торимефена».

Если в ходе приготовления готового препарата в реакционной смеси (*in situ*) образуется соль (например, при смешивании растворителя

и порошка), необходимо отразить количество активной части молекулы действующего вещества с указанием на образование соли *in situ*.

В отношении широко применяемых действующих веществ в составе лекарственного препарата, дозировка которых традиционно выражается в солевой или гидратной форме, количественный состав допускается выражать в виде соли или гидрата, например, «60 мг *дилтиазема гидрохлорида*». Это правило применимо, если соль образуется *in situ*.

2.2.2. Эфиры и пролекарства

Если действующее вещество является эфиром или пролекарством, количественный состав необходимо выражать в виде количества эфира или пролекарства.

Для лекарственного препарата – пролекарства, активная часть молекулы действующего вещества которого зарегистрирована в виде самостоятельного лекарственного препарата, указывают также эквивалентное количество активной части молекулы действующего вещества (например, «75 мг *фосфенитоина эквивалентны 50 мг фенитоина*»).

2.2.3. Порошок для приготовления раствора или суспензии для приема внутрь

Количество действующего вещества необходимо выразить на единицу дозы, если препарат является однократным, или на единицу объемной дозы после восстановления; в некоторых случаях целесообразно указать молярную концентрацию.

2.2.4. Парентеральные препараты, исключая восстанавливаемые порошки

Если общее содержимое первичной упаковки однодозовых парентеральных препаратов вводится в виде одной дозы («полное использование содержимого первичной упаковки»), количество действующего(их) вещества(в) следует выражать на форму выпуска (например, 20 мг и т.д.) без указания излишков и избытка. Необходимо также указать количество на 1 мл и общий заявленный объем.

Если количество однодозовых парентеральных лекарственных препаратов, рассчитывается на основании массы тела, площади поверхности тела или иной переменной («частичное использование содержимого первичной упаковки») пациента, количество действующего(их) вещества(в) следует выражать в миллилитрах. Необходимо также указать общий заявленный объем. Излишки и избыток не указывают.

Количество действующего(их) вещества(в) многодозовых парентеральных лекарственных препаратов и парентеральных лекарственных препаратов в больших объемах следует выражать на 1 мл, на 100 мл, на 1000 мл и т.д. сообразно обстоятельствам, за исключением многодозовых вакцин, содержащих «n» одинаковых доз. В этом случае дозировку следует выражать на объемную дозу. Излишки и избыток не указывают.

Если применимо, например, в отношении рентгеноконтрастных препаратов и парентеральных препаратов, содержащих неорганические соли, количество действующего(их) вещества(в) следует также указывать в миллимолях. Помимо количества действующего вещества, для рентгеноконтрастных препаратов с йодсодержащими действующими веществами следует указывать количество йода на 1 мл.

2.2.5. Порошок, подлежащий восстановлению перед парентеральным введением

Если лекарственный препарат является порошком, подлежащим восстановлению перед парентеральным введением, необходимо указать общее количество действующего вещества, содержащееся в первичной упаковке без указания излишков и избытка, а также количество на 1 мл после восстановления при условии отсутствия нескольких вариантов восстановления и различных используемых количеств, которые приводят к образованию различных конечных концентраций.

2.2.6. Концентраты

Количество необходимо выразить как содержание на 1 мл концентрата и общее содержание действующего вещества. Необходимо также включить содержание на 1 мл после рекомендуемого разведения при условии отсутствия разведения концентрата до различных конечных концентраций.

2.2.7. Трансдермальные пластыри

Необходимо указать следующие количественные данные: содержание действующего(их) вещества(в) в пластыре, среднюю доставляемую за единицу времени дозу, площадь высвобождающей поверхности, например, *«Каждый пластырь площадью 10 см² содержит 750 мкг эстрадиола, высвобождая за 24 часа номинально 25 мкг эстрадиола»*.

2.2.8. Многодозовые твердые и мягкие лекарственные формы

Количество действующего вещества необходимо, по возможности, указывать на единицу дозирования, в остальных случаях – на 1 г, на 100 г или в процентах сообразно обстоятельствам.

2.2.9. Биологические лекарственные препараты

2.2.9.1. Указание дозировки

Количество биологических лекарственных препаратов следует выражать в единицах массы, единицах биологической активности или международных единицах в зависимости от конкретного препарата и отражая в соответствующих случаях порядок, принятый в Фармакопее Союза. В отношении пэгилированных белков следует также учитывать указания приложения № 2 к настоящим Требованиям по описанию состава пэгилированных (конъюгированных) белков в ОХЛП.

2.2.9.2. Действующие вещества, биологического происхождения

Необходимо кратко описать происхождение действующего вещества, указать свойства всех использованных в производстве клеточных систем и, если применимо, использование технологии рекомбинантной ДНК. Фразу излагают в следующей редакции: *«получено с использованием клеток ХХХ [по технологии рекомбинантной ДНК]»*.

Ниже приведены примеры, иллюстрирующие использование данного принципа:

«получено с использованием диплоидных клеток человека (MRC-5)»;

«получено с использованием клеток Escherichia coli по технологии рекомбинантной ДНК»;

«получено с использованием клеток куриных эмбрионов»;

«получено из донорской плазмы человека»;

«получено из мочи человека»;

«получено из крови [животных]»;

«получено из ткани поджелудочной железы свиней»;

«получено из слизистой оболочки кишечника свиней».

2.2.9.3. Особые требования к нормальным иммуноглобулинам

Необходимо указать распределение нормальных иммуноглобулинов по субклассам IgG в процентах от общего содержания IgG. Затем указывают верхнюю границу содержания IgA.

2.2.9.4. Особые требования к вакцинам

Необходимо указать содержание действующего вещества на единицу дозирования (например, на 0,5 мл). При наличии адъювантов необходимо указать их качественный и количественный состав.

Необходимо перечислить примеси, представляющие особую значимость (например, овальбумин в вакцинах, полученных из куриных яиц).

В приложении № 3 к настоящим Требованиям содержатся дополнительные рекомендации по фармацевтическим аспектам представления информации о вакцинах для медицинского применения.

2.2.10. Растительные лекарственные препараты

Указание количественного состава должно соответствовать Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

3. Лекарственная форма

Название лекарственной формы указывают в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм Союза. Термин, указываемый в данном разделе ОХЛП, должен совпадать с термином, указанным в разделе 1 ОХЛП. Однако, если на первичной упаковке используется сокращенный стандартный термин, в данном разделе ОХЛП сокращенный термин дополнительно приводится в скобках.

В отдельном от стандартного термина абзаце необходимо дать описание внешнего вида препарата (цвет, знаки и т.д.), включая сведения о фактических размерах твердой лекарственной формы для приема внутрь, например:

«Таблетки

Белые, круглые таблетки с плоскими скошенными краями диаметром 5 мм со знаком «100» на одной стороне»

Если на таблетках предусмотрена риска, необходимо указать, подтверждено ли воспроизводимое разделение таблеток. Например, *«риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы», «таблетку можно разделить на равные половины».*

Следует представить сведения о рН и осмолярности при необходимости.

Если лекарственный препарат подлежит восстановлению перед применением, в данном разделе ОХЛП необходимо описать внешний вид перед восстановлением. Внешний вид лекарственного препарата после восстановления необходимо указать в разделах 4.2 и 6.6 ОХЛП.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Показание(я) к применению указывают четко и лаконично, в нем (них) необходимо отразить целевое заболевание или состояние с указанием направленности терапии (симптоматическая, этиотропная или оказывающая влияние на течение или прогрессирование заболевания), для профилактики (первичной или вторичной) и диагностики. Если

применимо, указывают целевую популяцию, особенно при наличии ограничений для отдельных категорий пациентов.

Информация о конечных точках исследования(й), как правило, не приводится.

Показания к применению с целью профилактики и целевую популяцию допускается указывать в общих чертах.

Результаты последующих исследований, уточняющих формулировку зарегистрированного показания или сведения о нем, можно включить в раздел 5.1 ОХЛП, если они не предполагают включение нового показания.

Необходимо указать обязательные условия применения препарата, если они должным образом не упоминаются в других разделах ОХЛП, но являются значимыми, например, сопутствующие диетические меры, изменения образа жизни или сопутствующую терапию.

Необходимо указать возрастные группы, которым показан препарат, оговаривая возрастные границы¹, например, *«X показан [взрослым, новорожденным, младенцам, детям, подросткам] в возрасте от x до y [лет, месяцев]»*.

Если показание к применению препарата зависит от определенного генотипа, или экспрессии гена, или определенного фенотипа, данное обстоятельство необходимо отразить в показании.

¹ Для целей данного документа детская популяция разделена на возрастные подгруппы: недоношенные новорожденные (с указанием срока гестации); доношенные новорожденные (0-27 дней); дети грудного возраста и младенцы (28 дней-23 месяца); дети (2-11 лет); подростки (от 12 до 18 лет).

4.2. Режим дозирования и способ применения

В случае наличия особых медицинских предписаний по применению лекарственного препарата, в том числе ограниченного отпуска, данный раздел ОХЛП следует начать с описания таких условий.

При наличии особых опасений в отношении безопасности следует также отразить рекомендуемые ограничения относительно условий применения (например, *«только для стационарного применения»* или *«необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием»*).

4.2.1. Режим дозирования

Следует четко указать режим дозирования для каждого способа (пути введения) и для каждого показания к применению.

Если применимо, приводят ссылки на официальные рекомендации (например, по первичной вакцинации и антибиотикам, а также ревакцинации).

Если применимо, для каждой категории (выделить подгруппы популяции по возрасту (массе тела, площади поверхности тела) соответственно) указывают рекомендуемые дозы (например, в мг, мг/кг, мг/м²) для интервала дозирования. Кратность применения следует выражать в единицах времени (например, 1 или 2 раза в день (сутки) или каждые 6 часов), во избежание путаницы не следует пользоваться сокращениями, например, *«1 p/d, 2 p/d, 1 раз/сут, 2 раза/сут»* .

Если применимо, указывают:

максимальную рекомендуемую разовую, суточную и (или) общую (курсовую) дозу;

необходимость подбора дозы;

стандартную длительность применения и все ограничения по ее продолжительности, а также, если применимо, необходимость постепенного снижения дозы или рекомендации по отмене применения;

предпринимаемые меры при пропуске одной или более доз, или, например, при рвоте после приема препарата (рекомендации должны быть как можно более точными, учитывающими рекомендуемую кратность применения и соответствующие фармакокинетические данные);

превентивные меры во избежание развития некоторых нежелательных реакций (например, применение противорвотных препаратов) со ссылкой на раздел 4.4 ОХЛП;

связь приема препарата с приемом жидкости и пищи вместе со ссылкой на раздел 4.5 ОХЛП, если имеет место взаимодействие, например, с алкоголем, грейпфрутом или молоком;

рекомендации по повторному применению вместе с информацией о необходимых интервалах между курсами лечения, если применимо;

взаимодействия, требующие специальной коррекции дозы, со ссылками на другие применимые разделы ОХЛП (например, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2); и

при необходимости – рекомендации о недопустимости досрочного прекращения терапии при возникновении несерьезной(ых) нежелательной(ых) реакции(й), являющейся(ихся) частой(ыми), но преходящей (ими) или устраняемой(ыми) с помощью подбора дозы.

Для конкретного препарата, если данная информация является значимой, следует указать: *«Активность лекарственного препарата [Торговое наименование лекарственного препарата] выражается в [указать наименование] единицах. Эти единицы не взаимозаменяемы с*

единицами, используемыми для выражения активности других препаратов с [наименование действующего вещества]».

4.2.2. Особые группы пациентов

Приводят сведения о коррекции дозы или иные сведения, касающиеся режима дозирования у особых групп пациентов в специально выделенных подразделах, располагая их по степени важности, например, в отношении:

лиц пожилого возраста; четко указывают на необходимость коррекции дозы у любых подгрупп лиц пожилого возраста со ссылками на другие разделы ОХЛП, содержащие указанные сведения, например, 4.4, 4.5, 4.8 или 5.2;

пациентов с почечной недостаточностью; рекомендации по дозированию должны как можно более точно соотноситься с диапазонами значений биохимических маркеров почечной недостаточности, использованными в клинических исследованиях, и результатами этих исследований;

пациентов с печеночной недостаточностью в соответствии с данными о пациентах, включенных в исследования, например, «алкогольный цирроз» и определениями, использованными в этих исследованиях, например, балл (класс) по шкале Чайлд-Пью;

пациентов с определенным генотипом со ссылками на другие разделы ОХЛП, содержащие более подробные сведения, если применимо;

прочих значимых особых групп пациентов (например, пациенты с другим сопутствующим заболеванием или пациенты с избыточной массой тела).

В некоторых случаях приводят рекомендации по коррекции дозы, например, на основании наблюдений за клиническими симптомами и признаками и (или) лабораторных данных, включая концентрацию лекарственного препарата в крови, со ссылками на другие разделы ОХЛП, если применимо.

4.2.3. Дети

Во всех случаях должен быть предусмотрен отдельный подраздел ОХЛП «Дети»; приводимые сведения должны охватывать все подгруппы детей; следует сообразно обстоятельствам использовать комбинацию потенциальных ситуаций, описанных ниже.

Если препарат показан детям, рекомендации по режиму дозирования следует дать для каждой значимой подгруппы. Возрастные рамки должны отражать оценку пользы и рисков, проведенную для каждой подгруппы.

Если режим дозирования у взрослых и детей совпадает, достаточно просто указать на это; повторять режим дозирования не требуется.

Необходимо указать рекомендуемые дозы (например, в мг, мг/кг, мг/м²) для интервала дозирования для возрастных подгрупп, которым показан препарат. Различные подгруппы могут требовать различных сведений о дозировании. При необходимости следует привести рекомендации относительно недоношенных новорожденных, с указанием более подходящего возраста, например, гестационный или постменструальный.

В зависимости от подгруппы, клинических данных и доступных лекарственных форм доза выражается, исходя из массы или площади поверхности тела, например, *«детям в возрасте 2-4 лет по 1 мг/кг массы тела 2 раза в день»*.

Если применимо, сведения о времени приема препарата должны учитывать распорядок дня ребенка, например, школа или сон.

Если препарат показан детям и невозможно разработать подходящую детскую лекарственную форму, в раздел 6.6 ОХЛП со ссылкой на раздел 4.2 ОХЛП необходимо включить подробные инструкции по способу получения препарата *ex tempore*.

Дозы и способ применения у различных подгрупп допускается представлять в табличном виде.

Если препарат не показан некоторым или всем возрастным группам детей, при невозможности дать рекомендации по режиму дозирования, имеющиеся сведения следует обобщить, используя следующие стандартные выражения (одно или комбинацию из нескольких – исходя из обстоятельств):

<[Безопасность и эффективность] X у детей в возрасте от x до y [месяцев, лет] [или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу] на данный момент не установлены>².

Необходимо добавить одно из следующих выражений:

<Данные отсутствуют> или

<Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе [4.8; 5.1; 5.2], однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования>.

<X не следует применять у детей в возрасте от x до y [месяцев, лет] [или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела,

² Здесь и далее в настоящих Требованиях и приложениях к ним при использовании шаблонов текста они выделены знаками < > и курсивом; позиции текста в шаблонах, которые следует указать путем выбора возможных вариантов указаны в квадратных скобках [], а позиции, которые представляют собой свободные варианты заполнения фрагментов по указанному свойству (параметру) приведены в фигурных скобках { }.

половой зрелости, полу] в связи с опасением(ями) относительно [безопасности, эффективности] [перечисляются опасения] подробно изложенными в разделах [указываются разделы, содержащие подробные сведения, например, 4.8 или 5.1]]>.

<По показанию(ям) [указать показание(я)] X у [детей, детей в возрасте от x до y [месяцев, лет], или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу] не применяется>.

<X противопоказан у детей в возрасте от x до y [месяцев, лет], или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу], [при показании [указать название показания] (ссылка на раздел 4.3)]>.

При наличии более подходящей(их) для применения дозировки(ок) и (или) лекарственных(ой) форм(ы) для некоторых или всех подгрупп детей (например, раствор для приема внутрь для детей), на это допускается указать в ОХЛП на представленную (менее подходящую) дозировку и (или) лекарственную форму.

Например: *<другие лекарственные формы и (или) дозировки могут лучше удовлетворять потребности данной группы>.*

4.2.4. Способ применения

Под отдельным подзаголовком (*<Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним>*) со ссылкой на раздел 6.6 (или 12) ОХЛП указывают все особые меры предосторожности при работе с препаратом или его применении (например, цитотоксических препаратов) медицинскими работниками (включая беременных медицинских работников), пациентом и ухаживающими лицами.

Указывают путь введения и приводят исчерпывающие инструкции по правильному введению и применению. Инструкции по приготовлению или восстановлению следует привести в разделе 6.6 ОХЛП «Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работе с ним» (или в разделе 12 ОХЛП, если применимо) и дать ссылку на данный раздел ОХЛП.

При наличии подтверждающих данных необходимо как можно более понятно представить сведения об альтернативном(ых) способе(ах), улучшающем(их) применение или приемлемость применения лекарственного препарата (например, возможность разламывания таблетки, разрезания таблетки или трансдермального пластыря, размельчения таблетки, вскрытия капсул, смешивания их содержимого с пищей, растворения в напитках с указанием на возможность применения части дозы), особенно при введении посредством зондов для искусственного вскармливания.

Необходимо объяснить все специальные рекомендации по применению, обусловленные лекарственной формой, например:

<в связи с <неприятным вкусом> жевать таблетки, покрытые оболочкой, не следует>;

<не следует разламывать таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, поскольку она препятствует [рН-зависимому распаду, раздражению кишечника]>;

<не следует разламывать таблетку, покрытую оболочкой, поскольку оболочка предназначена для обеспечения пролонгированного высвобождения (см. 5.2)>.

Необходимо представить сведения о скорости введения парентеральных препаратов.

Целесообразно привести сведения о максимальной концентрации парентеральных препаратов, которую можно безопасно вводить детям (если применимо), особенно новорожденным, у которых достаточно часто имеются ограничения на введение жидкости (например, *<не более чем X мг/У мл раствора>*).

4.3. Противопоказания

В данном разделе ОХЛП указывают обстоятельства, при которых лекарственный препарат не должен применяться из соображений безопасности, т.е. противопоказания. К таким обстоятельствам относятся определенные клинические состояния, сопутствующие заболевания, демографические факторы (например, пол, возраст) или предрасположенность (например, метаболические и иммунологические факторы, определенный генотип и лекарственные реакции на препарат или класс препаратов в анамнезе). Эти обстоятельства необходимо указать недвусмысленно, исчерпывающе и четко.

Необходимо, исходя из фактических данных или строгих теоретических предпосылок, перечислить другие препараты или классы препаратов, которые не следует применять одновременно или последовательно. Если применимо, приводят ссылку на раздел 4.5 ОХЛП.

Популяции пациентов, не изученные в рамках программы клинических исследований, следует, в целом, описывать в разделе 4.4 ОХЛП, а не в данном разделе, за исключением случаев неблагоприятного прогноза в отношении безопасности (например, применение веществ с узким терапевтическим диапазоном, выводимых почками, у пациентов с

почечной недостаточностью). Однако, если какие-либо популяции пациентов исключались из исследования из соображений безопасности, их следует перечислить в данном разделе. Если применимо, приводят ссылку на раздел 4.4 ОХЛП.

Беременность и грудное вскармливание указывают в данном разделе, только если они являются противопоказаниями. При этом необходимо привести ссылку на раздел 4.6 ОХЛП и представить в нем более подробные сведения.

Сведения о гиперчувствительности к действующему веществу (группе схожих по химическому строению веществ, если применимо) и любому вспомогательному веществу, производственной примеси, а также противопоказание, обусловленное наличием определенных вспомогательных веществ, необходимо включить в данный раздел ОХЛП (см. приложение № 1 к настоящим Требованиям).

Для растительных лекарственных препаратов противопоказанием также является гиперчувствительность к другим растениям того же семейства и другим частям того же растения (если применимо).

Недостаточность данных сама по себе не должна являться противопоказанием. Если из соображений безопасности препарат должен быть противопоказан у особой популяции, например, у детей или подгруппы детей, это необходимо отразить в данном разделе ОХЛП и дать ссылку на раздел ОХЛП, в котором приводятся подробные сведения об этом. Противопоказание у детей следует указывать без подзаголовка.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При выборе порядка изложения особых указаний и мер предосторожности следует, прежде всего, исходить из важности приводимых сведений о безопасности.

Конкретное содержание данного раздела ОХЛП будет отличаться от препарата к препарату и от показания к показанию. Однако предполагается, что в этот раздел ОХЛП должны быть включены сведения, значимые для конкретного препарата.

Сведения об отдельном риске следует включать в данный раздел ОХЛП лишь том случае, если риск требует соблюдения мер предосторожности при применении или при необходимости предупреждения медицинского работника об этом риске. Группы пациентов, у которых применение лекарственного препарата противопоказано, следует перечислить только в разделе 4.3 ОХЛП, не дублируя в данном разделе.

Необходимо указать следующее:

а) условия, при которых применение лекарственного препарата может быть приемлемым, при выполнении специальных условий, в частности, необходимо описать специальные меры по минимизации рисков, требуемые как часть плана управления рисками в целях обеспечения безопасного и эффективного применения (*например, <Перед началом терапии и далее ежемесячно необходимо контролировать функцию печени>, <Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленного сообщения о любых симптомах депрессии и (или) суицидальных мыслях>, <Женщины с детородным потенциалом должны использовать контрацепцию>, и т.п.*);

б) особые группы пациентов, подверженные повышенному риску, или являющиеся единственными группами, подверженными риску развития нежелательных реакций на препарат или класс препаратов (как правило, серьезные или частые), например, пожилые, дети, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью (включая степень

недостаточности, например, легкую, среднюю и тяжелую), пациенты, подвергаемые анестезии, и пациенты с сердечной недостаточностью (включая в данном случае классификацию, например, по классификации Нью-Йоркской академии по изучению заболеваний сердца (NYHA)). Приводят ссылку на раздел 4.8 ОХЛП с целью дифференциации эффектов с позиций частоты и тяжести определенной нежелательной реакции;

в) серьезные нежелательные реакции, о которых необходимо оповестить медицинских работников, ситуации, при которых они могут возникать и требуемые меры, например, неотложная реанимация;

г) при наличии конкретных рисков в начале (например, эффекты первой дозы) или при прекращении (например, «рикошет», реакции синдрома «отмены») применения лекарственного препарата, их необходимо привести в данном разделе вместе с необходимыми мерами для их предупреждения;

д) меры, которые можно принять для выявления пациентов, подверженных риску, и предотвращения или раннего выявления начала или усугубления опасных состояний. Если требуется оповещение о симптомах и признаках, являющихся предвестниками серьезной нежелательной реакции, их необходимо описать;

е) в случае необходимости проведения какого-либо специфического клинического или лабораторного мониторинга, рекомендации относительно такого мониторинга должны содержать причину, время и способ его осуществления в рамках клинической практики. Если при таких обстоятельствах или состояниях требуется снижение дозы или иной режим дозирования, сведения об этом следует включить в раздел 4.2 ОХЛП и привести ссылку на данный раздел;

ж) какие-либо указания, необходимые в отношении вспомогательных веществ и остаточных производственных примесей;

з) сведения о содержании этанола в лекарственных препаратах, содержащих алкоголь, приводят в соответствии с приложением № 1 к настоящим Требованиям;

и) указания о трансмиссивных агентах в ОХЛП и ЛВ лекарственных препаратов, полученных из плазмы;

к) субъекты и пациенты с определенным генотипом или фенотипом могут либо не отвечать на лечение, либо быть подвержены риску чрезмерного фармакодинамического эффекта или нежелательной реакции, что может быть обусловлено аллелями нефункционирующих ферментов, альтернативными метаболическими путями (опосредуемыми определенными аллелями) или дефицитом транспортеров. Подобные ситуации, если о них известно, необходимо четко описать;

л) указывают все риски, обусловленные неправильным путем введения (например, риск некроза при внесосудистом введении внутривенного препарата или неврологических последствий при внутривенном введении вместо внутримышечного), с рекомендациями по возможности их устранения.

В исключительных случаях, особо важные сведения по безопасности, допускается выделить полужирным шрифтом, заключив их в рамку.

Все нежелательные реакции, указанные в данном разделе, или обусловленные состояниями, упомянутыми в данном разделе, следует также включить в раздел 4.8 ОХЛП.

Если применимо, указывают на возможность искажения результатов лабораторных тестов, например, при проведении пробы Кумбса на фоне

применения бета-лактамов. Их необходимо четко описать, используя подзаголовки, например, «*Искажение серологических тестов*».

Описание особых указаний и мер предосторожности в отношении беременности и кормления грудью, влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами и прочие аспекты взаимодействий, в целом, следует приводить в разделах 4.6, 4.7 и 4.5 ОХЛП соответственно. Однако в случаях особой клинической значимости определенные меры предосторожности целесообразнее описать в данном разделе, например, меры контрацепции или при нежелательности сопутствующего применения другого препарата с приведением ссылки на разделы 4.5, 4.6 или 4.7 ОХЛП.

4.4.1. Дети

Если препарат показан одной или более возрастным группам детей и имеются особые указания и меры предосторожности по применению, являющиеся специфичными для детей или какой-либо возрастной группы детей, их необходимо привести под данным подзаголовком. Следует описать все необходимые особые указания и меры предосторожности относительно долгосрочной безопасности (например, для роста, неврологического, поведенческого развития и полового созревания) и специальный мониторинг (например, роста) детей. При необходимости долгосрочных данных по безопасности, но их отсутствии, об этом указывают в данном разделе. При наличии потенциального существенного или длительного влияния на повседневную активность детей, такую как способность к обучению или физическую активность, или при влиянии на аппетит или сон приводят соответствующие указания.

Перечисляют меры, специфичные для детей, которым показан препарат (например, как часть плана управления рисками).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В данном разделе необходимо представить сведения о потенциально клинически значимых взаимодействиях, основанных на фармакодинамических свойствах и результатах фармакокинетических исследований *in vivo* лекарственного препарата с отдельным акцентом на взаимодействия, которые приводят к изменению рекомендаций по применению данного лекарственного препарата. К ним относятся результаты взаимодействия *in vivo*, необходимые для экстраполяции эффекта на маркерное («контрольное») вещество на другие лекарственные препараты, обладающие одинаковым с маркером фармакокинетическим свойством.

Сначала следует описать взаимодействия, влияющие на применение данного лекарственного препарата, затем указать взаимодействия, приводящие к клинически значимым изменениям применения других лекарственных препаратов.

В данном разделе необходимо описать взаимодействия, упомянутые в других разделах ОХЛП и в которых содержатся ссылки на данный раздел.

Сначала приводят сведения о противопоказанных комбинациях, затем о комбинациях, одновременное применение которых не рекомендуется, затем – все остальные.

По каждому клинически значимому взаимодействию следует представить следующие сведения:

а) Рекомендации, которые могут заключаться в:

противопоказании одновременного применения (со ссылкой на раздел 4.3 ОХЛП),

нежелательности одновременного применения (со ссылкой на раздел 4.4 ОХЛП) и

мерах предосторожности, включая коррекцию дозы (со ссылкой на раздел 4.2 или 4.4 ОХЛП – исходя из обстоятельств) с перечислением конкретных обстоятельств, требующих такой коррекции.

б) Любые клинические проявления и влияние на плазменную концентрацию и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) исходных соединений и активных метаболитов и (или) лабораторные параметры.

в) Механизм взаимодействия, если известен. Например, взаимодействие вследствие ингибирования или индукции цитохрома P450 следует представить в данном разделе со ссылкой на раздел 5.2 ОХЛП, в котором следует обобщить *in vitro* результаты ингибирующего или индуцирующего потенциала.

Необходимо описать взаимодействия, не изученные *in vivo*, но прогнозируемые на основании исследований *in vitro* или на основании других ситуаций и исследований, если они приводят к изменению применения лекарственного препарата со ссылкой на раздел 4.2 или 4.4 ОХЛП.

В данном разделе необходимо указать продолжительность взаимодействия после отмены лекарственного препарата с клинически значимым взаимодействием (например, ингибитора или индуктора ферментов). Как следствие может потребоваться коррекция режима дозирования. Следует также указать на необходимость отмывочного периода при последовательном применении лекарственного препарата.

Необходимо также представить сведения о прочих значимых взаимодействиях, например, с растительными лекарственными

препаратами, пищей, алкоголем, курением и фармакологически активными веществами, не используемыми в медицинских целях. Необходимо описать фармакодинамические эффекты, которые могут привести к клинически значимому потенцированию или неблагоприятному аддитивному эффекту.

Результаты, полученные *in vivo*, свидетельствующие об отсутствии взаимодействия, следует приводить только при их значимости для медицинского работника, назначающего лекарственный препарат (например, в клинической области, в которой ранее обнаруживались потенциально опасные взаимодействия, например, как в случае с антиретровирусными препаратами).

Если исследования взаимодействия не проводились, на это необходимо четко указать.

4.5.1. Дополнительные сведения об особых группах

Если выявлены группы пациентов, на которых влияние взаимодействия более выражено, или ожидается большая степень взаимодействия, например, пациенты со сниженной функцией почек (если одним из путей экскреции является почечный), дети, пожилые и т.д., эти сведения следует представить в данном подразделе.

Необходимо описать взаимодействия с другими лекарственными препаратами, обусловленные полиморфизмом метаболизирующих ферментов или определенных генотипов, если таковые имеются.

4.5.1.1. Дети

При наличии показания к применению для определенной возрастной группы детей в данном разделе следует представить сведения, специфичные для нее.

Результирующая экспозиция и клинические последствия фармакокинетического взаимодействия у взрослых и детей, а также у детей различных возрастных групп могут различаться. Вследствие чего:

а) необходимо описать все установленные рекомендации по лечению, связанные с одновременным применением в подгруппе(ах) детей (например, коррекция дозы, дополнительный мониторинг маркера клинических эффектов и (или) нежелательных реакций, мониторинг концентрации препарата);

б) если исследования взаимодействия проведены у взрослых, необходимо включить указание *<Исследования взаимодействия проведены только у взрослых>*;

в) необходимо указать, что степень взаимодействия у детей аналогична таковой у взрослых, если это имеет место;

г) если подобные данные отсутствуют, на это также следует указать.

Те же правила применяются к фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям.

Если взаимодействие с пищей влечет за собой рекомендации по одновременному применению с пищей или определенными продуктами питания, необходимо указать, применимо ли это к детям (особенно новорожденным и младенцам), рацион которых отличается (100 % молочная диета у новорожденных).

Раздел 4.5, в целом, следует представить в наиболее простом виде, осветив взаимодействия, влекущие практические рекомендации по применению лекарственного препарата. При наличии большого количества различных взаимодействий, как, например, в случае с противовирусными препаратами, допускается использовать табличный формат представления.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

4.6.1. Общие принципы

Заявитель регистрации и держатель регистрационного удостоверения должен по возможности представить основания для рекомендаций по применению препарата у беременных, женщин в период грудного вскармливания и женщин с детородным потенциалом. Эти сведения необходимы медицинским работникам для доведения их до пациентов.

Проводя совокупную оценку, необходимо использовать все доступные данные, включая результаты клинических исследований и пострегистрационного наблюдения, фармакологическую активность, результаты доклинических исследований и знания о соединениях того же класса.

По мере накопления опыта о беременных женщинах, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, который перекрывает доклинические данные у животных, следует по возможности обновить рекомендации по применению лекарственного препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Если указанные состояния являются противопоказанием, их необходимо включить в раздел 4.3 ОХЛП.

Необходимо представить следующие сведения:

4.6.2. Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Приводят рекомендации по применению лекарственного препарата у женщин с детородным потенциалом, включая необходимость проведения теста на беременность и контрацепции. Если пациенткам или половым партнерам пациентов в ходе терапии или в определенный

промежуток времени до начала или после завершения лечения требуется эффективная контрацепция, основания принятия этой меры следует включить в данный раздел. Если рекомендуется контрацепция, но имеется взаимодействие с пероральными или другими контрацептивами, необходимо также дать ссылку на раздел 4.5 (и, возможно, 4.4) ОХЛП.

4.6.3. Беременность

Сначала, как правило, приводят клинические и доклинические данные, затем – рекомендации.

В отношении доклинических данных: в данный раздел следует включить лишь выводы исследований репродуктивной токсичности. Более подробные сведения следует представить в разделе 5.3 ОХЛП.

В отношении клинических данных:

в раздел следует включить исчерпывающие сведения о значимых нежелательных явлениях, возникших у эмбриона, плода, новорожденных, беременных женщин (если применимо). По возможности следует обозначить частоту возникновения подобных явлений (например, частоту возникновения врожденных аномалий) согласно критериям ВОЗ;

если нежелательные явления при беременности не возникали, в разделе необходимо описать объем опыта медицинского применения.

В отношении рекомендаций:

а) приводят рекомендации по применению лекарственного препарата в различные периоды гестации, включая причину(ы) таких рекомендаций.

б) при применении лекарственного препарата во время беременности в соответствующих случаях приводят рекомендации по ведению беременности, включая необходимый специальный

мониторинг, к примеру, ультразвуковое исследование плода, определенное биологическое или клиническое обследование плода или новорожденного.

В соответствии с обстоятельствами, можно включить ссылки в разделы 4.3, 4.4 и 4.8 ОХЛП.

Примеры формулировок, приводимых в данном разделе, содержатся в приложении № 16 к настоящим Требованиям.

4.6.4. Лактация

При наличии приводят клинические данные (младенцы, находившиеся на грудном вскармливании, подвергшиеся воздействию лекарственного препарата) в виде заключений кинетических исследований (плазменная концентрация у детей, находившихся на грудном вскармливании, проникновение действующего вещества и (или) его метаболита(ов) в грудное молоко). При наличии, представляют сведения о нежелательных реакциях у детей, находящихся на грудном вскармливании, возможно указание перекрестной ссылки на раздел «Нежелательные реакции».

Заключение доклинических исследований о проникновении действующего вещества и (или) его метаболита(ов) в молоко представляют лишь при отсутствии данных у человека.

Приводят причины и рекомендации по прекращению или продолжению грудного вскармливания и (или) прекращению или продолжению терапии с учетом предпочтительности прекращения терапии или грудного вскармливания.

Примеры формулировок, приводимых в данном разделе, содержатся в приложении № 16 к настоящим Требованиям.

4.6.5. Фертильность

В раздел 4.6 ОХЛП необходимо включить основные сведения о возможных нежелательных эффектах лекарственного препарата для мужской и женской фертильности:

- а) клинические данные, при наличии;
- б) соответствующие заключения доклинических токсикологических исследований, при наличии. Более подробные сведения следует включить в раздел 5.3 ОХЛП;
- в) рекомендации по применению лекарственного препарата при планировании беременности и потенциальном влиянии терапии на фертильность.

Если применимо, в раздел 4.3 ОХЛП можно включить ссылки на другие разделы ОХЛП.

Если данные по фертильности отсутствуют, на это следует четко указать.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На основании фармакодинамического и фармакокинетического профиля, выявленных нежелательных реакций и (или) специальных исследований в соответствующей популяции, направленных на установление влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и безопасность дорожного движения и работу с механизмами, следует указать, что лекарственный препарат:

- а) не оказывает или оказывает незначительное влияние;
- б) оказывает слабое влияние;

- в) оказывает умеренное влияние;
- г) оказывает выраженное влияние на эти способности.

Необходимо рассмотреть другие важные аспекты влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами, если имеются сведения о таковых, например, продолжительность нарушающего влияния и развитие толерантности или нежелательных реакций при длительном применении лекарственного препарата.

При ситуациях, описанных в подразделах данного раздела «в» и «г» следует представить особые указания и (или) меры предосторожности при применении (а также в разделе 4.4 ОХЛП в случае ситуации «г»).

4.8. Нежелательные реакции

В данный раздел следует включить все нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности и по результатам спонтанных сообщений, в отношении которых, после проведения тщательной оценки, причинная связь между лекарственным препаратом и нежелательным явлением, имеет обоснованную вероятность и которая подтверждается, к примеру, их сравнительной частотой возникновения в клинических исследованиях или результатами эпидемиологических исследований и (или) оценкой причины развития на основании сообщений по отдельным случаям. Нежелательные явления, не имеющие, по меньшей мере, подозреваемую причинную связь, перечислять в ОХЛП не следует.

Содержание данного раздела следует обосновать в клиническом обзоре регистрационного досье, основываясь на оценке наиболее убедительных данных всех выявленных нежелательных явлений и всех фактов, значимых для оценки причинно-следственной связи, тяжести и

частоты. Данный раздел следует регулярно пересматривать и, при необходимости, обновлять с целью надлежащего информирования медицинских работников в отношении профиля безопасности препарата. Кроме того, весь раздел может быть пересмотрен при подтверждении регистрации (перерегистрации), когда профиль безопасности большинства препаратов, скорее всего, будет хорошо изучен, и далее при подаче каждого периодического отчета по безопасности (ПООБ).

Информацию следует излагать кратко, используя специальную терминологию, она не должна содержать такие сведения, как указание на отсутствие определенных нежелательных реакций, данные о сравнительной частоте, за исключением приведенных ниже, и такие указания на общую хорошую переносимость лекарственного препарата, как «хорошо переносится», «нежелательные реакции, как правило, редки» и т.д. Указания на отсутствие подтверждения причинной связи включать не допускается.

В целях представления четкой и понятной информации, раздел 4.8 ОХЛП следует структурировать согласно нижеприведенным рекомендациям:

- а) резюме профиля безопасности;
- б) табличное резюме нежелательных реакций;
- в) описание отдельных нежелательных реакций;
- г) <Дети>;
- д) <прочие особые популяции>;

4.8.1. *Резюме профиля безопасности*

Резюме профиля безопасности должно содержать сведения о наиболее серьезных и (или) часто возникающих нежелательных реакциях.

При наличии данных приводят сроки возникновения нежелательных реакций. Например, в целях предотвращения раннего прекращения терапии может потребоваться описание несерьезных нежелательных реакций, часто возникающих в начале терапии, но которые могут разрешиться по мере продолжения лечения, или описание нежелательной реакции, характерной для длительного применения. Частоту приводимых нежелательных реакций следует указать как можно более точно. Резюме профиля безопасности должно соотноситься с важными выявленными рисками, описанными в спецификации по безопасности плана управления рисками. Сведения не должны противоречить таблице нежелательных реакций (см. раздел «б»). Если в разделе 4.4 ОХЛП приведены значимые меры по минимизации рисков, следует привести ссылку на данный раздел.

Ниже представлен пример возможного указания:

<В начале лечения может возникать эпигастральная боль, тошнота, диарея, головная боль или головокружение; эти реакции, как правило, проходят в течение нескольких дней, даже при продолжении терапии. К наиболее часто возникавшим нежелательным реакциям при лечении относятся головокружение и головная боль, каждая из которых возникала приблизительно у 6 % пациентов. Редко может возникать острая печеночная недостаточность и агранулоцитоз (реже, чем 1 случай на 1000 пациентов)>

4.8.2. Таблица с перечнем нежелательных реакций

Перечень всех нежелательных реакций с соответствующей им категорией частоты следует занести в одну таблицу (или структурированный список). В некоторых случаях в отношении частых и очень частых реакций и при необходимости более ясной подачи информации, в таблице допустимо привести конкретные значения частоты.

При выраженном различии профилей нежелательных реакций в зависимости от применения препарата, например, в случае применения препарата по разным показаниям (например, в онкологии и по не онкологическому показанию) или при различных режимах дозирования в исключительных случаях допустимы отдельные таблицы.

Перед таблицей необходимо представить сведения об источнике базы данных (например, из клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности или по результатам спонтанных сообщений).

Таблицу следует составлять в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA, представленной в приложении № 4 к настоящим Требованиям, либо руководствуясь классами МКБ-10 (в применимой части). Последовательность представления системно-органных классов (далее – СОК) должна соответствовать порядку, приведенному в приложении № 4 к настоящим Требованиям. Описания нежелательных реакций должны основываться на наиболее подходящем термине MedDRA, либо МКБ-10 (в применимой части). Он, как правило, соответствует уровню предпочтительного термина (ПТ), однако в некоторых случаях целесообразно указать термин низшего уровня или, в исключительных случаях, групповые термины, такие как термины высшего уровня. По общему правилу все нежелательные

реакции следует отнести к наиболее подходящему СОК, соответствующей органу-мишени. Например, ПТ *«Нарушение функциональных проб печени»* следует отнести к СОК *«Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей»*, а не к СОК *«Лабораторные и инструментальные данные»*.

Нежелательные реакции внутри каждого СОК следует расположить в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты). Наименования, используемые для каждой категории частоты, должны соответствовать стандартным терминам, принятым в каждом официальном языке, в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

В исключительных случаях, если на основании имеющихся данных частоту определить невозможно, допускается использовать дополнительную категорию частоты – *«частота неизвестна»*. Если используется выражение *«Частота неизвестна»*, в перечень объяснения категорий частоты следует добавить следующий текст *«частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)»*. Не следует использовать выражения из отдельных сообщений (единичных случаев).

Если в разделе «в)» о нежелательной реакции приводятся дополнительные сведения, такую реакцию необходимо выделить, например, с помощью звездочки, а в сноске указать *«см. раздел в)»*.

Рекомендации по оценке частоты нежелательной реакции приводятся в подпункте 4.8.6. данного раздела настоящих Требований.

4.8.3. Описание отдельных нежелательных реакций

В данный подраздел следует включить сведения, характеризующие особую нежелательную реакцию, которые могут быть полезны для предотвращения, оценки или купирования возникшей нежелательной реакции в клинической практике.

Указывают сведения, характеризующие отдельные серьезные и (или) часто возникающие нежелательные реакции, или те из них, в отношении которых поступали сообщения об их особом течении. Следует представить сведения о частоте, при необходимости с описанием обратимости, времени начала, тяжести, продолжительности, механизма развития (если он клинически значим), зависимости от дозы, продолжительности воздействия лекарственного препарата и факторов риска. Меры, направленные на недопущение развития или принимаемые при развитии определенных нежелательных реакций, следует описывать в разделе 4.4 ОХЛП и дать ссылку на данный раздел.

Сведения о возникновении реакций синдрома «отмены» допускается представить в данном подразделе вместе со ссылкой на раздел 4.2 ОХЛП (при необходимости постепенного снижения дозы или рекомендации по отмене лекарственного препарата).

Следует описать все различия в профиле нежелательных реакций между различными лекарственными формами.

Следует также включить сведения о комбинированных препаратах, характеризующие, какие нежелательные реакции обусловлены той или иной фармацевтической комбинацией действующих веществ (при их наличии).

Все нежелательные реакции, напрямую обусловленные взаимодействием, следует представить в данном подразделе со ссылкой на раздел 4.5 ОХЛП.

Необходимо также представить сведения о нежелательных реакциях с очень низкой частотой или с запоздалой манифестацией симптомов, сведения о связи которых с препаратом могут отсутствовать, но которые характерны для того же терапевтического, химического или фармакологического класса лекарственных препаратов. Необходимо указать, что это характеристика класса.

Необходимо описать все нежелательные реакции, обусловленные вспомогательными веществами и производственными примесями.

4.8.4. <Дети>

Необходимо во всех случаях предусматривать подраздел по детям (если только он не является незначимым).

Необходимо описать объем и возрастные характеристики базы данных по безопасности у детей (например, из клинических исследований или данных фармаконадзора). Необходимо указать на неопределенность имеющихся данных вследствие их ограниченности.

Если выявленный профиль безопасности у детей и взрослых совпадает, можно указать следующее: *<Частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей и взрослых [одинаковы, ожидается, что будут одинаковы]>*. Аналогично, надлежит указать, имеются ли различия в профилях безопасности в различных подгруппах детей.

Все клинически значимые различия (т.е. по характеру, частоте, серьезности и обратимости нежелательных реакций) в профиле безопасности у взрослых и детей, а также между различными возрастными группами последних необходимо описать и представить по каждой возрастной группе. При необходимости специального мониторинга следует дать ссылку на раздел 4.4 ОХЛП. Для клинически значимых различий можно представить отдельный табличный перечень

таких нежелательных реакций по частоте по соответствующим возрастным группам, сообразно обстоятельствам. Если некоторые нежелательные реакции у детей являются частыми ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) или очень частыми ($\geq 1/10$), в скобках необходимо указать частоту. При наличии больших различий в профиле безопасности по сравнению со взрослыми, с целью удобочитаемости информации допускается привести резюме профиля безопасности у детей. Необходимо также обобщить имеющиеся сведения из всех достоверных научных источников о долгосрочной безопасности у детей (например, в отношении роста, умственного развития и полового созревания) со ссылкой на раздел 5.1 ОХЛП, если применимо. Необходимо оговорить все факторы риска, такие как продолжительность терапии или период наступления риска.

Симптомы синдрома «отмены» у новорожденных (если значимо) следует перечислить в отдельном абзаце со ссылкой на раздел 4.6 ОХЛП.

4.8.5. <Прочие особые популяции>

Данный раздел может содержать сведения о каких-либо клинически значимых различиях (например, по характеру, частоте, серьезности и необратимости нежелательных реакций, а также необходимости мониторинга), выявленных в других особых группах, таких как пожилые, пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с печеночной недостаточностью, пациенты с другими заболеваниями или с определенным генотипом. При необходимости допускается привести ссылки на другие разделы ОХЛП, например, 4.3, 4.4 или 4.5.

Причиной нежелательных реакций может быть также генетически обусловленный метаболизм препарата. У субъектов и пациентов с дефицитом определенного фермента частота и тяжесть нежелательных

реакций может быть другой. На это необходимо указать и, если значимо, соотнести с данными клинических исследований.

4.8.6. Дополнительные рекомендации по оценке частоты возникновения нежелательных реакций

Оценка частоты нежелательной реакции зависит от источника данных (например, клиническое исследование, пострегистрационное исследование безопасности или спонтанное сообщение), качества сбора данных и оценки причинно-следственной связи. Если выбор категории частоты основывается на разных источниках, следует выбрать категорию, отражающую наибольшую частоту возникновения, если только не использовался более специфичный метод, в связи с чем полученная оценка обладает явно более высокой валидностью, например, объединенный анализ подходящих исследований.

Источником данных должна служить популяция, подвергшаяся воздействию лекарственного препарата в дозах и с продолжительностью лечения, рекомендованных ОХЛП.

Реакции, которые в сообщениях обозначались различными терминами, но представляющие собой одно и то же явление (например, вялость, сонливость, дремота), следует, как правило, объединить в одну нежелательную реакцию, чтобы избежать эффекта «размывания» истинного смысла явления. Аналогично, реакции, представляющие собой синдромо-комплекс, следует, как правило, группировать под соответствующим заголовком, чтобы избежать «размывания» его смысла вследствие многообразия составляющих его симптомов.

4.8.7. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях

В целях повышения точности при установлении частоты нежелательных реакций необходимо объединить данные по безопасности нескольких исследований без привнесения систематических ошибок (например, существенные различия между характеристиками популяций или экспозиции).

Частоту нежелательных реакций следует определять, объединив плацебо-контролируемые исследования (при наличии таких данных), при этом базы данных должны быть достаточно объемны, чтобы быть информативными. При отсутствии этих данных или недостаточной их информативности, для оценки частоты можно воспользоваться базами данных активно-контролируемых или, возможно, не сравнительных или дополнительных (add-on) исследований.

Частота должна отражать общую частоту возникновения (а не разницу или относительные риски по отношению к плацебо или другому контролю).

Если частая, очень частая или серьезная нежелательная реакция (например, суицид) также возникает в группе плацебо со значимой частотой, допускается указать обе частоты возникновения, чтобы лучше охарактеризовать риск (например, в подразделе «в»).

4.8.8. Нежелательные реакции, выявленные в исследованиях по безопасности

Выбор категории частоты, которая будет присвоена каждой нежелательной реакции, основывается на точечной оценке общей частоты возникновения, рассчитанной по результатам исследования, спланированного таким образом, чтобы отдельные нежелательные явления, возникающие у пациентов в заданный период наблюдения, могли быть выявлены и отнесены к применению лекарственного препарата. В этой

ситуации, можно рассчитать точечную оценку общей частоты возникновения, используя стандартные статистические методы. Если исходная информация выражена в виде плотности частоты возникновения (знаменатель выражен в единицах «человек–время», например, «пациенто-лет», «пациенто-дней»), для выбора категории частоты необходимо провести надлежащее преобразование в отношение (пропорцию) частоты возникновения. В норме для определения категории частоты следует использовать отношения частоты возникновения наиболее репрезентативного периода воздействия лекарственного препарата (например, 1 неделя, 3 месяца, 1 год). Однако это невозможно, если вредность применения лекарственного препарата увеличивается со временем; в этом случае нежелательную реакцию и характер частоты ее возникновения, если они клинически значимы, следует должным образом описать в разделе «в».

Категория частоты, присваиваемая каждой нежелательной реакции должна основываться на разнице с контролем. Однако, если данные получены из исследования с участием группы, не подвергшейся воздействию лекарственного препарата, а разница в частоте возникновения, отнесенная к применению лекарственного препарата, меньше исходной или фоновой частоты возникновения, при этом нежелательная реакция является важной, допускается указать фоновую частоту возникновения (например, в подразделе «в»).

4.8.9. Нежелательные реакции по результатам спонтанных сообщений

Число спонтанных сообщений указывать не следует, поскольку эти данные могут быстро устаревать. Частоту, основанную на количестве сообщений, извлеченных из системы сбора спонтанных сообщений, для

определения категории частоты использовать не следует. Если с помощью спонтанных сообщений выявлена неожиданная нежелательная реакция, в целях определения категории частоты необходимо проанализировать каждое надлежащим образом спланированное исследование, в котором могла быть выявлена данная реакция. Если нежелательная реакция в клинических исследованиях никогда не возникала, тогда верхняя граница 95 % интервала не превышает $3/X$, где X – общий размер выборки во всех значимых клинических исследованиях (например, с длительным периодом последующего наблюдения, достаточным для обнаружения этой нежелательной реакции). Например, если определенная нежелательная реакция у 3600 субъектов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях, не выявлялась, то верхняя граница 95 % доверительного интервала для точечной оценки $\leq 1/1200$, что соответствует категории «редко» – при принятии худшего значения точечной оценки. Основания выбора категории частоты такой реакции можно привести в подразделе «в».

4.9. Передозировка

В данном разделе следует описать острые симптомы и признаки, а также потенциальные последствия применения различных доз лекарственного препарата, основываясь на имеющихся сведениях, включая случайный прием, ошибки и суицидальные попытки пациентов.

Необходимо, приняв во внимание все значимые данные, описать тактику устранения симптомов передозировки у человека, например, мониторинг или применение специфических агонистов/антагонистов, антидотов и методов, повышающих элиминацию лекарственного препарата, таких как диализ. Однако не следует приводить рекомендации по дозированию других лекарственных препаратов (например, антидотов),

поскольку могут возникать противоречия с ОХЛП этих лекарственных препаратов. Необходимо описать превентивные меры, основанные на генетических факторах, если применимо.

4.9.1. Дополнительные сведения об особых группах пациентов

Приводят сведения об особых группах пациентов, таких как пожилые, пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с печеночной недостаточностью, прочие сопутствующие заболевания и т.д.

4.9.2. Дети

Если имеются особые указания в отношении детей, их необходимо представить в данном подразделе.

Необходимо отдельно упомянуть те лекарственные препараты (дозировки), прием детьми которых лишь в одной единице дозирования может привести к летальному исходу.

5. Фармакологические свойства.

В разделах 5.1-5.3 ОХЛП, следует приводить сведения, значимые для врача, назначающего лекарственный препарат, и других медицинских работников, принимая во внимание утвержденное(ые) показание(я) к применению и потенциальные нежелательные реакции. Сведения должны быть краткими и точными.

По мере появления новых сведений, особенно в отношении детей, эти разделы подлежат регулярному обновлению.

5.1. Фармакодинамические свойства.

Необходимо указать:

а) код АТХ и фармакотерапевтическую группу с использованием терапевтической подгруппы (2-й уровень АТХ классификации ВОЗ) вместе

с 3-м (фармакологическая подгруппа) или 4-м (химическая подгруппа) уровнем.

Если код АТХ пока не присвоен, необходимо указать «пока не присвоен».

Если лекарственный препарат зарегистрирован в качестве биоаналога (биоподобного препарата), необходимо включить следующие сведения:

<[Указать (торговое) наименование] является биоаналогом (биоподобным препаратом)>;

- б) механизм действия (если известен);
- в) фармакодинамические эффекты;
- г) клиническая эффективность и безопасность.

Целесообразно представить ограниченные сведения, значимые для врача, назначающего лекарственный препарат, такие как основные результаты (статистически достоверные и клинически значимые) по заранее выбранным конечным точкам или клиническим исходам в основных исследованиях, отражая основные характеристики группы пациентов. Подобные данные о клинических исследованиях должны быть краткими, четкими, значимыми и взвешенными и должны обобщать результаты основных исследований, обосновывающих показание к применению. Величину эффектов следует описывать с помощью абсолютных значений (относительные риски или отношение шансов без абсолютных значений представлять не следует).

В исключительных случаях, при представлении клинически значимых сведений по результатам анализа подгрупп или ретроспективного анализа, это необходимо указать на основе сбалансированного подхода, чтобы отразить ограниченную достоверность как положительных, так и отрицательных вторичных наблюдений.

Допускается представить значимые фармакогенетические сведения, полученные по результатам клинических исследований. Они должны включать все данные, свидетельствующие о различиях в пользе или рисках в зависимости от определенного генотипа или фенотипа.

5.1.1. Дети

Необходимо представить результаты всех фармакодинамических (клинически значимых) исследований и исследований эффективности, проведенных у детей.

По мере появления новых сведений, информация подлежит обновлению. Результаты следует представлять по возрастам или значимым подгруппам.

При наличии данных, но отсутствии утвержденных показаний к применению у детей, их всегда следует представлять со ссылками на раздел 4.2 ОХЛП и, если требуется, на раздел 4.3 ОХЛП.

При представлении результатов исследований, особое внимание следует уделять включению значимых данных по безопасности. Результаты поисковых исследований должны содержать основные конечные точки с основными характеристиками исследованной популяции и исследованными дозами.

Когда доступны сведения и результаты подтверждающих исследований, они должны, как правило, перекрывать и заместить таковые поисковых исследований. Необходимо представить цели, продолжительность, изученные дозы (а также использованный состав, если он отличается от находящегося в обороте), основные характеристики исследованной популяции пациентов (включая возраст и число пациентов), а также основные характеристики заранее выбранных конечных точек,

независимо от их положительной или отрицательной направленности. Если данные представляются сомнительными, на это необходимо указать.

Необходимо также представить цель и основные результаты и вывод каждого клинического исследования безопасности.

Если уполномоченные органы государств – членов Союза освободили лекарственный препарат от необходимости клинических исследований в педиатрической популяции или отложили их, необходимо указать следующее:

а) в отношении освобождения от необходимости клинических исследований во всех подгруппах:

<[Наименование уполномоченного(ых) органа(ов) государств – членов Союза] освободило(и) от обязанности представлять результаты исследований [наименование лекарственного препарата] во всех подгруппах детей при [состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению]. См. раздел 4.2 по применению у детей>;

б) В отношении отложенных обязательств, распространяющихся, по меньшей мере, на одну подгруппу:

<Уполномоченные органы государств – членов Союза отложили обязательство представлять результаты исследований [наименование лекарственного препарата] в одной или более подгруппах детей при [состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению]. См. раздел 4.2 по применению у детей>;

в) в отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных по процедуре «регистрация на условиях» необходимо указать следующее утверждение:

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «регистрация на условиях» и по нему ожидается представление дополнительных данных. [Наименование уполномоченного органа референтного государства] будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости>.

или

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам» в связи с [редким заболеванием, научными соображениями, этическими соображениями] все необходимые сведения о данном лекарственном препарате получить невозможно. [Наименование уполномоченного органа государства – члена Союза] будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости>.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Описывают фармакокинетические свойства действующего(их) веществ(а), значимые для рекомендуемой(ых) дозы(доз) зарегистрированной дозировки и лекарственной формы. Если такие данные отсутствуют, в качестве альтернативы можно представить результаты, полученные в отношении других путей введения, других лекарственных форм или доз.

Необходимо представить средние значения основных фармакокинетических параметров и их вариабельность, например, биодоступности, клиренса и периода полувыведения.

Ниже приведены фармакокинетические аспекты, которые можно описать в данном разделе, если они значимы.

Общее введение, сведения о том, является ли лекарственный препарат пролекарством или есть ли у него активные метаболиты, хиральность, растворимость, сведения о популяции, у которой получены основные фармакокинетические данные и т.д.

Общие характеристики действующего(их) вещества(в) после применения лекарственного препарата с составом, заявленного(ых) на регистрацию:

а) абсорбция: полнота абсорбции, абсолютная и (или) относительная биодоступность, эффект «первичного прохождения», время достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}), влияние пищи, в отношении лекарственного препарата для местного применения – системная биодоступность, вовлечение транспортных белков. При наличии данных необходимо отразить место абсорбции в желудочно-кишечном тракте (поскольку это может иметь значение при введении через зонд для энтерального питания);

б) распределение: связь с белками плазмы, кажущийся объем распределения на килограмм массы тела (например, л/кг), концентрация в тканях и (или) плазме, сведения о многокамерном распределении, вовлечении транспортных белков, проникновение через гематоэнцефалический барьер, проникновение через плаценту и в молоко;

в) биотрансформация: степень метаболизма, метаболиты, активность метаболитов и их вклад в эффективность и токсичность, ферменты, участвующие в метаболизме, органы в которых происходит метаболизм, результаты исследований взаимодействия *in vitro*, которые свидетельствуют о способности соединения индуцировать (ингибировать) метаболические ферменты;

г) элиминация: периоды полувыведения, общий клиренс, меж-

и (или) внутри-индивидуальная вариабельность общего клиренса, пути выведения неизмененного вещества и метаболитов, включая относительный вклад печеночной и почечной элиминации, вовлечение транспортных белков;

д) линейность (нелинейность): линейность (нелинейность) фармакокинетики действующего вещества по отношению к дозе и (или) времени; если фармакокинетика нелинейна – по отношению к дозе и (или) времени, необходимо отразить причины нелинейности.

В этом же разделе следует привести дополнительные значимые сведения.

Характеристики отдельных групп субъектов или пациентов: изменчивость в зависимости от таких факторов, как возраст, масса тела, пол, курение, полиморфизм генов, кодирующих ферментов метаболизма, и сопутствующих патологических состояний, таких как почечная недостаточность, печеночная недостаточность, включая степень нарушения. Если влияние на фармакокинетику рассматривается как клинически значимое, его необходимо охарактеризовать количественно (со ссылками на раздел 4.2 ОХЛП, если применимо).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость:

зависимость между дозой (концентрацией, фармакокинетическими параметрами) и эффектом (истинная конечная точка, валидированная суррогатная конечная точка или нежелательная реакция);

описание исследованной популяции.

5.2.1. Дети

Необходимо обобщить результаты фармакокинетических исследований в различных возрастных группах детей. Можно отразить дозы, приводящие к экспозиции препарата, схожей со взрослыми, если это

значимо. Необходимо указать лекарственную(ые) форму(ы), использованную(ые) в фармакокинетических исследованиях у детей. Необходимо указать на неопределенность имеющихся данных в случае недостаточного опыта.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Необходимо представить все результаты доклинических испытаний, которые могут быть значимы для врача, назначающего препарат при установлении профиля безопасности лекарственного препарата, при применении по утвержденному(ым) показанию(ям) к применению, которые не были включены в другие значимые разделы ОХЛП.

Если результаты доклинических исследований не дают дополнительных сведений врачу, назначающему лекарственный препарат, то такие результаты (как положительные, так и отрицательные) дублировать не требуется.

Необходимо кратко описать результаты доклинических испытаний, приводя количественные характеристики в соответствии с представленными ниже примерами:

а) в доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен;

б) в доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым;

в) имеются следующие нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии

лекарственного препарата в дозах, схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость.

Следует при необходимости представить результаты доклинических исследований, значимых для детей, включая молодых животных и пери- или постнатальные исследования с анализом их клинической значимости, под отдельным подзаголовком.

5.3.1. <Оценка рисков для окружающей среды (ОРОС)>

Следует представить выводы оценки рисков лекарственного препарата для окружающей среды, если это значимо, со ссылкой на раздел 6.6 ОХЛП.

6. Фармацевтические свойства.

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Приводят перечень всех вспомогательных веществ (качественный состав), даже если они содержатся в лекарственном препарате в незначительных количествах, например, чернила. Более подробные сведения о вспомогательных веществах, подлежащих указанию, приведены в приложении № 10 к настоящим Требованиям. Необходимо указать все ингредиенты трансдермальных пластырей (включая адгезивную основу, высвобождающую подложку и наружную пленку).

Не следует включать действующее вещество, остаточные примеси веществ, использованных в производстве готового препарата (например, растворители, газ в свободном над препаратом пространстве и антибиотики в производстве вакцин), лубриканты предварительно заполненных шприцев и компоненты оболочек капсул порошков для ингаляций, не предназначенных для приема внутрь.

Однако определенные остаточные примеси, такие как примеси антибиотиков или прочих противомикробных агентов, использованных в производстве, известные своим аллергенным потенциалом и способные вызывать нежелательные реакции, следует указать в разделе 4.3 или 4.4 ОХЛП соответственно.

Вспомогательные вещества следует указывать по их рекомендованному ВОЗ МНН (при наличии) с указанием соли или гидратной формы (если применимо) или наименованию их в Фармакопее Союза. Если вспомогательное вещество не имеет ни МНН, ни наименования Фармакопеи Союза, его следует описать с помощью его общепринятого наименования. Ссылки на фармакопейное качество приводить не следует. Вместе с общепринятым наименованием вспомогательного вещества следует привести индексы «Е», если они присвоены и требуются для надлежащего применения, например, если вспомогательное вещество указано в приложении № 1 к настоящим Требованиям (как имеющее признанное действие или эффект). Компоненты смеси вспомогательных веществ следует указывать по-отдельности. Если точный состав вкусовой добавки или ароматизатора заявителю неизвестен или он достаточно сложный, его допускается указать в общих чертах (например, «апельсиновая вкусовая добавка», «цитрусовая отдушка»). Однако следует включить все компоненты, известные своим действием или эффектом.

После ингредиентов, которые могут добавляться для коррекции рН, в скобках следует указывать «(для коррекции рН)».

Торговые наименования или описательные наименования, такие как «чернила», использовать вместо общепринятого наименования ингредиента или смеси ингредиентов не следует, но допускается

использовать вместе с наименованием(ями) ингредиента(ов), если точно известно, какие ингредиенты описываются с помощью своего наименования.

Химически модифицированные вспомогательные вещества следует описывать так, чтобы не допустить путаницы с немодифицированными аналогами, например, *«прежелатинизированный крахмал»*.

Если лекарственный препарат в целях контроля движения, отслеживания и аутентификации содержит скрытую метку, в перечень вспомогательных веществ следует включить общее указание «фактор аутентификации», а не наименование вспомогательного вещества, если только оно не известно своим действием или эффектом.

Для ясности рекомендуется, чтобы каждое вспомогательное вещество было указано отдельной строкой. Целесообразно перечислять вспомогательные веществ в соответствии с различными частями препарата, например, ядро/оболочка таблетки, содержимое/оболочка капсулы и т.д. Вспомогательные вещества препаратов, представленных более чем одной первичной упаковкой или содержащиеся в двухкамерных первичных упаковках, следует перечислять на первичную упаковку или на камеру.

Аббревиатуры в отношении вспомогательных веществ перечислять не следует. Однако из соображений экономии места, аббревиатуры вспомогательных веществ могут присутствовать в маркировке при условии того, что они расшифрованы в разделе 6.1 ОХЛП.

6.2. Несовместимость.

Необходимо представить сведения о физической или химической несовместимости лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, с которыми есть вероятность смешивания или

одновременного введения. Это особенно важно для лекарственного препарата, подлежащих восстановлению и (или) разведению перед парентеральным введением. Необходимо перечислить существенные последствия взаимодействия, например, сорбция лекарственного препарата или компонентов препаратов в шприцах, первичных упаковках парентеральных препаратов больших объемов, зондах, встроенных фильтрах, наборах для введения и т.д.

Указания о совместимости препарата с другими лекарственными препаратами или изделиями в данном разделе приводить не следует, их включают в раздел 6.6 ОХЛП. Указания относительно фармакологической и химической (физической) несовместимости с пищей следует приводить в разделе 4.5 ОХЛП. Если не применимо, следует указывать стандартную фразу «*Не применимо*».

В отношении определенных лекарственных форм, например, парентеральных, следует указать одну из следующих фраз (сообразно обстоятельствам):

<В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами>.

<Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе [6.6 и 12]>.

6.3. Срок годности (срок хранения).

Срок годности (срок хранения) необходимо указывать для лекарственного препарата в потребительской упаковке, а также, если значимо, после разведения или восстановления, или после первого вскрытия.

Срок годности (срок хранения) необходимо указать четко, используя надлежащую единицу времени.

Подлежащие включению указания относительно сроков годности (срока хранения) готовых к применению стерильных препаратов приведены в приложении № 6 к настоящим Требованиям. Если в исследованиях по разработке выявлена необходимость указания срока годности (срока хранения) других лекарственных препаратов, готовых к применению, срок годности указывают и для них.

Кроме того, если требуется приготовление различных концентраций, например, для применения у детей, необходимо указать на физико-химическую стабильность для всего диапазона концентраций, например, *<Стабильность подтверждена для концентраций в диапазоне x–y мг/мл в течение t часов (дней) при температуре 25 °C и 2-8 °C>*.

Если препарат показан детям, но отсутствуют подходящие детскому возрасту лекарственная форма и или дозировка, однако можно приготовить препарат *ex tempore* из имеющегося лекарственного препарата, соответствующие физико-химические данные по хранению и стабильности необходимо привести в данном разделе со ссылками на разделы 6.4 и 6.6 ОХЛП.

Если для медицинских работников или пациентов требуется указание особых временных условий хранения, например, в целях амбулаторного применения (например, срок годности составляет 24 месяца при 2-8 °C, из которых 3 месяца допускается хранить при температуре ниже 25 °C), необходимо дать соответствующие дополнительные рекомендации. Подобные сведения всегда должны основываться на данных по стабильности. В частности, необходимо

указать рекомендуемый температурный диапазон и максимальную продолжительность временного хранения. Подобные рекомендации могут также включать меры, применяемые после хранения лекарственного препарата во временных условиях хранения (например, немедленное уничтожение).

Такие указания, как *«Эти данные не являются рекомендациями по хранению»* приводить не следует.

Если в отношении разных первичных упаковок сроки годности (сроки хранения) не различаются, упоминать эти упаковки не следует. Приводить условия хранения не следует, за исключением условий хранения после вскрытия в соответствии с приложением № 7 к настоящим Требованиям. Такие указания, как *«Не применять по истечении срока годности»* указывать не следует.

Если вместе с лекарственным препаратом поставляется изделие, необходимо указать срок годности (срок хранения) готового к применению изделия (если применимо).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

При указании мер предосторожности при хранении следует использовать одну или несколько стандартных фраз, приведенных в приложении № 6 к настоящим Требованиям, которую необходимо дополнить пояснением относительно чувствительности препарата к свету и (или) влаге.

В целях хранения вскрытых, разведенных или восстановленных стерильных препаратов следует сделать ссылку на раздел 6.3 ОХЛП.

Если требуется особая мера предосторожности при хранении, она должна соотноситься между ОХЛП, маркировкой и ЛВ.

В ОХЛП не следует включать предупреждение о необходимости хранения лекарственного препарата в недоступном и невидном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

Необходимо указать первичную упаковку, используя стандартный термин Фармакопеи Союза, материал, из которого изготовлена первичная упаковка («стеклянные флаконы», «ПВХ и (или) алюминиевые блистеры», «бутылки из полиэтилена высокой плотности»), а также перечислить все прочие компоненты препарата, например, игла, помазок, мерная ложка, распылитель изделий для ингаляций, осушитель. Необходимо пояснить градуировку на мерных изделиях. Необходимо также описать первичную упаковку любого растворителя, поставляемого вместе с лекарственным препаратом. Избыточную детализацию, например, о цвете пробки, свойствах термолака, приводить, как правило, не следует. При использовании разделительного цвета для различения форм выпуска парентеральных препаратов об этом следует указать в данном разделе.

Если применимо, необходимо указать обладает ли укупорка первичной упаковки функцией защиты от вскрытия детьми.

Примеры формулировок данного раздела:

<Суспензия объемом [объем] мл в предварительно заполненном шприце (стеклянном) с уплотнителем (хлорбутилкаучук) с иглой или без нее в упаковке по 5 или 10>.

<Бутылки из полиэтилена высокой плотности с укупоркой с функцией защиты от вскрытия детьми и силикагелем в качестве осушителя. В упаковках по 30, 60 или 90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой>.

Необходимо перечислить все размеры упаковок. Упомянутые размеры упаковок должны включать число единиц, число доз (например, для многодозовых вакцин, ингаляторов и т.д.), общую массу или объем первичной упаковки, а также число первичных упаковок во вторичной картонной упаковке. Если применимо, необходимо привести стандартное указание *«Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации»*, чтобы предупредить медицинских работников о том, что не все перечисленные размеры упаковок могут быть доступны для назначения или отпуска.

Упаковки, предназначенные исключительно для дистрибьюторских целей, не являются новой упаковкой для реализации лекарственного препарата, поэтому включать их в данный раздел не требуется.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Необходимо представить инструкции по уничтожению препарата, если применимо.

Если имеются особые меры предосторожности при работе или уничтожении определенных препаратов, таких как цитотоксические или некоторые биологические препараты или их отходы, например, если препараты содержат живые организмы, их необходимо включить в данный раздел, равно как и, если значимо, уничтожение предметов, вступавших в контакт с лекарственным препаратом, таких как пленки или ложки, используемые для введения вакцин для приема внутрь. Если

значимо, необходимо представить ссылку на заключение по оценке рисков на окружающую среду, описанной в разделе 5.3 ОХЛП.

Если применимо, например, в отношении цитотоксических лекарственных препаратов, необходимо включить следующую стандартную фразу *«Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями»*.

При отсутствии особых мер по применению или инструкции по работе для работника аптеки и других медицинских работников, следует привести стандартное указание *«Особые требования отсутствуют»*.

Приводят все рекомендации, необходимые для правильного приготовления определенных препаратов, таких как цитотоксические лекарственные препараты и некоторые биологические препараты, и (или) необходимые для защиты лиц, включая родителей и ухаживающих лиц, занимающихся приготовлением препарата или работающих с ним.

В разделе 4.2 ОХЛП необходимо включить инструкции для врача, прочих медицинских работников и пациентов по работе с препаратом, а также общие сведения о введении препарата (при введении пациентами или медицинскими работниками). Если требуются инструкции по применению (работе) с целью приготовления лекарственного препарата перед введением, например, при необходимости его суспендирования или разведения, эти сведения необходимо представить в данном разделе. Для лучшего понимания, раздел 4.2 ОХЛП может содержать перекрестную ссылку на соответствующую информацию в разделе 6.6 ОХЛП, например, *«Инструкции по разведению препарата перед введением представлены в разделе 6.6»*.

В данном разделе рекомендуется приводить лишь сведения, необходимые работнику аптеки и другим медицинским работникам для приготовления препарата перед введением пациенту.

Сведения о приготовлении (например, суспензии порошка для инъекций или приготовлении разведения) лекарственного препарата следует включить в раздел 6.6 ОХЛП, независимо от того, кто готовит препарат (например, работник аптеки, врач, другие медицинские работники, пациент, родители или ухаживающие лица). Если препарат подлежит восстановлению, необходимо описать его внешний вид после восстановления.

В данном разделе можно привести указания относительно совместимости препарата с другими лекарственными препаратами и изделиями при условии наличия в досье соответствующих данных.

В исключительных случаях, если препарат показан детям и невозможно разработать лекарственную форму, подходящую детям (что подтверждено должными научными обоснованиями), сведения о приготовлении препарата *ex tempore* следует привести под подзаголовком «*Применение у детей*» со ссылкой на раздел 4.2 ОХЛП. Необходимо представить подробные инструкции по приготовлению препарата *ex tempore* из подходящей «взрослой» или другой «детской формы для детей старшей возрастной группы» лекарственной формы, а также дополнительные сведения о препаратах *ex tempore* для применения у маленьких детей и, если применимо, максимальное время хранения таких препаратов, когда они соответствуют своим спецификациям.

Какие-либо особые меры предосторожности при работе с препаратом следует указать в разделе 4.4 ОХЛП.

Сведения о рисках вследствие воздействия на рабочем месте необходимо приводить в данном разделе со ссылкой на раздел 4.4 или 4.8 ОХЛП, если в этих разделах имеются соответствующие сведения.

7. Держатель регистрационного удостоверения.

Наименование и постоянный адрес или зарегистрированное место ведения деятельности держателя регистрационного удостоверения. Допускается указать номер телефона, факса или адрес электронной почты (но не веб-сайта или электронной почты, связывающейся с веб-сайтом).

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.

Необходимо указать наименование и юридический (фактический) адрес, телефон и адрес электронной почты представителя держателя регистрационного удостоверения (но не веб-сайта или электронной почты, связывающейся с веб-сайтом). Возможно дополнить указанием, *«Претензии потребителей следует направлять по адресу... телефон...»*.

8. Номер регистрационного удостоверения.

Раздел, заполняемый компетентным уполномоченным органом государства – члена Союза или держателем регистрационного удостоверения после регистрации в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации).

Раздел, заполняемый компетентным уполномоченным органом или держателем регистрационного удостоверения после регистрации или подтверждения регистрации (перерегистрации). Как дату первичной регистрации, так и дату подтверждения регистрации (перерегистрации) следует указывать в формате приведенного ниже примера:

<Дата первичной регистрации: 3 апреля 1985 г.

*Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):
3 апреля 2000 г.>*

10. Дата пересмотра текста.

При первичной регистрации не заполняется.

В отношении лекарственных препаратов, по которым уполномоченными органами государств – членов Союза были утверждены изменения регистрационного досье, указывается дата одобрения последнего изменения, например, последнее решение о внесении изменений в ОХЛП или дата реализации срочного ограничения по безопасности или дата уведомления о внесении изменений IV типа в регистрационное досье.

Раздел заполняется уполномоченным органом государства – члена Союза при внесении в Реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза и или держателем регистрационного удостоверения в момент печати ОХЛП.

11. Дозиметрия (если применимо).

В отношении радиофармацевтических препаратов в данном разделе необходимо указать полные данные о внутренней радиационной

дозиметрии. В отношении всех остальных препаратов данный раздел следует исключить.

12. Инструкция по приготовлению радиофармацевтических препаратов (если применимо).

В отношении радиофармацевтических препаратов: дополнительные подробные инструкции по приготовлению *ex tempore* и контролю качества приготовленного препарата и, если применимо, максимальное время хранения, в течение которого любой промежуточный препарат, такой как элюат или готовый к применению радиофармацевтический препарат будет соответствовать своим спецификациям.

Необходимо также представить специальные инструкции по уничтожению первичных упаковок и оставшегося препарата.

<Общая характеристика лекарственного препарата [Торговое наименование] доступна на сайте в сети Интернет уполномоченного органа государства – члена Союза [сайт уполномоченного органа], и или в информационной системе Евразийского экономического союза [сайт Союза]>.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Информация по вспомогательным веществам, которая должна быть
указана в общей характеристике лекарственного препарата,
инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата
(листочке-вкладыше)**

1. Введение.

Настоящее приложение содержит предупредительные указания относительно наличия в составе лекарственных препаратов определенных вспомогательных веществ. Гомеопатические лекарственные препараты, зарегистрированные посредством специальной упрощенной процедуры внесения в реестр, в настоящем приложении не рассматриваются, поскольку в отношении таких гомеопатических препаратов предусмотрены особые требования к маркировке.

2. Цель.

Настоящий документ предназначен уполномоченным органам, заявителям регистрации и держателям регистрационных удостоверений. В настоящем приложении приводится перечень вспомогательных веществ, которые необходимо отразить в маркировке, а также сведения, которые следует включить в ЛВ в отношении таких вспомогательных веществ.

Настоящее приложение не применяется к этим веществам, если они используются в качестве фармацевтических субстанций.

3. Определения и примеры.

Вспомогательные вещества, в контексте данного приложения, можно определить как компоненты лекарственной формы, которые принимаются пациентом или вводятся ему, за исключением действующего вещества.

К таким компонентам относятся (перечень не исчерпывающий):

красители, консерванты, адъюванты, стабилизаторы, загустители, эмульсификаторы, вкусовые и ароматические добавки и т.д.;

компоненты, предназначенные для проглатывания или иного введения пациенту, наружной оболочки лекарственных препаратов (капсулы, желатиновые капсулы, ректальные капсулы и т.д.).

Другими примерами являются:

смеси вспомогательных веществ, например, используемые для прямого прессования или в составе пленочной оболочки или для полировки проглатываемой лекарственной формы;

корректоры pH;

компоненты чернил, используемых для маркировки лекарственных форм для перорального применения;

растворители, содержащиеся, к примеру, в растительных экстрактах или концентратах витаминов;

компоненты, содержащиеся в смеси химически родственных веществ (например, консервантов).

Однако в контексте настоящего приложения остаточные производственные примеси, примеси действующего вещества, остаточные растворители, продукты деградации и т.д. не включаются в данное определение.

Вспомогательные вещества, в целом, считаются «инертными». Несмотря на желательность отсутствия у вспомогательных веществ собственного фармакологического действия или его незначительность, некоторые из них обладают признанным действием или эффектом при определенных обстоятельствах. В связи с этим заявители регистрации и держатели регистрационных удостоверений должны обеспечить надлежащее использование вспомогательных веществ в составе их лекарственных препаратов, учитывая сведения, содержащиеся в настоящем приложении.

4. Номенклатура.

Следующие требования применяются к наименованиям всех вспомогательных веществ в маркировке, ЛВ и ОХЛП.

4.1. В отношении отдельных вспомогательных веществ не допускается использовать патентованные наименования. Вспомогательные вещества следует указывать по их рекомендуемому международному непатентованному наименованию (МНН), при его отсутствии – наименованию указанному в Фармакопее Союза, при его отсутствии – наименованию в фармакопеех государств – членов Союза, при его отсутствии – наименованию согласно Европейской Фармакопее, а при их отсутствии, общепринятому группировочному наименованию.

4.2. Наименование вспомогательного вещества, указанного в настоящем приложении, должно сопровождаться номером «Е», если таковой присвоен. В маркировке достаточно указать лишь номер «Е» при условии того, что полное наименование и номер «Е» указаны в ЛВ для потребителя в разделе, в котором перечислен полный качественный состав.

4.3. Патентованные вкусовые добавки и ароматизаторы допускается указывать в общих чертах (например, «апельсиновая вкусовая добавка»),

«цитрусовый ароматизатор (отдушка)»), все известные основные компоненты и компоненты, обладающие признанным действием или эффектом, необходимо указать отдельно.

4.4. Химически модифицированные вспомогательные вещества необходимо указывать так, чтобы избежать путаницы с немодифицированным вспомогательным веществом (например, прежелатинизированный крахмал).

4.5. Необходимо указывать наименования корректоров pH, допускается указать их функцию, например, хлороводородная кислота для коррекции pH.

4.6. Необходимо указать все компоненты сложных вспомогательных веществ и смесей, предваряя их общей описательной характеристикой, например, «чернила, содержащие x, y, z». В маркировке допускается использовать общую описательную характеристику, если в ЛВ приведены более подробные сведения. В маркировке необходимо указать все компоненты, обладающие признанным действием или эффектом.

5. Вспомогательные вещества в ЛВ.

В ЛВ следует указать наименования всех вспомогательных веществ. Таким образом, все вспомогательные веществ, в соответствии с разделом «Определения и примеры», необходимо указать согласно номенклатуре, заданной настоящим приложением.

В четвертом столбце таблицы настоящего приложения приведены сведения о каждом вспомогательном веществе. Текст этих сведений должен быть ясным и понятным пациенту. Однако, принимая во внимание, что у заявителей могут быть различные фирменные стили ЛВ, дословно включать в ЛВ сведения, приведенные в таблице настоящего приложения, не

требуется, поэтому заявители вправе выбрать свой собственный стиль доведения этих сведений до пациентов, например, в виде прямых или косвенных указаний. Изменять суть и значение текста не допускается.

Если в соответствии с настоящим приложением необходимо привести предупреждение или информационное указание, при прочтении ЛВ и ОХЛП должно быть понятно, что это указание обусловлено наличием конкретного вспомогательного вещества. У пациента не должно быть никаких сомнений относительно того, относится ли предупреждение к вспомогательному веществу или действующему веществу.

Информация об отдельных вспомогательных веществах, указанных в настоящем приложении, подлежащая включению в ЛВ, может относиться к нескольким разделам листка, например, влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами, беременность и лактация, нежелательные реакции. В целях упрощения представления ЛВ не следует дублировать эти сведения. Однако, чтобы пациент не пропустил важные и значимые сведения, из других разделов ЛВ может потребоваться ссылка на раздел с предупреждениями относительно вспомогательных веществ. Например, при наличии этанола потребуются обратная ссылка на раздел с предупреждениями относительно этанола из разделов, касающихся влияния на способность управлять транспортными средствами, беременности и лактации, сведений о детях и т.д.

6. Вспомогательные вещества и информация для листка-вкладыша.

6.1. Пояснения

Таблица настоящего приложения структурирована следующим образом:

6.2. Наименование

Это наименование вспомогательного вещества на основании номенклатуры МНН или Фармакопеи Союза (если возможно), включая Е-номера, если значимы.

6.3. Путь введения

Необходим, поскольку сведения могут зависеть от пути введения, например, сведения о бронхоспазме, обусловленном бензалкония хлоридом, значимы лишь для респираторного пути.

6.4. Предельное содержание

Вспомогательные вещества проявляют свое действие лишь при превышении некоторой «дозы».

В отсутствии указания иного, ниже пороги выражены в максимальной суточной дозе рассматриваемого вспомогательного вещества в составе лекарственного препарата.

Порог – это значение, равное или превышение которого необходимо для включения указанных сведений. «Нулевой» порог означает, что сведения следует указывать во всех случаях наличия вспомогательного вещества в составе лекарственного препарата.

6.5. Информация для листка-вкладыша

Приведенные здесь сведения изложены в простой форме, четко и понятно для пациента. В тексте часто встречается фраза «на дозу», подразумевая дозу лекарственного препарата.

Поскольку дозы могут сильно варьировать, заявителям необходимо учитывать максимальную разовую дозу лекарственного препарата, указанную в разделе 4.2 ОХЛП.

По этой причине в некоторых случаях приводится, к примеру, выражение «до *x* мг на дозу».

Если лекарственная форма является твердой, например, таблетка, капсула, суппозиторий, порошок в саше, целесообразнее указывать количество на таблетку, капсулу и т.д.

6.6. Комментарии

Текст в колонке не предназначен для пациента.

Он более детально характеризует текст в предшествующей колонке, помогая заявителям и уполномоченным органам.

В некоторых случаях эти комментарии могут быть использованы в качестве противопоказаний в ОХЛП, сформулированные в должном стиле.

№	Наименование	Путь введения	Предельное содержание	Информация, которая должна быть отражена в ЛВ	Комментарии
1	2	3	4	5	6
1.	Азокрасители: 1) тартразин E102 2) желтый закат (FCF) E110 3) азорубин, кармуазин E122 4) понсо 4R (пунцовый 4R), кошениль красная А E124 5) бриллиантовый черный BN, черный PN E151	Пероральный	*	Может вызывать аллергические реакции.	E102, E110, E122 – запрещены к применению в лекарственных препаратах для детей
2.	Апротинин	Местный	*	Может вызывать гиперчувствительность или тяжелые аллергические реакции.	В данном случае под местным путем введения понимаются участки, связанные с кровообращением (например, раны, полости организма и т.д.).
3.	Арахисовое масло	Все	*	(Лекарственный препарат) содержит арахисовое масло. Если у вас аллергия на арахис или сою, не применяйте этот лекарственный препарат.	Очищенное арахисовое масло может содержать белок арахиса. Статья Фармакопеи Союза не содержит испытания на остаточный белок. ОХЛП: противопоказание.
4.	Аспартам E951	Пероральный	*	Содержит источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.	

1	2	3	4	5	6
5.	Бензалкония хлорид	Офтальмо- логические лекарственные формы	*	Может раздражать глаза. Избегайте контакта с мягкими контактными линзами. Перед применением снимите контактные линзы и не ранее, чем через 15 минут наденьте их обратно. Может изменять цвет мягких контактных линз.	
		Местный	*	Раздражитель, может вызывать кожные реакции.	
6.	Бензиловый спирт	Ингаляционный Парентеральный	10 мкг/в 1 дозе При дозе менее 90 мг/кг/сут	Может вызывать бронхоспазм. Противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.	В ЛВ и ОХЛП необходимо указать количество бензилового спирта в мг на <объем>.
			При дозе 90 мг/кг/сут и более	Противопоказан недоношенным и новорожденным. Из-за риска смертельных токсических реакций при введении бензилового спирта в дозе, превышающей 90 мг/кг/сут, данный препарат нельзя применять у младенцев и детей младше 3 лет.	В ЛВ и ОХЛП необходимо указать количество бензилового спирта в мг на <объем>.
7.	Бронопол	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	
8.	Бутилгидроксианизол Е320	Местный	*	Может вызывать местные	

1	2	3	4	5	6
9.	Бутилгидрокситолуол E321	Местный	*	<p>кожные реакции (например, контактный дерматит) или раздражение глаз или слизистых оболочек.</p> <p>Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит), или раздражение глаз или слизистых оболочек.</p>	
10.	Галактоза	Парентеральный	*	<p>Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.</p>	<p>Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, например, галактоземией, не следует принимать этот препарат.</p>
		Пероральный	*	<p>Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.</p>	<p>Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, например, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать этот препарат.</p>
11.	Гепарин (в качестве	Пероральное и парентеральный	5 г	<p>Содержит х г галактозы на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.</p>	
		Парентеральный	*	<p>Может вызывать аллергические реакции и уменьшать число</p>	

1	2	3	4	5	6
	вспомогательного вещества)			кровяных клеток, что может сказаться на системе свертывания крови. Пациентам с перенесенными аллергическими реакциями на гепарин, следует избегать применения препаратов, содержащих гепарин.	
12.	Глицерин	Пероральный	10 мг/в 1 дозе	Может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос)	
		Ректальный	1 г	Может оказывать слабое слабительное действие.	
13.	Глюкоза	Пероральный	*	Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.	Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.
		Пероральный и парентеральный	5 г	Содержит х г глюкозы на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.	
		Растворы для приема внутрь Сосательные жевательные таблетки	*	Может повредить зубы.	Сведения следует включать, только если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, например две недели и более.
14.	Диметилсульфоксид	Местный	*	Может раздражать кожу.	
15.	Калий	Парентеральный	калия менее 1 ммоль в	Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на	Сведения относятся к порогу, рассчитанному по общему

1	2	3	4	5	6
			разовой дозе	<доза>, т.е., по сути, «не содержит калия».	содержанию K^+ в лекарственном препарате. Особенно важно осведомить назначающих препарат лиц и уверить родителей в низком содержании K^+ в препаратах, применяемых в детских дозах.
		Парентеральный Пероральный	калия 1 ммоль и более в разовой дозе	Данный препарат содержит х ммоль (или у мг) калия на <доза>. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия.	
		Внутривенный	30 ммоль/л	Может вызывать болезненность в месте введения.	
16.	Кислота бензойная и бензоаты: 1) кислота бензойная E210 2) натрия бензоат E211 3) калия бензоат E212	Местный Парентеральный	* *	Слабо раздражает кожу, глаза и слизистые оболочки. Слабо раздражает кожу, глаза и слизистые оболочки. Может повышать риск желтухи у новорожденных.	
17.	Кислота сорбиновая и ее соли	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	
18.	Ксилитол	Пероральный	10 г	Может оказывать слабительное действие. Ксилитол содержит 2,4 ккал/г калорий.	

1	2	3	4	5	6
19.	Лактит E966	Пероральный	*	Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.	Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.
			10 г	Может оказывать слабое слабительное действие. Лактит содержит 2,1 ккал/г калорий.	
20.	Лактоза	Пероральный	*	Если врач сказал, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.	Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.
			5 г	Содержит х г лактозы (х/2 г глюкозы м х/2 г галактозы) на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.	
21.	Ланолин (шерстяной жир)	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	
22.	Латекс Натуральный каучук	Все	*	Контейнер данного лекарственного препарата	Нечастое вспомогательное вещество, но требуется

1	2	3	4	5	6
				содержит латексный каучук. Может вызывать тяжелые аллергические реакции.	предупреждение
23.	Мальтит; E965 Изомальтитол E953; Мальтит жидкий (сироп гидрогенизированной глюкозы)	Пероральный	*	Если врач сказал, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата	Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.
			10 г	Может оказывать слабое слабительное действие. Мальтит (изомальтитол) содержит 2,3 ккал/г калорий.	
24.	Маннитол (маннит) E421	Пероральный	10 г	Может оказывать слабое слабительное действие.	
25.	Масло бергамота Бергаптен	Местный	*	Может повышать чувствительность к УФ лучам (естественный и искусственный солнечный свет).	Не применимо, если показано, что бергаптен в масле не содержится.
26.	Масло касторовое полиэтокселированное; Масло касторовое полиэтокселированное гидрогенизированное	Парентеральный Пероральный Местный	* * *	Может вызывать тяжелые аллергические реакции Может вызывать расстройство желудка и диарею (понос). Может вызывать кожные реакции.	
27.	Масло кунжутное (льняное)	Все пути введения	*	Может изредка вызывать тяжелые аллергические реакции.	
28.	Масло соевое, Масло соевое гидрогенизированное	Все пути введения	*	(Лекарственный препарат) содержит соевое масло. Если у вас аллергия на арахис или сою,	Аналогично арахисовому маслу. ОХЛП: противопоказание.

1	2	3	4	5	6
29.	Натрий	Парентеральный	натрия менее 1 ммоль в разовой дозе препарата	не применяйте этот лекарственный препарат. Данный препарат содержит менее 1 ммоль 23 мг) натрия на <доза>, т.е., по сути, «не содержит натрия».	Сведения относятся к порогу, рассчитанному по общему содержанию Na ⁺ в лекарственном препарате. Особенно важно осведомить назначающих препарат лиц и уверить родителей в низком содержании Na ⁺ в препаратах, применяемых в детских дозах.
		Парентеральный Пероральный	натрия 1 ммоль в разовой дозе	Данный препарат содержит x моль (или y мг) натрия на <доза>. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.	
30.	Органические соединения ртути: 1) тиомерсал 2) фенилртути нитрат 3) фенилртути ацетат 4) фенилртути борат	Офтольмологические формы Местный	* *	Может вызывать аллергические реакции. Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит) и изменение цвета кожи.	
		Парентеральный	*	Данный лекарственный препарат в качестве консерванта содержит (тиомерсал), есть вероятность возникновения у <вас (вашего	

1	2	3	4	5	6
				ребенка)> аллергической реакции. При наличии у <вас (вашего ребенка)> какой-либо аллергии сообщите об этом лечащему врачу. Если после предыдущего введения вакцины у вас (вашего ребенка) возникали нарушения, сообщите об этом лечащему врачу.	Требуется указать дополнительные сведения о вакцинах.
31.	Парагидроксибензоаты и их эфиры: 1) этилгидроксибензоат E214 2) пропилгидроксибензоат E216 3) натрия пропилгидроксибензоат E217 4) метилгидроксибензоат E218 5) натрия метилгидроксибензоат E219	Пероральный; офтальмо- логические формы; местный Парентеральный Ингаляционный	* *	Может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные). Может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные) и, в исключительных случаях, бронхоспазм.	
32.	Перуанский бальзам	Местный	*	Может вызывать кожные реакции.	
33.	Пропиленгликоль и его эфиры	Местный Пероральный Парентеральный	* 400 мг/кг - для взрослых 200 мг/кг - для детей	Может раздражать кожу. Может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.	
34.	Пшеничный крахмал	Пероральный	*	Можно применять людям с целиакией. Пациентам с аллергией на	Пшеничный крахмал может содержать глютен, но только в следовых количествах,

1	2	3	4	5	6
35. Сахар инвертный		Пероральный		<p>пшеницу (отличной от целиакии) не следует принимать этот препарат.</p> <p>Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.</p>	<p>поэтому считается, что он безопасен для лиц с целиакией (глютен в пшеничном крахмале нормируется испытанием на общее содержание белка, описанным в статье Фармакопеи Союза).</p> <p>Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат</p>
36. Сахароза		<p>Растворы для приема внутрь; сосательные жевательные таблетки</p> <p>Пероральный</p>	<p>5 г</p> <p>*</p> <p>*</p>	<p>Содержит x г смеси фруктозы и глюкозы на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.</p> <p>Может повредить зубы.</p> <p>Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата</p>	<p>Сведения следует включать, только если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, например две недели и более</p> <p>Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной</p>

1	2	3	4	5	6
					малъабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.
			5 г	Содержит х г сахарозы на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.	
		Растворы для приема внутрь; сосательные, жевательные таблетки	*	Может повредить зубы.	Сведения следует включать, только если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, например две недели и более.
37.	Сорбитол E420	Пероральный Парентеральный	*	Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата	Для ОХЛП: Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.
		Пероральный	10 г	Может оказывать слабое слабительное действие. Сорбитол содержит 2,6 ккал/г калорий.	
38.	Спирт стеариловый	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	
39.	Спирт цетостеариловый; Спирт цетиловый	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	

1	2	3	4	5	6
40.	Сульфиты, включая метабисульфиты: 1) серы диоксид E220 2) натрия сульфит E221 3) натрия бисульфит E222 4) натрия метабисульфит E223 5) калия метабисульфит E224 6) калия бисульфит E228	Пероральный Парентеральный Ингаляционный	*	Может изредка вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности и бронхоспазм.	
41.	Фенилаланин	Местный Пероральный Парентеральный	*	Данный препарат содержит фенилаланин. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.	
42.	Формальдегид	Местный	*	Может вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит).	
		Пероральный	*	Может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).	
43.	Фруктоза	Пероральный	*	Если врач сообщил, что у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.	Для ОХЛП: пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.
		Парентеральный	5 г	Содержит х г фруктозы на дозу, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.	
		Жидкие лекарственные	*	Может повредить зубы.	Сведения следует включать, только если лекарственный

1	2	3	4	5	6
		формы для приема внутрь, таблетки жевательные			препарат предназначен для длительного применения, например две недели и более.
44.	Хлоркрезол	Местный	*	Может вызывать аллергические реакции.	
45.	Эритрозин E127	Парентеральный Пероральный	0-0,1 мг/кг	Лекарственные препараты, содержащие эритрозин, нельзя назначать и применять пациентам с патологией щитовидной железы	Запрещен в составе лекарственных препаратах для детей.
46.	Этанол	Пероральный Парентеральный	менее 100 мг в разовой дозе	Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на <доза>.	Данное указание дает родителям и детям уверенность в том, что препарат содержит небольшое количество алкоголя.
			от 100 мг до 3 г в разовой дозе	Данный лекарственный препарат содержит ... об. % этанола (алкоголя), т.е. до ... мг на дозу, что равно ... мл пива, ... мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и группам высокого риска, таким как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.	В ЛВ необходимо указать эквивалентный объем пива и вина, рассчитав его номинально, исходя из 5 и 12 об % этанола соответственно. В различных разделах ЛВ могут потребоваться отдельные указания.
		Пероральный	3 г в разовой	Данный лекарственный	

1	2	3	4	5	6
		Парентеральный	дозе препарата	<p>препарат содержит ... об. % этанола (алкоголя), т.е. до ... мг на дозу, что равно ... мл пива, ... мл вина на дозу.</p> <p>Вреден для лиц с алкоголизмом.</p> <p>Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и группам высокого риска, таким как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.</p> <p>Количество алкоголя в данном лекарственном препарате может нарушить эффекты других лекарств.</p> <p>Количество алкоголя в данном лекарственном препарате может повлиять на способность управлять автомобилем и работу с механизмами.</p>	

Примечание: * Независимо от количественного содержания вспомогательных веществ, информация, указанная в колонке 5, должна отражаться в ЛВ.

Не допускается использовать пищевые красители в составе лекарственной формы, не вошедшие или запрещенные Техническим регламентом Евразийского экономического союза ТР 029/2012.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Описание состава пэгилированных (конъюгированных) белков в
общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по
медицинскому применению (листочке-вкладыше)**

Для обеспечения ясности и единообразия в указании состава лекарственных препаратов, действующим веществом которых являются пэгилированные (конъюгированные) белки следует использовать следующие термины:

1) Степень модификации: среднее число (c) молекул полимера, связанных с белком.

2) Определения молекулярной массы:

– *Белковая часть действующего вещества (X)*: молекулярная масса белка, содержащегося в белковом конъюгате;

– *Белковый конъюгат (Y)*: средняя общая молекулярная масса конъюгированного белково-полимерного действующего вещества;

– *Свободный белок*: масса неконъюгированного белка.

Определение дозировки и фасовки лекарственных препаратов пэгилированных (конъюгированных) белков осуществляется на основе содержания белка, учитывая при этом общую структуру молекул.

В ОХЛП, во избежание путаницы со свободным белком, следует точно описывать состав и действие белкового конъюгата.

Раздел 2 ОХЛП (Количественный и качественный состав) должен включать:

- описание состава в соответствии с дозировкой, определенной на основании количественного определения, с четким указанием на то, что указанные значения относятся только к содержанию белка; и
- описание белкового конъюгата в следующей формулировке:
<Действующее вещество является ковалентным конъюгатом [тип белка, производственной системы] с [название полимера, содержащегося в конъюгате]>.

Активность и эффективность лекарственного препарата не следует сравнивать с другими пэгилированными или не пэгилированными белками, относящимися к той же фармакотерапевтической группе. Более подробную информацию см. в Разделе 5.1.

Раздел 5.1 (Фармакодинамические свойства)

Структуру белка следует описать следующим образом:

<[Тип белка] конъюгированный с [название полимера, содержащегося в конъюгате] при этом степень замещения составляет [n молей полимера на моль белка]. Общая молекулярная масса составляет примерно [Y], из которых доля белковой части составляет около [X]>.

Далее, в зависимости от конкретного случая, может быть дано описание изоформ, сравнение молярной активности конъюгата и незамещенного белка, различия в активности в зависимости от изоформ и т.д.

Раздел 5.2 (Фармакокинетические свойства)

При необходимости, допускается представить сравнение фармакокинетических свойств с неконъюгированным белком с последующим подробным описанием фармакокинетических свойств конъюгата. При наличии обоснований, следует привести подробное описание поведения изоформ и стабильности конъюгатов в естественных условиях.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

Особенности описания фармацевтических свойств вакцин в общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) лекарственного препарата

I. ВВЕДЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее приложение содержит требования по содержанию и представлению фармацевтических данных в информации о препарате (ОХЛП), маркировке и ЛВ вакцин для медицинского применения. Необходимость отдельного приложения объясняется сложностью многих аспектов состава и компонентов вакцин. Кроме того, оно содержит требования по формату и составлению формулировок в подразделах разделов 4 (Клинические данные) и 5 (Фармакологические свойства) ОХЛП, которые имеют некоторые особенности, характерные для вакцин. В соответствующих ссылках делается ссылка на стандартизированный текст.

Основные требования к данным об информации о лекарственных препаратах содержатся в остальных частях настоящих Требований.

Заявителям следует учитывать настоящее приложение при подаче регистрационного досье на новые вакцины, а также при подтверждении регистрации (перерегистрации) зарегистрированных вакцин.

Специальные рекомендации по информации о вакцинах для профилактики гриппа будут приведены отдельно.

II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фармацевтическими разделами ОХЛП являются разделы 1, 2, 3, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5 и 6.6.

К фармакологическим и клиническим разделам, рассмотренным в настоящем приложении, относятся разделы 4.1–4.9 и 5.1.

1. Наименование лекарственного препарата

Сведения в разделе 1 ОХЛП на вакцины должны располагаться в следующем порядке:

- а) торговое наименование;
- б) [дозировка];
- в) лекарственная форма;
- г) общепринятое наименование препарата;

и учитывать следующие рекомендации:

1.1. Торговое наименование лекарственного препарата

До разработки соответствующего руководства Союза необходимо следовать требованиям законодательства государств – членов Союза по выбору торговых наименований лекарственных препаратов.

1.2. Дозировка

Допускается не указывать дозировку, если она неочевидна.

1.3. Лекарственная форма

Несмотря на то, что настоящие Требования допускают невключение лекарственной формы, если она неочевидна, для всех вакцин рекомендуется ее указывать. В целях указания лекарственной формы следует использовать соответствующий стандартный термин или комбинацию стандартных терминов из Номенклатуры лекарственных форм Союза.

Если форма выпуска представляет собой предварительно заполненный шприц с вакциной, которая продается в различных первичных упаковках, лекарственную форму (формы) выпуска «предварительно заполненный шприц» следует выражать исключительно в виде <[раствор, суспензия] для инъекций в предварительно заполненном шприце>. Во всех остальных случаях указывать первичную упаковку в составе лекарственной формы не допускается.

1.4. Общепринятое наименование вакцины

Под общепринятым наименованием следует понимать заголовок соответствующей статьи Фармакопеи Союза, если таковая существует. Если статья в Фармакопее Союза отсутствует, необходимо следовать стилистике и прецедентам составления заголовков статей Фармакопеи Союза, включая использование таких слов, как «живая», «адсорбированная» и «виросома» в скобках, если применимо.

2. Качественный и количественный состав

Основные сведения в разделе 2 ОХЛП должны располагаться в следующем порядке:

а) качественное и количественное содержание каждой фармацевтической субстанции;

б) качественное и количественное содержание каждого адъюванта

или адсорбента;

в) ссылка на перечень вспомогательных веществ в разделе 6.1.

Сведения приводят с учетом следующих требований:

2.1. Фармацевтическая(ие) субстанция(и)

Качественный и количественный состав по содержанию фармацевтической(их) субстанции(й) следует, как правило, выражать на единицу дозы.

Фармацевтические субстанции поливалентных вакцин должны, в идеале, следовать в порядке соответствующего заголовка статьи Фармакопеи Союза, если таковая существует. Однако если форма выпуска состоит из нескольких первичных упаковок или камер, состав следует указывать на первичную упаковку (камеру).

В ОХЛП не допускается использовать сокращенные наименования фармацевтических субстанций (включая белок-носитель).

В разделе 2 ОХЛП фармацевтические субстанции необходимо указывать в соответствии с их обычным общепринятым наименованием или химическим описанием. Поскольку вакцинные антигены не имеют МНН, наименование каждой фармацевтической субстанции должно, насколько это возможно, соответствовать терминологии статей Фармакопеи Союза на вакцинные антигены. Наименование нефармакопейных фармацевтических субстанций необходимо, в идеале, указывать в соответствии с его формальным латинским (греческим) наименованием или в соответствии с заболеванием, подлежащим профилактике, с учетом исторических и фармакопейных прецедентов присвоения наименований аналогичным вакцинным антигенам.

Таксономические наименования клеточных микроорганизмов следует выделять курсивом. Названия микробных родов сокращать не

следует. В наименование каждого антигена бактерий и вирусов, если применимо, следует, как правило, включать штамм, серотип или иной подходящий подвидовой классификатор.

Необходимо указать свойства всех использованных в производстве клеточных систем и, если применимо, на использование технологии рекомбинантной ДНК. Фразу в ОХЛП излагают в следующей редакции: *<получена от клеток XXX [по технологии рекомбинантной ДНК]>*. Ниже приведены примеры, отражающие использование данного принципа:

<получена из диплоидных клеток человека (MRC-5)>,

*<получена из клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК>*,

<получена из клеток куриных эмбрионов>.

Сведения о клеточной(ых) системе(ах), использованных для производства поливалентных вакцин, можно представить в виде сноски (сносок) в пределах раздела 2. В остальных случаях упоминание процесса производства в наименовании фармацевтической субстанции вакцины, как правило, должно быть ограничено использованием следующих терминов:

«живая аттенуированная» (если вакцины содержат живые микроорганизмы)

«инактивированная» (если вакцины содержат убитые микроорганизмы).

Сведения о способах аттенуации или инактивации фармацевтической субстанции приводить не следует, если только эти сведения не требуются для характеристики свойств фармацевтической субстанции, например, в случае холерного вакцинного антигена, обработанного формальдегидом (подвергнутого воздействию высокой температуры).

2.2. Адьюванты и (или) адсорбенты

Если вакцина содержит адьювант или адсорбент, его необходимо указать в разделе 2 «Качественный и количественный состав». По возможности, следует использовать номенклатуру Фармакопеи Союза, за исключением того, что вместо «*алюминия гидроксид, гидратированный, для адсорбции*» допускается указать «*алюминия гидроксид, гидратированный*».

Соединения алюминия, как правило, являются адсорбентами. Количественное содержание соединений алюминия необходимо указывать по количеству алюминия в дозе.

Для поливалентных вакцин в особенности, а также для моновалентных вакцин, если это удобно, качественные и количественные данные об адьюванте(ах) и (или) адсорбенте(ах) можно представить в виде сноски(ок) в пределах раздела 2 ОХЛП.

В ОХЛП и ЛВ не следует использовать сокращенные наименования адьювантов (адсорбентов), сокращения допускаются на маркировке при нехватке места при том условии, что любое такое сокращение будет расшифровано в разделе 2.

2.3. Многодозные препараты

Для многодозного препарата необходимо предусмотреть следующее указание: *<Контейнер является многодозным. Количество доз во флаконе указано в разделе 6.5>*.

2.4. Ссылка на перечень вспомогательных веществ

В конце раздела необходимо указать следующую фразу: *<Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1>*.

3. Лекарственная форма

Указание лекарственной формы в разделе 3 должно совпадать с таковым в разделе 1.

Этот раздел должен содержать описание препарата, который поступит в продажу.

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Показание к применению должно, как правило, охватывать:

а) заболевание(я), подлежаще(и)е профилактике (включая конкретные виды организмов, если применимо);

б) минимальный допустимый для применения возраст (например, младенцы с 2-месячного возраста);

в) соответствующие возрастные категории (например, новорожденные, младенцы, дети, подростки, взрослые);

г) максимально допустимый возраст, если такое ограничение целесообразно, исходя из таких факторов, как эпидемиология заболевания или содержание антигена в вакцине.

Может также потребоваться указание:

конкретных популяций пациентов, для которых подходит вакцина (например, невакцинированные, первично вакцинированные, находящиеся в группе риска);

популяции, которым вакцина не подходит, как правило, следует перечислять в других разделах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

4.2.1. Режим дозирования

Если применимо, в данном разделе необходимо четко описать и разделить дозы и схемы первичной и бустерной вакцинаций. Рекомендации, в целом, должны содержать информацию о минимальном возрасте в момент введения первой дозы, минимальный интервал дозирования и минимальный интервал между последней дозой из первичной серии и первой (и, возможно, последующих) бустерной дозой, которые изучались в клинических исследованиях.

Для большинства вакцин, предназначенных для младенцев, и для большинства бустерных антигенов, рутинно вводимых в младенческом возрасте, потребуется включить общее указание относительно необходимости следования официальным рекомендациям по конкретному сроку введения.

Могут потребоваться отдельные рекомендации по дозам и схеме введения для различных возрастных групп или популяций, определяемых по другим параметрам (например, иммунодепрессивных лиц).

Целесообразно указать на возможную взаимозаменяемость вакцин внутри схемы.

4.2.2. Путь введения

Необходимо указать путь введения (например, внутрь, в/м).

Необходимо указать путь введения инъекционных вакцин, желательно с указанием места предпочтительного введения (например, дельтовидная мышца).

К важным указаниям относятся:

<Только для приема внутрь, не для инъекционного введения>

<Не вводить в сосудистое русло>

<Подкожное введение допускается в исключительных случаях>

пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями гемостаза. Любые данные по безопасности и иммунному ответу при таком введении следует привести в разделе 4.4.>

4.3. Противопоказания

Противопоказания, как правило, ограничиваются абсолютными противопоказаниями, которые имеют место на момент введения.

Необходимо, как минимум, указать следующее:

<[Торговое наименование] не следует вводить лицам с известной гиперчувствительностью к любому компоненту вакцины>.

<Подобно другим вакцинам, введение [Торговое наименование] лицам с острыми тяжелыми лихорадочными заболеваниями следует отложить>.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Если это применимо, приводятся следующие часто встречающиеся указания:

<Подобно всем инъекционным вакцинам, при возникновении редко встречающегося после введения вакцины анафилактического явления необходимо всегда располагать возможностью оказания медицинской помощи и осуществления наблюдения>.

<[Торговое наименование] ни при каких случаях не допускается вводить в сосудистое русло>.

<В процессе производства данного препарата использовался тиомерсал, в готовом препарате могут сохраняться его остаточное содержание, вследствие чего могут возникать реакции сенсибилизации>.

<Подобно остальным вакцинам, защитный иммунный ответ

может возникать не у всех вакцинируемых лиц>.

В данном разделе также допускается описать:

недостаточную профилактическую эффективность или ограниченную перекрестную профилактическую эффективность в отношении штаммов или серотипов, не включенных в вакцину;

ситуации (например, введение лицам, находящимся в инкубационной фазе) или популяции (например, пожилые), у которых эффективность вакцины не изучалась и, в целом, не ожидается;

факторы, которые характерны для нарушенного иммунного ответа.

В отношении живых аттенуированных вакцин необходимо описать возможность передачи вакцинных штаммов, а также возможность реверсии вирулентности или реассортации с штаммами дикого типа.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

В данном разделе необходимо четко разграничить указания по одновременному введению, основанные на клинических данных, от таковых, основанных на общих принципах. В целом, удовлетворительные данные, полученные по результатам одновременного введения репрезентативной вакцины определенного типа (например, комбинирование вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и вакцины с другими антигенами с одной из вакцин для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи, находящихся на рынке), должны служить в качестве обоснования общего указания по одновременному введению.

Необходимо описать клиническую важную и потенциально клинически важную иммунную интерференцию.

Необходимо указать на отсутствие данных об одновременном введении вместе с вакциной определенного типа, если вероятность одновременного введения с ней высока.

Подходящие часто встречающиеся указания:

<У пациентов, получающих иммунодепрессивную терапию, и пациентов с иммунодефицитом может не развиться достаточный иммунный ответ>.

<Вместе с [Торговое наименование] не допускается вводить иммуноглобулин> или

<При необходимости немедленного обеспечения защиты, [Торговое наименование] допускается вводить вместе с [нормальным, х-специфичным] иммуноглобулином. Введение [Торговое наименование] и иммуноглобулина следует осуществлять в разные конечности>.

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

Для вакцин, которые будут вводиться исключительно в препубертатном возрасте, достаточно указать:

<[Торговое наименование] не предназначено для взрослых. Данные о применении во время беременности и лактации у человека, а также результаты репродуктивных исследований у животных отсутствуют>.

Для вакцин, предназначенных для лиц детородного возраста, в данном разделе необходимо описать имеющийся доклинический и клинический опыт.

Для инактивированных вакцин целесообразно привести следующую рекомендацию.

<Подобно другим инактивированным вакцинам, вред для плода не ожидается. Однако, [Торговое наименование] следует применять во время беременности только при явном риске инфицирования>.

Живые аттенуированные вакцины, как правило, противопоказаны во время беременности. Однако если вакцина является хорошо изученным препаратом, в отношении которой накоплен документированный опыт, иногда достаточно указать о нецелесообразности вакцинации во время беременности в отсутствие явной необходимости.

Для инактивированных вакцин в отношении лактации, при отсутствии данных, как правило, указывают:

<Влияние на детей, находящихся на грудном вскармливании, введения [Торговое наименование] их матерям, не изучалось>.

Рекомендации в отношении живых аттенуированных вакцин составляются в индивидуальном порядке.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Для вакцин, которые будут вводиться исключительно в препубертатном возрасте, достаточно указать:

<[Торговое наименование] не предназначено для взрослых>.

Приводятся стандартные рекомендации, если вакцина предназначена взрослым.

4.8. Нежелательные реакции

Некоторые особые рекомендации для вакцин:

- а) данные о местных и системных реакциях;
- б) особые замечания об определенных нежелательных лекарственных реакциях, таких как лихорадка, фебрильные судороги;

в) нежелательные лекарственные реакции и частота их возникновения, разбитая по возрастным группам, число доз, анамнез вакцинации, возникшие в клинических исследованиях и по результатам пострегистрационного наблюдения;

г) особые указания о любом повышении частоты возникновения НЛР, отмечавшихся при одновременном введении с другими вакцинами.

4.9. Передозировка

Необходимо описать весь имеющийся опыт передозировки. Целесообразно указать, что передозировка маловероятна при данной форме выпуска (например, предварительно заполненный шприц).

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

В данном разделе необходимо кратко обобщить (например, в виде таблицы) наиболее значимые иммунологические данные (используя наиболее значимые параметры) и все валидные оценки экспериментальной эффективности (*efficacy*) и реальной эффективности (*effectiveness*) (с учетом недостатков относительно популяции, у которой они определялись). При необходимости, данные следует разбить на первичные серии вакцинации и бустерную вакцинацию, по возрастным группам или другим факторам, таким как иммунодепрессия.

В раздел допускается включить сведения об установленном или предполагаемом иммунологическом корреляте профилактики.

6. Фармацевтические сведения

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества необходимо перечислить в соответствии с настоящими Требованиями, используя соответствующие общепринятые наименования. Подобно всем вспомогательным веществам, консерванты в разделе 6.1 следует указывать качественно, а не количественно.

В разделе 6.1 не следует перечислять остаточное содержание реактивов, использованных при производстве. Однако определенные остаточные примеси, такие как примеси антибиотиков или иных противомикробных препаратов, использованных в производстве и известных своими аллергенными свойствами, способными вызывать нежелательные реакции, допускается указывать в разделе 4.3.

Вспомогательные вещества вакцин, формой выпуска которых является несколько первичных упаковок или шприцы с двойной камерой, необходимо указать на первичную упаковку или на камеру.

В ОХЛП и ЛВ не допускается использовать сокращенные наименования вспомогательных веществ. Однако при нехватке места сокращенные наименования вспомогательных веществ допускается указывать в маркировке при условии того, что они расшифрованы в разделе 6.1.

В разделе 6.1 не следует указывать адъюванты и адсорбенты. Однако если эти материалы присутствуют в вакцине, данный раздел должен содержать ссылку на их указание в разделе 2.

6.2. Несовместимость

В разделе 6.2 следует указывать лишь сведения о фармацевтической (т.е. физической, химической и биологической) несовместимости.

Необходимо привести соответствующее стандартное КЭД-указание, а именно: *<Не применимо>*, *<В отсутствии результатов исследований совместимости вакцину не следует смешивать с другими лекарственными препаратами>* или *<Вакцину не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6>*.

Фармакологическую несовместимость вакцины, такую как *in vivo* взаимодействия с другими лекарственными препаратами или пищей, описывать в разделе 6.2 не следует, поскольку она относится к клинической части ОХЛП.

6.3. Срок годности

Указание срока годности должно соответствовать настоящим Требованиям и соответствующим документам Союза по указанию сроков годности невосстановленных и восстановленных вакцин (при необходимости).

6.4. Особые указания по хранению.

Указание мер предосторожности по хранению должно соответствовать настоящим Требованиям и другим связанным требованиям Союза.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Указание характера и содержимого первичной упаковки должно соответствовать настоящим Требованиям и другим связанным документам Союза.

Необходимо указать количество доз многодозных препаратов во флаконе.

6.6. Инструкции по применению, работе <и уничтожению>

Если вакцина подлежит восстановлению, описание ее внешнего до восстановления вида приводится в разделе 3, тогда как описание ее внешнего вида после восстановления – в разделе 6.6.

Для всех вакцин необходимо также привести указание о необходимости проверки внешнего вида препарата перед введением. При необходимости, следует привести дополнительные инструкции.

В разделе 6.6 необходимо привести сведения, необходимые для работника аптеки или иного медицинского работника по приготовлению препарата к введению вакцинируемому лицу. Однако сведения, необходимые для врача или иного медицинского работника для введения препарата вакцинируемому лицу, в разделе 6.6 указывать не допускается, поскольку эти сведения должны содержаться в клинических разделах ОХЛП.

В отношении живых вакцин необходимо, по меньшей мере, привести указание на необходимость уничтожения препарата, материалов, вступавших в контакт с препаратом и (или) отходов, в соответствии с требованиями государства – члена Союза по надлежащему уничтожению таких материалов.

В отношении инактивированных вакцин необходимо, как минимум, привести указание о том, что следует утилизировать неиспользованную вакцину и отходы, согласно требованиям законодательства государства – члена Союза.

III. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАРКИРОВКЕ ВАКЦИН

Настоящие Требования и шаблоны, а также Требования к маркировке лекарственных средств содержат указания по маркировке. Однако, в

отношении вакцин необходимо принимать во внимание следующие дополнительные требования.

1. Вторичная упаковка

В целях указания фармацевтических субстанций фармацевтическую(ие) субстанции(ю) и адъювант или адсорбент (при наличии) необходимо отразить качественно и количественно на единицу дозы в соответствии с разделом 2 ОХЛП, за исключением случаев недостаточности места, при которых в определенных случаях допускается использовать сокращенные наименования определенных адъювантов и адсорбентов, если они расшифрованы в ОХЛП.

Необходимо указать количество доз многодозных препаратов в первичной(ых) упаковке(ах) (контейнере(ах)). На вторичной упаковке допускается не указывать сведения о клеточных системах, использованных в качестве производственных субстратов. Слово «микрограммы», как правило, следует указывать в маркировке полностью, за исключением случаев значительной нехватки места, при которых допустимо указывать «мкг», если это обосновано и отсутствуют описания со стороны безопасности.

На вторичной упаковке следует указывать перечень вспомогательных веществ в соответствии с разделом 6.1 ОХЛП. Однако при нехватке места допускается использовать сокращенные наименования определенных вспомогательных веществ, если они расшифрованы в ОХЛП.

Если вторичная упаковка содержит дополнительные материалы, такие как тампоны, иглы и т.д., на ней необходимо перечислить общее содержимое упаковки.

На вторичной упаковке необходимо привести полное предупреждение по уничтожению неиспользованного препарата и (или) отходов, если этому не препятствует нехватка места, в этих случаях достаточно указать ссылку на наличие инструкций по уничтожению в ЛВ.

2. Первичная упаковка небольшого размера

На первичной упаковке небольшого размера (общая площадь текстового поля которой составляет 1,5-2,5 см²) допускается использовать сокращенные термины лекарственных форм в соответствии с действующим «Перечнем стандартных терминов», но при условии преемственного их использования во всех языковых версиях маркировки. На первичной упаковке малого размера (общая площадь текстового поля которой не превышает 1,5 см²) лекарственную форму допускается не указывать.

3. Отрывная маркировка

Держатели регистрационного удостоверения вправе приклеить к первичной упаковке отрывную этикетку, которую можно использовать для внесения данных об иммунизации в документацию пациента.

IV. ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

ЛВ необходимо составлять на основании ОХЛП с использованием четких и понятных для потребителя терминов. Подобно ОХЛП, сокращенные термины использовать не допускается, поскольку место в листке не ограничено.

В ЛВ необходимо описывать свойства всех клеточных систем, использованных при производстве, и, если значимо, использование технологии рекомбинантной ДНК, в соответствии с указаниями в СХП,

включая использование такого выражения, как *<получена от клеток ХХХ [по технологии рекомбинантной ДНК]>*.

В ЛВ необходимо включить исчерпывающие указания для потребителя относительно инструкций по применению, работе и уничтожению.

Вместо сокращения «мкг» слово «микрограммы» следует указывать полностью.

Если вакцина содержит адъювант или адсорбент, в листке следует привести следующее или эквивалентное указание: *<В вакцину в качестве [адъюванта, адсорбента] добавлено вещество Х. [Адъюванты, адсорбенты] – это вещества, добавляемые в состав некоторых вакцин в целях ускорения, улучшения и (или) удлинения защитного действия вакцины>*.

V. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИМЕРОВ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИЛОЖЕНИЮ

1. Примеры общепринятых наименований многокомпонентных вакцин.

2. Примеры представления раздела 2 «Качественный и количественный состав» ОХЛП.

3. Примеры составления раздела 6.5 «Характер и содержимое первичной упаковки (контейнера)» ОХЛП.

1. Примеры общепринятых наименований многокомпонентных вакцин

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (адсорбированная).

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (бесклеточная, субъединичная) (адсорбированная).

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная) и гепатита В (рДНК) (адсорбированная).

Вакцина для профилактики гепатита А (инактивированная) и гепатита В (рДНК) (адсорбированная).

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная) и *Haemophilus* типа b конъюгированная (адсорбированная).

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная), гепатита В (рДНК) и полиомиелита (инактивированная) (адсорбированная).

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная), гепатита В (рДНК), полиомиелита (инактивированная) и *Haemophilus* типа b конъюгированная (адсорбированная).

2. Примеры представления раздела 2 «Качественный и количественный состав» ОХЛП

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная) и гепатита В (рДНК) (адсорбированная)

1 доза (0,5 мл) содержит:

Дифтерийный анатоксин ¹		не менее	х МЕ
Столбчатый анатоксин ¹		не менее	х МЕ
<i>Bordetella pertussis</i> ¹	<штамм (тип) агглютиногена>	не менее	х МЕ
(инактивированная)			
Поверхностный антиген гепатита В ^{2,3}			х мкг

¹Адсорбированный на алюминия гидроксиде гидратированном (х мг Al).

²Получен из дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae*) по технологии рекомбинантной ДНК.

³Адсорбированная на алюминия фосфате (х мг Al).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики гепатита А (инактивированная) и гепатита В (рДНК) (адсорбированная)

1 доза (1 мл) содержит:

Вирус гепатита А <тип> (инактивированный) ^{1,2}			х ИФА-единиц
Поверхностный антиген гепатита В ^{3,4}			х мкг

¹Получен из диплоидных клеток человека (MRC-5).

²Адсорбированный на алюминия гидроксиде гидратированном (х мг Al).

³Получен из дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae*) по технологии рекомбинантной ДНК.

⁴Адсорбированная на алюминия фосфате (х мг Al).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики *Haemophilus* типа b конъюгированная и гепатита В (рДНК)

1 доза (0,5 мл) содержит:

Полисахарид <i>Haemophilus</i> типа b			х мкг
(полирибозилрибитолфосфат)			
конъюгированный с <i>Neisseria meningitidis</i> серогруппы В <штамм>		у–z	мкг
белковый комплекс наружной мембраны – в качестве носителя			
Поверхностный антиген гепатита В ^{1,2}			х мкг

¹Получен из дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae*) по технологии рекомбинантной ДНК.

²Адсорбированная на алюминия фосфате (х мг Al).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции

После восстановления 1 доза (2,5 мл) содержит:

Реассортант ротавируса резуса/человека серотипа 1 (живой, аттенуированный)	x 10 ⁵ БОЕ ¹
Реассортант ротавируса резуса/человека серотипа 2 (живой, аттенуированный)	x 10 ⁵ БОЕ ¹
Реассортант ротавируса резуса/человека серотипа 42 (живой, аттенуированный)	x 10 ⁵ БОЕ ¹
Ротавирус резуса серотипа 3 3 (живой, аттенуированный)	x 10 ⁵ БОЕ ¹

¹Бляшкообразующие единицы

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная, субъединичная), гепатита В (рДНК), полиомиелита (инактивированная) и *Haemophilus* типа b конъюгированная (адсорбированная)

После восстановления 1 доза (0,5 мл) содержит:

Изначально в виде суспензии:

Дифтерийный анатоксин ¹	не менее x МЕ
Столбнячный анатоксин ¹	не менее x МЕ
Антигены <i>Bordetella pertussis</i> <штамм (тип агглютиногена)>	
Коклюшный анатоксин ¹	x мкг
Филаментный гемагглютинин ¹	x мкг
Пертактин ¹	x мкг
Поверхностный антиген гепатита В ^{2,3}	x мкг
Полиовирус (инактивированный)	
тип 1 <штамм>	x D-антиген-единиц
тип 2 <штамм>	x D-антиген-единиц
тип 3 <штамм>	x D-антиген-единиц

Изначально в виде порошка:

Полисахарид <i>Haemophilus</i> типа b (полирибозилрибитолфосфат) ³	x мкг
конъюгированный с столбнячным анатоксином – в качестве белка-носителя	y–z мкг

¹Адсорбированный на алюминия гидроксиде гидратированном (x миллиграммов Al).

²Получен из дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae*) по технологии рекомбинантной ДНК.

³Адсорбированная на алюминия фосфате (x миллиграммов Al).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики гепатита В (pДНК)

1 доза (1,0 мл) содержит:

Поверхностный антиген гепатита В

(белковые мономеры S, пре-S1 и пре-S2)^{1,2} х мкг

¹Получен из мышиних (С127I) клеток по технологии рекомбинантной ДНК.

²Адсорбированный на алюминия оксиде гидратированном (х мг Al).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи (живая)

После восстановления 1 доза (0,5 мл) содержит:

Вирус кори¹ <штамм> (живой, аттенуированный) не менее 1×10^3 ИДКК₅₀²

Вирус эпидемического паротита¹ <штамм> (живой, аттенуированный) не менее 1×10^3 ИДКК₅₀²

Вирус краснухи¹ <штамм> (живой, аттенуированный) не менее 1×10^3 ИДКК₅₀²

¹получен из клеток <клеточная система, использованная в производстве>.

²статистически определяемое количество вируса, которое должно инфицировать 50 % клеточной культуры.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная (гептавалентная, адсорбированная)

1 доза (0,5 мл) содержит:

Streptococcus pneumoniae, серотип 4, полисахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 6В, полисахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 9V, полисахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 14, полисахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 18С, олигосахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 19F, полисахарид¹ х мкг

Streptococcus pneumoniae, серотип 23F, полисахарид¹ х мкг

¹Конъюгированный с белком CRM197 в качестве носителя (всего у–z мкг на дозу) и адсорбированный на алюминия гидроксиде гидратированном (всего 0,5 мг Al на дозу).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. Примеры указания сведений в разделе «Характер и содержимое первичной упаковки (контейнера)» ОХЛП

Пример 1.

По 0,5 мл суспензии в предварительно заполненном шприце (стекло I типа) с уплотнителем поршня (хлорбутилкаучук) в комплекте с иглой или без иглы в упаковке по 5 или 10 штук.

<В продаже могут находиться не все размеры упаковок>.

Пример 2.

По 1 мл суспензии во флаконе (стекло I типа) с уплотнителем поршня (хлорбутилкаучук) в комплекте с иглой в упаковке по 1 штуке.

Пример 3.

По 0,5 мл суспензии и 0,5 мл раствора в предварительно заполненном шприце (стекло I типа) с двойной камерой, уплотнителем поршня (смесь хлорбутилкаучуков), колпачком наконечника (бромбутилкаучук) и обходным уплотнителем (бромбутилкаучук) в упаковке по 1 штуке.

Пример 4.

По 10 мл (20×0,5 мл доз) суспензии во флаконе (стекло I типа) с уплотнителем (бромбутилкаучук) в упаковке по 1 штуке.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

Терминологические словари

Все НЛР необходимо сгруппировать в соответствии со следующим порядком на основании системно-органных классов (СОК) MedDRA, либо руководствуясь классами МКБ-10 (далее – MedDRA (МКБ-10)). По общему правилу термины MedDRA (МКБ-10) следует классифицировать согласно наиболее подходящему СОК, относящемуся к органу-мишени.

Чтобы провести идентификацию нежелательных реакций наиболее простым и клинически подходящим для читателя способом, к расположению терминов необходимо применять прагматичный подход. Например, в некоторых случаях полезно, исключительно в ОХЛП, использовать вторичное СОК-расположение некоторых предпочтительных терминов (далее – ПТ) MedDRA (МКБ-10), а иногда использовать расположение, которое не строго соответствует архитектуре MedDRA (МКБ-10). Например, если в ОХЛП надлежит включить ПТ *«Нарушение функциональных проб печени»*, *«Гепатит»* и *«Печеночная энцефалопатия»*, все их допускается указать в СОК *«Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей»*, а не распределять их по СОК *«Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей»*, *«Нарушения со стороны*

нервной системы» и *«Лабораторные и инструментальные данные»*, как того требует их исходное расположение в MedDRA (МКБ-10).

ПЕРЕЧЕНЬ СОК

- инфекции и инвазии;
- доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы);
- нарушения со стороны крови и лимфатической системы;
- нарушения со стороны иммунной системы;
- эндокринные нарушения;
- нарушения метаболизма и питания;
- психические нарушения;
- нарушения со стороны нервной системы;
- нарушения со стороны органа зрения;
- нарушения со стороны органа слуха и лабиринта;
- нарушения со стороны сердца;
- нарушения со стороны сосудов;
- нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения;
- желудочно-кишечные нарушения;
- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей;
- нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани;
- нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей;
- беременность, послеродовый период и перинатальные состояния;
- нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез;

врожденные, семейные и генетические нарушения;
общие нарушения и реакции в месте введения;
лабораторные и инструментальные данные;
травмы, интоксикации и осложнения процедур;
хирургические и медицинские процедуры;
социальные обстоятельства.

Описание нежелательной реакции должно основываться на наиболее подходящем термине терминологии MedDRA (МКБ-10). Как правило, это уровень ПТ, однако в некоторых случаях целесообразно использовать термины низшего уровня (далее – ТНУ) или групповые термины, такие как термины высокого уровня (далее – ТВУ). Допускается адаптировать наименования групповых терминов MedDRA (МКБ-10), если это делает их более понятными читателю ОХЛП, например, аббревиатуры НВДР (не включенный в другие рубрики) и НУ (неуточненный) в ОХЛП использовать не следует. Порядок слов при указании нежелательной реакции должен быть естественным для принятой медицинской терминологии, например, *«Интерстициальная пневмония»*, а не *«Пневмония интерстициальная»*. В некоторых случаях в целях улучшения восприятия целесообразно несколько модифицировать термины MedDRA (МКБ-10). В отношении конкретного состояния следует использовать наиболее широко применяемый термин, например, может оказаться более целесообразным указание *«синдром Стивенса-Джонсона»* нежели *«злокачественная экссудативная эритема»*.

В пределах каждого СОК MedDRA (МКБ-10) нежелательные реакции следует классифицировать в соответствии с частотой их возникновения. Перед определением частоты возникновения нежелательных явлений на основании систематизированных исследований

(клинических исследований и других источников), в целях логической группировки клинически родственных состояний следует использовать надлежащие уровни иерархии MedDRA (МКБ-10). Например, у пациентов регистрировалось *«постуральное головокружение»*, *«головокружение напряжения»* и *«неуточненное головокружение»* (с частотой 2 % каждое), их можно обоснованно отразить в ОХЛП как «Головокружение» с частотой 6 % пациентов (предполагая, что каждому пациенту соответствует лишь одно сообщение о головокружении). В некоторых случаях также целесообразно использовать ситуативную группировку терминов или адаптировать групповые термины MedDRA (МКБ-10), если имеющиеся групповые термины MedDRA (МКБ-10) не могут быть полностью применимы, например, сообщения о нежелательных реакциях представлены как *«Диарея»*, *«Усугубление диареи»*, *«Мягкий стул»*, *«Жидкий стул»*, *«Гипермоторика кишечника»* и т.п., можно все в целях значимости и улучшения восприятия ОХЛП пациентами обоснованно представить в виде единого термина *«Диарея»*. Для определения частоты диареи следует использовать общее количество таких случаев.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Примеры формулировок, используемых в разделе 4.6 «беременность
и лактация» ОХЛП**

1. Подраздел «Беременность»

Пример 1

<Опыт применения у человека [указать] свидетельствует о том, что {действующее вещество} вызывает <врожденные пороки [указать] при введении во время беременности.> [или] <вредные фармакологические эффекты во время беременности и (или) у плода (новорожденного).>

{Торговое наименование} противопоказано <во время беременности><во время {триместр} беременности> [в данном случае – это строгое противопоказание] (см. раздел 4.3).

<Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции <во время <и вплоть до {число} недель после завершения> терапии.>>

Пример 2

<Опыт применения у человека *[указать]* свидетельствует о том, что {действующее вещество} может вызывать врожденные пороки *[указать]* при введении во время беременности.

А <В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).>

[или]

В <Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно (см. раздел 5.3).>

{Торговое наименование} не следует применять <во время беременности><во время {триместр} беременности>, если только клиническое состояние женщины не требует терапии {действующим веществом}.

<Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции <во время <и вплоть до {число} недель после завершения> терапии.>>

Пример 3

<Опыт применения у человека *[указать]* свидетельствует о том, что {действующее вещество} может вызывать врожденные пороки *[указать]* при введении во время беременности.

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. раздел 5.3).

{Торговое наименование} не следует применять <во время беременности><во время {триместр} беременности>, если только клиническое состояние женщины не требует терапии {действующим веществом}.

<Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции <во время <и вплоть до {число} недель после завершения> терапии.>>

Пример 4

<Данные о применении {действующего вещества} у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

А <В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).>

[или]

В <Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно (см. раздел 5.3).>

Применение {Торговое наименование} <во время беременности><во время {триместр} беременности> и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.>

Пример 5

<Данные о применении {действующего вещества} у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности).

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. раздел 5.3).

В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять {Торговое наименование} <во время беременности><во время {триместр} беременности.>

Пример 6

<Средний объем данных о применении {действующего вещества} у беременных женщин (300–1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и (или) неонатальной токсичности.

А <В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).>

[или]

В <Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно (см. раздел 5.3).>

В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять {Торговое наименование} <во время беременности><во время {триместр} беременности.>

Пример 7

<Средний объем данных о применении {действующего вещества} у беременных женщин (300–1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и (или) неонатальной токсичности.>

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Применение {Торговое наименование} <во время беременности><во время {триместр} беременности>, при необходимости, возможно.

Пример 8

<Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов беременности) свидетельствует об отсутствии пороков развития и фето- и (или) неонатальной токсичности при применении {действующего вещества}.>

{Торговое наименование} допускается применять <во время беременности><во время {триместр} беременности>, исходя из клинической необходимости.

Пример 9

<Влияние на беременность не ожидается, поскольку системная экспозиция {действующего вещества} ничтожна.>

{Торговое наименование} допускается применять во время беременности. *[Например, лекарственные препараты, ничтожная системная экспозиция (ничтожная системная фармакодинамическая активность) которых подтверждена в клинических условиях]*

2. Подраздел «Лактация»

Пример 1

<{Действующее вещество} (метаболиты) проникают в грудное молоко человека, показано влияние на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании, матери которых применяли препарат.>

[или]

<{Действующее вещество} (метаболиты) обнаружены в организме новорожденных (детей), матери которых применяли препарат. <Влияние {фармацевтической субстанции} на новорожденных (детей) неизвестно.>

[или] <Сведений о влиянии {действующего вещества} на новорожденных (детей) недостаточно.>>

[или]

<{Действующее вещество} (метаболиты) проникают в грудное молоко человека в количестве, достаточном для оказания влияния на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании.>

<{Торговое наименование}><противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3)> *[или]* <не следует применять в период грудного вскармливания>.>

[или]

<В период лечения {Торговое наименование} грудное вскармливание следует прекратить.>

[или]

<Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии {Торговое наименование},

принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.>

Пример 2

<Сведения о проникновении {действующего вещества} (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют.>

[или]

<Данных о проникновении {действующего вещества} (метаболитов) в грудное молоко человека недостаточно.>

[или]

<Данных о проникновении {действующего вещества} (метаболитов) в грудное молоко животных недостаточно.>

[или]

<Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении {действующего вещества} (метаболитов) в грудное молоко (более подробно см. раздел 5.3).>

[или]

<Физико-химические данные предполагают проникновение {действующего вещества} (метаболитов) в грудное молоко человека.>

Не исключен риск для новорожденных (детей).

<{Торговое наименование} <противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3)> *[или]* <не следует применять в период грудного вскармливания>.>

[или]

<В период лечения {Торговое наименование} грудное вскармливание следует прекратить.>

[или]

<Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии {Торговое наименование}, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.>

Пример 3

<Влияние {действующего вещества} на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании матерями, принимающими препарат, не обнаружено.>

[или]

<В связи с ничтожной системной экспозицией {действующего вещества} у кормящей грудью женщины влияния на новорожденного (ребенка), находящегося на грудном вскармливании, не ожидается.>

[или]

<{Действующее вещество} (метаболиты) в плазме новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании, матери которых применяли препарат, не обнаружены.>

[или]

<{Действующее вещество} (метаболиты) не проникают в грудное молоко человека.>

[или]

<{Действующее вещество} (метаболиты) проникают в грудное молоко человека, однако в терапевтических дозах {Торговое наименование} влияние на новорожденных (детей) не ожидается.>

{Торговое наименование} допуская применять в период грудного вскармливания.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Стандартные формулировки для указания условий хранения
лекарственных препаратов**

<Не храните при температуре выше [25 °С, 30 °С]> или <Хранить при температуре ниже [25 °С, 30 °С]>

<Хранить в холодильнике (2-8 °С)>

*<Хранить и перевозить в холодильнике (2-8 °С)>**

<Хранить в морозильной камере при температуре [температурный диапазон]>

*<Хранить и транспортировать в замороженном виде при температуре [температурный диапазон]>***

<Не охлаждать> или <Не замораживать>

*<Хранить в оригинальной [вид упаковки]>*****

*<Хранить [вид первичной упаковки (контейнера)]*** плотно закрытым>*****

*<Хранить [вид первичной упаковки (контейнера)]*** во внешней упаковке>*****

<Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения>

*<Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения, [температурный диапазон]>******

<... для того, чтобы защитить от [света, влаги]>

Примечания:

* Данные по стабильности, полученные в 25°C / 60% относительной влажности (АСС) должны быть приняты во внимание при принятии решения о возможности транспортировки при отсутствии охлаждения. Это допускается только в исключительных случаях.

** Указание допускается использовать, только если по результатам исследований стабильности принято соответствующее решение.

*** Конкретное название вида упаковки, которая будет использоваться (например, бутылка, блистер и т.д.)

**** Следует использовать, если лекарственный препарат чувствителен к свету и (или) влаге.

***** В зависимости от лекарственной формы и свойств лекарственного препарата, может быть риск ухудшения качества из-за действия физических факторов, например, если подвергается воздействию низких температур. Низкие температуры в некоторых случаях могут оказывать влияние на упаковку. Необходимо дополнительно указывать эту возможность.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Максимальный срок хранения стерильных лекарственных
препаратов после первого вскрытия или восстановления**

1. Общие сведения

Настоящее приложение распространяется на все стерильные препараты для медицинского применения, за исключением радиофармацевтических и приготовляемых или модифицируемых *ex tempore*.

Поскольку предугадать все возможные условия, при которых препарат будут вскрывать, разводить, восстанавливать, хранить и т.д. затруднительно, пользователь несет ответственность за поддержание качества лекарственного препарата, вводимого пациенту. В целях содействия пользователю держатель регистрационного удостоверения обязан провести необходимые исследования и указать соответствующие сведения в информации для пользователя (например, ОХЛП, ЛВ, маркировке) в соответствии с примерами, указанными ниже и выделенными курсивом.

В отношении сроков и условий хранения отдельных категорий стерильных лекарственных препаратов после их вскрытия заявителю необходимо также учитывать рекомендации Фармакопеи Союза.

В настоящем приложении рассматривается срок между вскрытием первичной упаковки (контейнера) лекарственного препарата и временем его введения пациенту, продолжительность введения как таковая не учитывается.

2. Безконсервантные стерильные препараты

2.1. Общие указания

<Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С.>.

<С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.>.

<Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.>.

2.2. Указания для препаратов для инфузий или инъекций

<Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С.>.

<С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя и, в целом, не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если восстановление (разведение) и т.д. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.>.

2.3. Консервированные лекарственные препараты на водной основе (включая противомикробные консерванты и самоконсервируемые препараты) Безводные лекарственные препараты (например, масляные)

<Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение x часов (дней) при y °С.>

<С микробиологической точки зрения после вскрытия лекарственный препарат допускается хранить не более чем z дней при температуре t °С. Иные условия и продолжительность хранения являются ответственностью заявителя.>

Заявитель обязан обосновать значения z и t в индивидуальном порядке; z не должно, в целом, превышать 28 дней.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 8
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

П РА В И Л А
**составления единых общих характеристик лекарственного препарата
и листовок-вкладышей на разные дозировки**

1. Критерии объединения нескольких дозировок в единую ОХЛП

В целях упрощения работы и экспертизы информации о лекарственных препаратах рекомендуется для всех языков составлять единые ОХЛП в отношении разных дозировок одной и той же лекарственной формы. ОХЛП должны быть полностью идентичны (за исключением специфичных для дозировок сведений), например, если показания к применению для разных дозировок не совпадают, то ОХЛП комбинировать не допускается.

При использовании объединенных терминов следует использовать только первичную лекарственную форму, например, возможно комбинирование «раствор для инъекций во флаконе» и «раствор для инъекций в предварительно заполненном шприце» с указанием только «раствор для инъекций».

Информация о различных лекарственных формах всегда должна быть в разных ОХЛП.

По общему правилу, при первичной регистрации лекарственного препарата следует использовать единые ОХЛП.

2. Реализация

Данные правила отражены в Рекомендациях по заполнению шаблона ОХЛП (приложение № 11 к настоящим Требованиям).

2.1. Первичная регистрация: заявителям рекомендуется использовать единые ОХЛП.

2.2. Зарегистрированные лекарственные препараты: держателям регистрационных удостоверений рекомендуется составить единую ОХЛП в рамках следующих процедур:

подтверждение регистрации (перерегистрация);

расширение ряда лекарственных форм и дозировок;

внесение изменений IВ и II типов, затрагивающих дополнения к информации о лекарственном препарате.

3. Составление единых ОХЛП (см. представленный ниже пример)

В разделах, в которых приводятся специфичные для различных дозировок сведения, необходимо использовать подзаголовки.

Подзаголовок необходимо выделить подчеркиванием, он должен содержать наименование лекарственного препарата, дозировку(и), к которым он применим, и лекарственную форму (например, «*X 5 мг таблетки, X 10 мг таблетки*» и т.д.). После указания специфичной для дозировки информации необходимо предусмотреть определенный промежуток, чтобы четко обозначить конец специфичной информации и возобновление указания общих сведений.

В разделе 1 «Наименование лекарственного препарата» указывать подзаголовки не требуется.

Пример

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

[Торговое наименование] 5 мг таблетки

[Торговое наименование] 10 мг таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

[Торговое наименование] 5 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг Z.

[Торговое наименование] 10 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг Z.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

[Торговое наименование] 5 мг таблетки

Таблетки от белого до слегка желтого цвета с гравировкой «5» на одной стороне и «Y» на обратной.

[Торговое наименование] 10 мг таблетки

Таблетки от белого до слегка желтого цвета с гравировкой «10» на одной стороне и «Y» на обратной.

В последующих разделах комбинированных ОХЛП могут содержаться различающиеся сведения:

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

(4.2. Режим дозирования и способ применения)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

(6.1. Перечень вспомогательных веществ)

(6.3. Срок годности)

(6.5. Характер и содержание первичной упаковки <а также специального оборудования, предназначенного для применения, введения или имплантации>)

(6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении и другой работе)

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(Й)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

4. Единый листок-вкладыш

Правила составления единого ЛВ являются отдельными и напрямую не зависят от составления единой ОХЛП. В связи с этим, использование единых ОХЛП возможно (если соблюдены соответствующие критерии), даже если составление единого ЛВ не допустимо.

Заявитель вправе подать заявку на регистрацию с единым ЛВ для нескольких дозировок одной и той же лекарственной формы. Единый ЛВ допустим при соблюдении следующих трех условий:

а) режим дозирования, указанный в ОХЛП (ЛВ), предусматривает, по меньшей мере, два режима (например, фаза подбора дозы, коррекция дозы в зависимости от клинического ответа или у особых групп);

б) ЛВ полностью идентичны, за исключением небольшого числа специфичных для дозировок сведений;

в) предлагаемый комбинированный ЛВ не допускает путаницы между приемом разных дозировок и не приводит к риску неправильного применения лекарственного препарата пациентом или потребителем.

В целях составления комбинированного ЛВ заявитель должен включить в заявление на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье соответствующее обоснование. Запрос будет рассмотрен в ходе процедуры экспертизы, решение будет приниматься в индивидуальном порядке.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

РЕКОМЕНДАЦИИ

по указанию дозировки (количественного содержания действующих веществ) в наименовании лекарственных препаратов (в соответствии с разделом 1 ОХЛП и разделом «наименование» маркировки и ЛВ)

1. Общие рекомендации

Лекарственный препарат маркируется в виде «(торговое) наименование + дозировка + лекарственная форма». Такое указание рассматривается в качестве полного наименования препарата, в связи с этим, использование в настоящем приложении слова «наименование» следует понимать как полное наименование лекарственного препарата, содержащего все три элемента. Действующее вещество необходимо указывать непосредственно под полным наименованием.

Согласно пункту 1 раздела III настоящих Требований, дозировка в наименовании лекарственного препарата – есть количество (содержание) действующего вещества в единице лекарственной формы, а также в единице массы или объема лекарственного препарата, значимое для правильной идентификации и применения лекарственного препарата. Кроме того, она должна соотноситься с информацией, содержащейся в разделе 2 «Качественный и количественный состав» и разделе 4.2 «Режим дозирования и способ применения» ОХЛП.

Содержание действующего вещества в единице массы или объема лекарственного препарата также называется концентрацией и приводится преимущественно для недозированных лекарственных препаратов.

Для некоторых видов лекарственных форм дозировку выражают количеством действующего вещества, высвобождаемого из лекарственной формы в единицу времени.

Цель указания дозировки в наименовании лекарственного препарата заключается в представлении наиболее значимой информации о количестве лекарственного препарата с целью его применения, легкой идентификации и различения от других форм выпуска, а также назначения врачом с учетом других аспектов процесса назначения и применения лекарственных препаратов. Эта цель отлична от целей разделов 2 и 6.2 ОХЛП и раздела 2 маркировки, в которых содержатся более подробные и аналитические данные о точном количестве препарата как в отношении содержания действующего вещества (активной части молекулы действующего вещества), так и лекарственного препарата. По этой причине указание дозировки в разделе 1 ОХЛП должно основываться на критериях удобства для потребителя (назначающего лица), нежели критериях качества (аналитических критериях).

В связи с этим, степень детализации между разделами 1 и 2 ОХЛП может различаться, поэтому при указании дозировки в разделе 1 зачастую не требуется включать избыточные сведения, которые содержатся в других, более технических разделах ОХЛП (маркировки). Например, если дозировка в наименовании отражает только общее количество действующего вещества в первичной упаковке, в других разделах ОХЛП (маркировки) необходимо привести четкое указание общего объема и концентрации на единицу объема. Аналогично, если дозировка в

наименовании указывается в виде концентрации на единицу объема, в других разделах ОХЛП (маркировки) необходимо четко указать общее количество действующего вещества и общий объем лекарственного препарата. Точное указание этих ключевых элементов в предлагаемой маркировке и на упаковочном материале заявителем является ключевым аспектом при экспертизе макетов и образцов, направленным на снижение риска ошибки дозирования. Дизайн, используемый фармацевтической компанией, должен обеспечивать заметность и однозначность ключевой информации для правильного применения лекарственного препарата.

Дозировку (концентрацию) указывают, как правило, для одно-, двух- и трехкомпонентных лекарственных препаратов. В отдельных случаях допускается указание дозировки (концентрации) для четырех- и пятикомпонентных лекарственных препаратов.

Дозировка (концентрация) лекарственных препаратов указывается на первичной и вторичной упаковках и входит в состав информации о лекарственном препарате, предоставляемой пациентам и специалистам здравоохранения в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, в официальных и справочных изданиях, электронных информационно-поисковых системах.

Настоящие рекомендации по указанию дозировки различных лекарственных форм направлены не только на достижение гармонизации между схожими лекарственными препаратами и лекарственными формами, но особенно на совершенствование маркировки лекарственных препаратов для обеспечения правильного и безопасного применения лекарственных препаратов и минимизации ошибок дозирования.

Рекомендации распространяются исключительно на указание дозировки в наименовании лекарственных препаратов и не затрагивают

автоматически другие регуляторные процедуры (например, правила присвоения номеров регистрационных удостоверений, расчета величины пошлин, выбора между изменением, требующим и не требующим новой регистрации, и др.).

2. Рекомендации по указанию дозировки в наименовании лекарственных препаратов

Наиболее подходящее указание «дозировки» в наименовании лекарственного препарата определяется в индивидуальном порядке, и допустимы и (или) необходимы исключения из общего правила.

В дополнение к факторам, упомянутым в разделе 1 настоящего приложения, выделяют дополнительные факторы, которые необходимо учитывать для правильного определения наиболее подходящего указания «дозировки», например, дозировки в маркировке лекарственных препаратов, исследуемых в клинических исследованиях¹, или при наличии дозирующего изделия. Если в упаковку вложено подходящее дозирующее изделие и с помощью него будет вводиться одна или несколько фиксированных доз, следует принять во внимание его влияние на указание дозировки.

2.1. Для указания дозировки (концентрации) применяют следующие сокращения единиц измерения:

- г — грамм
- мг — миллиграмм
- мкг — микрограмм
- мл — миллилитр

¹ В идеале, тот же подход к выражению дозировки следует использовать при маркировке исследуемых лекарственных препаратов.

Для указания дозировки также применяют активности, указанные в подпункте 1.1. раздела III настоящих Требований.

При указании дозировки наименование единицы лекарственной формы не приводится. Например, 200 мг, а не 200 мг/таблетка; 20 МЕ, а не 20 МЕ/флакон.

2.2. Количественное указание дозировки (концентрации)

2.2.1. При указании дозировки (концентрации) ее численное значение должно быть выражено в рациональном виде, что достигается путем выбора соответствующих единиц измерения или соответствующих приставок для образования десятичных кратных и дольных единиц измерения.

2.2.2. При указании дозировки (концентрации) выбирают единицы измерения, позволяющие использовать целые, а не дробные числа, или целые числа с дробным разрядом 1-го и 2-го порядка. Например, 50 мкг, а не 0,05 мг; 200 мг, а не 0,2 г; 1,5 мг, а не 0,0015 г.

2.2.3. При указании дозировки (концентрации) выбирают единицы измерения, позволяющие избежать чисел, содержащих более трех разрядов (1000 и более). Например, 1,5 г, а не 1500 мг; 5 мг, а не 5000 мкг.

В случаях, когда дозировка выражена не в единицах массы, в частности в МЕ или других единицах, на упаковке допускаются сокращения «млн.», «млрд.», например 5 млн. МЕ, однако в ОХЛП и ЛВ они не должны применяться.

2.2.4. В случае, когда производитель выпускает лекарственный препарат одного наименования в одной лекарственной форме с разным количеством действующего вещества, дозировки указывают в одинаковых единицах для всей линейки лекарственного препарата. Например, 0,75 г, 1 г и 1,5 г, а не 750 мг, 1 г и 1,5 г; 250 мг, 500 мг и 1000 мг, а не 250 мг, 500 мг и 1 г.

2.2.5. В случае использования в качестве действующих веществ эфиров, солей, сольватов указывают содержание действующего вещества в пересчете на активную часть молекулы (кислоту, основание, безводное или сухое вещество). Например, при использовании в качестве действующего вещества *кетотифена фумарата* указывают содержание действующего вещества в пересчете на *кетотифен*.

В случае, если используемые соли, эфиры отличаются фармакологическим действием, а также в устоявшихся случаях, допускается указывать дозировку в пересчете на всю молекулу действующего вещества (например, *бензилпенициллина натриевая соль*).

2.2.6. Для двухкомпонентных лекарственных препаратов содержание каждого из двух действующих веществ указывают, используя знак слеша «/» и одинаковые единицы измерения, например, «25 мг/50 мг».

Для многокомпонентных лекарственных препаратов содержание каждого из действующих веществ указывают последовательно, в порядке, соответствующем группировочному (общепринятому) наименованию, используя знак «+» или «/». Например, для комбинации

«Амлодипин+Валсартан+Гидрохлоротиазид» – «5 мг+160 мг+12,5 мг», где 5 мг – содержание амлодипина, 160 мг – содержание валсартана, 12,5 мг – содержание гидрохлоротиазида.

«Амлодипин/Валсартан/Гидрохлоротиазид» – «5 мг/160 мг/12,5 мг», где 5 мг – содержание амлодипина, 160 мг – содержание валсартана, 12,5 мг – содержание гидрохлоротиазида.

При этом используют одинаковые единицы измерения для обозначения содержания каждого из действующих веществ (в случае использования массовых единиц выражения).

2.3. Указание концентрации для лекарственных препаратов

2.3.1. Для указания концентрации применяют комбинацию отношений единиц измерения, приведенных в подпункте 2.1:

г/мл	грамм на миллилитр
мг/мл	миллиграмм на миллилитр
мкг/мл	микрограмм на миллилитр
мг/г	миллиграмм на грамм
мкг/г	микрограмм на грамм
мкг/мг	микрограмм на миллиграмм
МЕ/мл	Международная Единица биологической активности на миллилитр
МЕ/г	Международная Единица биологической активности на грамм
МЕ/мг	Международная Единица биологической активности на миллиграмм.

2.3.2. Указание дозировки в процентах не допускается, за исключением зарегистрированных лекарственных препаратов (или новых дозировок таких препаратов), дозировки которых традиционно выражались таким способом (в частности инфузионные и инъекционные растворы: изотонический раствор натрия хлорида, растворы глюкозы и альбумина). При этом допускается использование процента «%» в значениях:

массовый процент, выражающий количество граммов действующего вещества в 100 граммах лекарственного препарата;

массо-объемный процент, выражающий количество граммов действующего вещества в 100 миллилитрах лекарственного препарата;

объемный процент, количество миллилитров действующего вещества в 100 миллилитрах лекарственного препарата.

2.3.3. При указании концентрации действующего вещества в единице массы или объема лекарственного препарата цифру «1» не указывают. Например, 200 МЕ/мл, а не 200 МЕ/1 мл.

2.3.4. Допускается указывать содержание действующего вещества в ином количестве массы или объема лекарственного препарата, приводя при этом данное количество препарата, например, 200 МЕ/0,5 мл.

2.3.5. Для многокомпонентных лекарственных препаратов концентрацию указывают с учетом п. 2.2.6, например, (25 мг/50 мг)/5 мл или (25 мг + 50 мг)/5 мл.

Таблица. Указание дозировки (концентрации) для различных лекарственных форм

В таблице использованы следующие условные обозначения: x мг/мл = концентрация; z мг = общее содержание действующего вещества; y мл = общий объем; z мг/ y мл = общее содержание действующего вещества в общем объеме.

Лекарственная форма	Тип первичной упаковки ²	Предпочтительное обозначение дозировки ³	Способ выражения дозировки (концентрации) ⁴
Лекарственные препараты для приема внутрь			
Твердые однодозные лекарственные формы (например, таблетки, капсулы)	Однодозный	Количество на единицу дозирования	на z мг
Твердые лекарственные формы (например, гранулы)	Многодозный	Количество единицу массы	на x мг/г
Мягкие лекарственные формы (например, паста, гель для	Однодозный	Общее количество в первичной упаковке	z мг
	Многодозный	Количество на	на x мг/г

² Однодозная первичная упаковка содержит количество препарата, предназначенное для полного или частичного применения за один прием. Многодозная первичная упаковка содержит количество препарата, пригодное для двукратного и более дозирования.

³ Количество фармацевтической субстанции или действующего начала соответственно.

⁴ Кроме указанных в таблице, могут быть использованы другие приемлемые единицы измерения, для выражения дозировки (концентрации).

Лекарственная форма	Тип первичной упаковки ²	Предпочтительное обозначение дозировки ³	Способ выражения дозировки (концентрации) ⁴
приема внутрь)		единицу массы	
Жидкие лекарственные формы (например, ампулы, саше)	Однодозный	Общее количество в первичной упаковке	z мг
	Многодозный	Количество на единицу объема	x мг/мл
Порошки (гранулы) для приготовления жидких лекарственных форм	Однодозный	Общее количество в первичной упаковке	z мг
	Многодозный	Количество на единицу объема после растворения	x мг/мл

Лекарственные препараты для парентерального введения
--

Жидкие лекарственные формы	Однодозный (при единовременном введении ⁵)	Общее количество в первичной упаковке	z мг ⁶
	Однодозный (при частичном введении ⁵)	Количество на единицу объема	x мг/мл ⁶
	Многодозный	Количество на единицу объема	x мг/мл
Порошки для приготовления жидких	Однодозный	Общее количество в первичной упаковке	z мг

⁵ Единовременное введение – применение всего количества действующего вещества, содержащегося в первичной упаковке единовременно в рамках одного введения. Частичное введение – вводимая доза рассчитывается в индивидуальном порядке (в мг/кг массы тела, в мг/м²), а неиспользованная часть лекарственного препарата уничтожается.

⁶ Если в наименовании лекарственного препарата концентрация указывается в виде «дозировки», на упаковке необходимо четко указать общее содержание в общем объеме. Если в наименовании лекарственного препарата общее количество действующего вещества в первичной упаковке указывается в виде «дозировки», на упаковке необходимо также указать общий объем или общее содержание в общем объеме и концентрацию. Если в наименовании лекарственного препарата указывается общее количество в общем объеме в виде «дозировки», на упаковке также следует указать концентрацию.

Лекарственная форма	Тип первичной упаковки ²	Предпочтительное обозначение дозировки ³	Способ выражения дозировки (концентрации) ⁴
лекарственных форм ⁷	Многодозный	Количество на единицу объема после растворения	x мг/мл
Концентраты	Однодозный (при единовременном введении ⁵)	Общее количество в первичной упаковке	z мг ⁶
Концентраты	Однодозный (при частичном введении ⁵)	Количество на единицу объема перед разведением	x мг/мл ⁶
Концентраты	Многодозный	Количество на единицу объема перед разведением	x мг/мл
Имплантаты			
Имплантаты		Общее количество в имплантате	z мг
Лекарственные препараты для наружного, трансдермального, ректального, вагинального введения, нанесения на слизистую оболочку полости рта, десен			
Твердые лекарственные формы (например, суппозиторий, таблетка, капсула)	Однодозный	Количество на единицу дозирования	z мг
Твердые лекарственные формы (например, порошок)	Многодозный	Количество на единицу массы	x мг/г
Трансдермальные препараты для системного применения (например, трансдермальный пластырь)	Однодозный	Номинальное количество, высвобождаемое в единицу времени	x мг/у ч
Трансдермальные	Однодозный	Общее количество	z мг

⁷ При наличии частной рекомендации в отношении объема для растворения дозировку в качестве альтернативы допускается указывать в виде общего количества в общем объеме после растворения «z мг/у мл».

Лекарственная форма	Тип первичной упаковки ²	Предпочтительное обозначение дозировки ³	Способ выражения дозировки (концентрации) ⁴
препараты для местного применения (например, трансдермальный пластырь)		в пластыре	
Мягкие лекарственные формы (например, крем, гель, мазь)	Однодозный Многодозный	Количество на единицу массы	х мг/г
Жидкие лекарственные формы	Однодозный Многодозный	Общее количество в первичной упаковке Количество на единицу объема	z мг х мг/мл

Лекарственные препараты для ингаляций

Ингаляционные лекарственные формы (например, твердые капсулы, аэрозоли, газы)	Однодозный Многодозный	Количество доставляемой дозы	в х мг/доза
Раствор (суспензия, эмульсия) для небулайзера	Однодозный	Общее количество в упаковке	z мг
Раствор (суспензия, эмульсия) для небулайзера	Многодозный	Количество на единицу объема	х мг/мл

Офтальмологические, ушные и назальные лекарственных препараты

Жидкие лекарственные формы	Однодозный Многодозный	Количество на единицу объема	х мг/мл
Мягкие лекарственные формы (например, мазь)	Однодозный Многодозный	Количество на единицу массы	х мг/г

2.4. Особые случаи указания дозировки (концентрации)

2.4.1. Для лекарственных препаратов для приема внутрь в многодозовой

упаковке, форма применения которых отличается от исходной формы (требуется проведение преобразования путем растворения, разбавления), дозировку указывают для формы применения. Например, «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 4 мг/мл» – при отсутствии дозирующего устройства; «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 20 мг/5 мл» – при комплектации дозирующим устройством.

2.4.2. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов указывают общую радиоактивность, выраженную радиоактивностью нуклида в беккерелях (ГБк, МБк, кБк) в единице дозы (для дозированных лекарственных препаратов) или радиоактивную концентрацию, выраженную радиоактивностью нуклида в беккерелях (ГБк, МБк, кБк) в единице первичной упаковки (для недозированных лекарственных препаратов).

2.4.3. Дозировка (концентрация) не указывается для следующих лекарственных препаратов:

в лекарственной форме «газ медицинский», «масло», «жидкость»;

в виде фасованного лекарственного сырья и предназначенных для приготовления водных извлечений;

сложных солевых растворов для инфузионного введения;

гомеопатических препаратов;

поливитаминных препаратов и препаратов, содержащих поливитамины в комбинации с минеральными компонентами и других.

2.4.5. На упаковке (этикетке) жидких лекарственных препаратов для инъекций, кроме дозировки, может быть указана концентрация действующего вещества в 1 мл. Для содержимого упаковки объемом менее 1 мл допускается указывать содержание действующего вещества в общем объеме упаковки, например: 12,5 мг/0,625 мл. В случае, если назначение лекарственного препарата зависит от его концентрации в процентах, допускается, наряду с ней, указывать содержание действующего вещества в общем объеме упаковки, например: 1 % (100 мг/10 мл).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

ШАБЛОН
общей характеристики лекарственного препарата

<▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.>¹

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

{(Торговое) наименование, дозировка, лекарственная форма}

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

{Наименование действующего вещества (или веществ)}

<2.1 Общее описание>

¹ В настоящем приложении, а также приложениях №№ 2, 4, 5 введены следующие правила использования скобок:

{текст} – в поле между скобками вносится информация, исходя из состава и особенностей лекарственного препарата;

<текст> – в поле между скобками текст выбирается или удаляется из предложенных стандартных формулировок (выделены курсивом) в зависимости от лекарственного препарата.

<2.2 Качественный и количественный состав>

<Вспомогательное вещество (вспомогательные вещества), наличие которого(ых) надо учитывать в составе лекарственного препарата: {перечислить вещества}>

<Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.>

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

<Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.>

<Риска не предназначена для разделения таблетки.>

<Таблетку можно разделить на равные дозы.>

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

<Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.>

<{X} показан к применению у <взрослых, новорожденных, младенцев, детей, подростков, в возрасте {от x до y} <лет, месяцев>.>

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Особые группы пациентов

Дети

<<Безопасность> <и> <эффективность> {X} у детей в возрасте

*{от x до y} <месяцев, лет> <на данный момент> не <установлены>>
<Данные отсутствуют>.*

<Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе <4.8><5.1><5.2>, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования>.

<{X} не следует назначать (применять) у детей в возрасте {от x до y} <лет, месяцев> в связи с опасением(ями) относительно <безопасности> <эффективности>>.

<По показанию (ям) {указать показание(я)} {X} у <детей, детей в возрасте от {от x до y} <месяцев, лет>> <не применяется>.

<{X} противопоказан у детей в возрасте {от x до y} <лет, месяцев> {при показании (показаниях)...} (см. раздел 4.3).>

Способ применения

{Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним}

<Инструкции по <приготовлению> <растворению> лекарственного препарата перед применением см. в разделе <6.6> <и> <12>.>

4.3. Противопоказания

<Гиперчувствительность к действующему веществу (действующим веществам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 <или {название остаточной(ых) производственной(ых) примеси (ей)}>

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<Дети>

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

<Исследования взаимодействия не проводились.>

{Дополнительные сведения об особых группах.}

{Дети}

<Исследования взаимодействия проводились только на взрослых>

4.6. Фертильность, беременность и лактация

{Беременность}

{Кормление грудью}

{Фертильность}

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

<{Торговое наименование} <не оказывает или оказывает незначительное влияние, оказывает слабое влияние, оказывает умеренное влияние, оказывает выраженное влияние на эти способности> на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.>

<Не применимо.>

4.8. Нежелательные реакции

<Дети>

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

<Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Союза.>

4.9. Передозировка

<Дети>

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: {группа}, код АТХ: [{код}, <пока не присвоен>]

<{(Торговое) название} является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).>

<5.1.1. Механизм действия>

<5.1.2. Фармакодинамические эффекты>

<5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность>

<5.1.4. Дети>

<Уполномоченные органы государств – членов Союза освободили от обязанности представлять результаты исследований {наименование лекарственного препарата} во всех подгруппах детей при {состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению}. См. раздел 4.2 по применению у детей.>

<Уполномоченные органы государств – членов Союза отложили обязательство представлять результаты исследований {наименование лекарственного препарата} в одной или более подгруппах детей при {состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению}. См. раздел 4.2 по применению у детей.>

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «регистрация на условиях» и по нему ожидается представление дополнительных данных. {Наименование уполномоченного органа государства – члена Союза} будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости.>

<<{(Торговое) название}, данный лекарственный препарат, содержащий {название действующего вещества (действующих веществ)}> не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей {условие, соответствующее плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению} См. раздел 4.2 по применению у детей.>

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам» в связи с <редким заболеванием, научными соображениями, этическими соображениями> все необходимые сведения о данном лекарственном препарате получить невозможно. {Наименование уполномоченного органа государства – члена Союза} будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная ОХЛП будет обновляться по мере

необходимости>.

5.2. Фармакокинетические свойства

<5.2.1. Абсорбция>

<5.2.2. Распределение>

<5.2.3. Биотрансформация>

<5.2.4. Элиминация>

<5.2.5. Линейность (нелинейность)>

<5.2.6. Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость>

5.3. Данные доклинической безопасности

<В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен>.

<В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым >.

<Имеются следующие нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии лекарственного препарата в дозах, схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость.>

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

<Отсутствуют.>

6.2. Несовместимость

<Не применимо.>

<В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами>

<Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе <6.6> <i><12>.>

6.3. Срок годности (срок хранения)

<...> <6 месяцев> <...> <1 год> <18 месяцев> <2 года> <30 месяцев> <3 года> <...>

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

<Условия хранения после <восстановления> <разбавления> <первого вскрытия> лекарственного препарата см. в пункте 6.3.>

6.5. Характер и содержание первичной упаковки <и специальное оборудование для использования, введения или имплантации>

<Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации>

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

<6.6.1. Применение у детей>

<Нет особых требований <к утилизации>.>

<Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.>

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

{Название страны}

{Наименование держателя регистрационного удостоверения и юридический (фактический) адрес}

<{тел}>

<{факс}>

<{адрес электронной почты}>

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Претензии потребителей направлять по адресу:

{Название страны}.

{Наименование держателя регистрационного удостоверения и юридический (фактический) адрес}.

<{тел}>.

<{факс}>.

<{адрес электронной почты}>.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

<Дата первой регистрации: {ДД месяц ГГГГ}>

*<Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):
{ДД месяц ГГГГ}>*

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}> <{ДД/ММ/ГГГГ}> <{ДД месяц ГГГГ}>

<11. ДОЗИМЕТРИЯ> (ЕСЛИ ПРИМЕНИМО)

<12. ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАДИОФАРМА-
ЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ>

*<Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы
следует утилизировать в установленном порядке.>*

Общая характеристика лекарственного препарата {Торговое наименование} доступна на сайте в сети Интернет уполномоченного органа государства – члена Союза {сайт уполномоченного органа} и (или) в информационной системе Союза {сайт Союза}.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 11
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственного
препарата для медицинского
применения

УКАЗАНИЯ
по заполнению шаблона общей характеристики лекарственного
препарата

Ниже приведены разделы информации, предусмотренные Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов на территории Евразийского экономического Союза. В случае высокотехнологичных лекарственных препаратов соответствующие разделы перечислены в приложении № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Для всех языков использование комбинированных ОХЛП для различных дозировок той же лекарственной формы целесообразно (для экспертизы и последующего принятия решения) в тех случаях, когда ОХЛП полностью идентичны, за исключением небольшого числа специфичных для дозировок сведений (например, если показания к применению для разных дозировок не совпадают, то ОХЛП комбинировать не допускается). При использовании комбинированных терминов следует использовать только первичную лекарственную форму, например, возможно комбинирование «раствор для инъекций во флаконе» и «раствор для инъекций в предварительно заполненном шприце». При

условии выполнения вышеперечисленных условий обоснование не требуется. Более полные рекомендации по данному вопросу представлены в приложении № 8 к настоящим Требованиям.

Если различные дозировки не удовлетворяют вышеописанным критериям (например, при различиях в показаниях к применению для различных дозировок), заявители вправе представить ОХЛП на различные дозировки в одном документе только целей экспертизы, четко указывая заглавными буквами дозировку или лекарственную форму, в отношении которой существуют альтернативные текстовые элементы. Однако для каждой дозировки и лекарственной формы заявитель должен представить отдельную ОХЛП, содержащую сведения обо всех возможных вариантах содержимого упаковки, относящихся к рассматриваемой дозировке и лекарственной форме в следующем порядке:

версия на русском языке – непосредственно после выдачи референтным государством положительного решения о регистрации;

версии на всех остальных языках государств – членов Союза – не позднее 25 календарных дней со дня выдачи референтным государством положительного решения о регистрации (т.е., непосредственно после включения комментариев государств-признания).

Стандартные формулировки приведены в шаблоне приложения № 1 к настоящим Требованиям, которые следует использовать в каждом отдельном случае. Если заявитель вынужден отклониться от приведенных формулировок с целью учета особых требований, относящихся к лекарственному препарату, альтернативные или дополнительные формулировки будут рассмотрены на индивидуальной основе.

В том случае, если стандартная формулировка или требования приложения № 1 к настоящим Требованиям не нуждаются в каких-либо

пояснениях или рекомендациях по заполнению, то в настоящем приложении этот раздел шаблона ОХЛП пропускается.

Только для лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности:

Черный символ ▼ и формулировки к нему должны размещаться только перед разделом 1 ОХЛП. Черный символ должен представлять собой перевернутый равносторонний треугольник черного цвета: размер символа должен быть пропорциональным размеру шрифта следующего за ним типового текста, а минимальная длина каждой стороны треугольника должна составлять 5 мм. Для подготовки приложений с информацией о лекарственном препарате можно использовать черный треугольник, представленный в данном шаблоне (см. ниже).

<▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.>

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рекомендации к написанию дозировок содержатся в приложении № 9 к настоящим Требованиям.

В этом разделе и далее символы «®», «™» к тексту не добавляются; слова «таблетки» и «капсулы» употребляются во множественном числе.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Для высокотехнологичных лекарственных препаратов, если высокотехнологичный лекарственный препарат содержит клетки или

ткани, необходимо предоставить подробное описание этих клеток или тканей и их конкретное происхождение, в том числе виды животных в случаях их не человеческого происхождения. В этом случае, в данном разделе следует выделить подзаголовки:

<2.1 Общее описание>

<2.2 Качественный и количественный состав>

Кроме того, в случае высокотехнологичных лекарственных препаратов могут приводиться пояснительные изображения, если это необходимо.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

<Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.>

<Риска не предназначена для разламывания таблетки.>

<Таблетку можно разделить на равные дозы.>

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Указать, если это необходимо:

<Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.>

<{X} показан к применению у <взрослых, новорожденных, младенцев, детей, подростков, в возрасте {от x до y} <лет, месяцев>.>

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дополнительные подзаголовки, такие как «Лица пожилого возраста» или «Пациенты с почечной недостаточностью» включаются при

необходимости.

Особые группы

Дети

<<Безопасность> <и> <эффективность> {X} у детей в возрасте {от x до y} <месяцев, лет> или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу <на данный момент> не <установлены>>

Необходимо также добавить одно из следующих выражений:

<Данные отсутствуют>.

<Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе <4.8><5.1><5.2>, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования>.

<{X} не следует назначать (применять) у детей в возрасте {от x до y} <лет, месяцев> или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу в связи с опасением(ями) относительно <безопасности> <эффективности>>. При этом причина(ны) должна(ны) указываться с перекрестными ссылками на разделы с подробными данными (например, 4.8 или 5.1).

<По показанию (ям) {указать показание (я)} {X} у <детей><детей в возрасте от {от x до y} <месяцев, лет>> или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу <не применяется>

<{X} противопоказан у детей в возрасте {от x до y} <лет, месяцев> или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу {при показании (показаниях)...} указать показание (показания) (см. раздел 4.3).>

Способ применения

{Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним}

Приводятся указания по правильному применению лекарственного препарата медицинскими работниками или пациентом.

В ЛВ могут быть приведены дополнительно специальные рекомендации по применению лекарственного препарата, например, в случае ингаляторов, самостоятельного подкожного введения ЛП пациентом. При необходимости, могут приводиться пояснительные рисунки, в особенности для высокотехнологичных лекарственных препаратов.

<Инструкции по <приготовлению> <растворению> лекарственного препарата перед применением см. в разделе <6.6> <и> <12>.>

4.3. Противопоказания

<Гиперчувствительность к фармацевтической(им) субстанции(ям) или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1<или {наименование остаточной(ых) примеси(ей)}>.>

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Должны быть включены при необходимости, для упрощения поиска нужной информации, подзаголовки (например, «Влияние на серологические тесты» «Печеночная недостаточность», «Удлинение интервала QT»).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

<Исследования взаимодействия не проводились.>

<Дети>

<Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.>

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Стандартные формулировки, используемые для описания применения лекарственного препарата при беременности и лактации см. в приложении № 5 к настоящим Требованиям.

Дополнительные подзаголовки, такие как «Женщины с детородным потенциалом», «Контрацепция у мужчин и женщин», могут быть включены при необходимости.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При необходимости, следует описать эффект влияния.

4.8. Нежелательные реакции

Условные обозначения частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA, изложены в приложении № 4 к настоящим Требованиям.

Соответствующие подзаголовки должны использоваться для облегчения поиска нужной информации о нежелательной реакции и для каждой соответствующей особой группы популяции, например: «Резюме профиля безопасности», «Табличное резюме нежелательных реакций», «Описание отдельных нежелательных реакций» (также подраздел может быть озаглавлен названием соответствующей нежелательной реакции), «Прочие особые популяции».

<Дети>

Данный подраздел должен быть использован для ВСЕХ лекарственных препаратов.

В конце раздела 4.8 должен располагаться следующий подзаголовок
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

<Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Союза.>

В опубликованной версии утвержденных ОХЛП с информацией о лекарственном препарате указываются фактические подробные данные национальной системы сообщения о нежелательных реакциях лекарственных препаратов соответствующего государства – члена Союза (соответствующих государств – членов Союза) в следующем виде:

<p><i><Государство – член Союза></i> <i><Адрес: индекс, город, улица, номер здания></i> <i><Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства – члена Союза></i> <i><Телефон></i> <i><Факс></i> <i><Электронная почта></i> <i><Веб-сайт></i></p>
--

Могут быть необходимы лингвистические корректировки в зависимости от грамматических правил государственных языков государств – членов Союза.

4.9. Передозировка

При необходимости приводятся дополнительные подзаголовки, такие как «Симптомы» или «Лечение (тактика устранения симптомов передозировки)».

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: {группа}, код АТХ: [{код}, <пока не присвоен>]

Для лекарственного препарата, зарегистрированного как биоаналог (биоподобный лекарственный препарат), необходимо включить следующие сведения:

<{(Торговое) название} является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).>

<5.1.4. Дети>

Если компетентные уполномоченные органы государств – членов Союза освободили от необходимости клинических исследований в педиатрической популяции или отложили их, необходимо указать следующее:

а) при освобождении от необходимости клинических исследований во всех подгруппах:

<Уполномоченные органы государств – членов Союза освободили от обязанности представлять результаты исследований {наименование лекарственного препарата} во всех подгруппах детей при {состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению}. См. раздел 4.2 по применению у детей.>;

б) при отложенных обязательствах, распространяющихся, по меньшей мере, на одну подгруппу:

<Уполномоченные органы государств – членов Союза отложили обязательство представлять результаты исследований {наименование лекарственного препарата} в одной или более подгруппах детей при

{состояние, соответствующее решению по плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению}. См. раздел 4.2 по применению у детей.>.

Для лекарственных препаратов, зарегистрированных по процедуре «регистрация с условиями» необходимо указать следующее утверждение:

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «регистрация с условиями» и по нему ожидается представление дополнительных данных. {Наименование уполномоченного органа государства – члена Союза} будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости>.

<<{(Торговое) название} или для воспроизведенных лекарственных препаратов: <референтный лекарственный препарат, содержащий {название действующего вещества (действующих веществ)}> не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей {условие, соответствующее плану исследования у детей по утвержденному показанию к применению} См. раздел 4.2 по применению у детей>.

В отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных по «исключительным обстоятельствам», необходимо указать следующее утверждение:

<Данный лекарственный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам» в связи с <редким заболеванием, научными соображениями, этическими соображениями> все необходимые сведения о данном лекарственном препарате получить невозможно. {Наименование уполномоченного органа государства – члена Союза} будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная ОХЛП будет обновляться по мере

необходимости>.

5.2. Фармакокинетические свойства

В данный раздел могут, при необходимости, включаться дополнительный подзаголовок или подзаголовки, такие как «Почечная недостаточность», «Печеночная недостаточность», «Лица пожилого возраста», «Дети» или «Другие особые группы» (указать соответствующий подзаголовок).

5.3. Данные доклинической безопасности

Могут быть включены, при необходимости, дополнительные подзаголовки, такие как «Исследования на молодняке животных».

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Приводится название вспомогательного(ых) вещества(веществ).

Для высокотехнологичных лекарственных препаратов должны быть описаны консервирующие системы.

6.2. Несовместимость

<Не применимо.> Данное указание используется в случае необходимости, например, для твердых пероральных лекарственных форм.

Для препаратов для парентерального применения указывают:

<В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами>

<Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе <6.6>

<u> <12>.>

6.3. Срок годности (срок хранения)

Указывается информация о сроке годности (сроке хранения) лекарственного препарата и стабильности во время применения после первого вскрытия и (или) восстановления (разведения). Должен указываться только один общий срок хранения лекарственного препарата, даже если различные его компоненты имеют разный срок годности (например, порошок и растворитель). Дата истечения срока годности такого комплекта (ЛП с растворителем) или набора (комплект 2-х и более ЛП) определяется по более ранней дате истечения срока годности компонента ЛП, входящего в комплект (набор).

Стандартные формулировки, используемые для описания срока годности (срока хранения) см. в приложении № 7 к настоящим Требованиям.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Стандартные формулировки, используемые для описания для условий хранения см. в приложении № 6 к настоящим Требованиям.

Общие условия хранения лекарственного препарата указываются с перекрестной ссылкой на раздел 6.3, при необходимости:

<Условия хранения после <восстановления> <разведения> <первого вскрытия> лекарственного препарата см. в разделе 6.3.>

6.5. Характер и содержание первичной упаковки *<и специальное оборудование для использования, введения или имплантации>*

Дополнительный заголовок *<и специальное оборудование для использования, введения или имплантации>* включается только для высокотехнологичных лекарственных препаратов.

При необходимости, могут включаться пояснительные рисунки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Следует привести указания по приготовлению лекарственного препарата и способов обращения с ним, при необходимости, в том числе указания по утилизации лекарственного препарата и отходов, оставшихся после его применения. Возможно включение пиктограмм, дополняющих текст, при необходимости.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

[Название страны на языке текста.]

{Название и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{электронная почта}>

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Претензии потребителей направлять по адресу:

{Название страны}.

{Наименование держателя регистрационного удостоверения и юридический (фактический) адрес}.

<{тел}>.

<{факс}>.

<{адрес электронной почты}>.

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(Й)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ)

РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

В соответствии с требованиями по подготовке текста ОХЛП, дата должна указываться в следующем формате:

<Дата первичной регистрации: {ДД месяц ГГГГ}>

<Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): {ДД месяц ГГГГ}>

Дата должна совпадать с датой первичной регистрации рассматриваемого лекарственного препарата. Она не должна отражать даты утверждения отдельных дозировок и (или) форм выпуска, введенных посредством внесения изменений и (или) дополнений в дальнейшем.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

В соответствии с требованиями по подготовке текста ОХЛП, дата должна указываться в следующем формате:

<{ММ/ГГГГ}> либо <{ДД/ММ/ГГГГ}> либо <{ДД месяц ГГГГ}>

Этот раздел заполняется уполномоченным органом и (или) держателем регистрационного удостоверения в момент печати после того, как появляется информация о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата.

В случае изменений типа IА, затрагивающих информацию о лекарственном препарате, дата изменения текста должна совпадать с датой внесения изменения держателем регистрационного удостоверения.

Для изменений типа IБ, II и срочных изменений, связанных с безопасностью лекарственного препарата, дата изменения текста должна совпадать с датой решения уполномоченного органа государства – члена Союза о внесении изменений в регистрационное удостоверение.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 12

к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

ТРЕБОВАНИЯ

по подготовке текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листка-вкладыша)

Настоящее приложение разработано в качестве одной из мер регулирования маркировки и представления информации о лекарственном препарате пациентам, а также с целью оказания содействия лицам, занимающимся дизайном и написанием ЛВ для пациента. Оно содержит правила, предъявляемые к ЛВ для пациента, а также описание надлежащей практики в области информационного дизайна – с целью предоставления пациентам, полагающимся на представляемые сведения, возможности принимать решения относительно безопасного и эффективного применения назначенных лекарственных препаратов.

Настоящее приложение формулирует требования уполномоченных органов государств – членов Союза в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения, сформированные на основании потребностей медицинских работников и, что самое главное, пациентов относительно предоставления высококачественной информации о лекарственном препарате для пациентов.

1. Общие сведения

Согласно результатам исследований, пациенты расценивают ЛВ, поставляемый вместе с препаратом, как наиболее важный после врачей и

фармацевтических работников источник информации. Вместе с тем, пациентам требуется больше информации по сравнению с тем, что они получают в настоящее время. Законодательно обязательный ЛВ является доступным и авторитетным, а для некоторых пациентов, единственным письменным источником информации о лекарственном препарате, который они принимают.

Качественная информация позволяет пациентам полноценно участвовать в согласованном принятии решения по поводу применения препаратов, назначенных или рекомендованных медицинскими работниками. В основе оказания самопомощи, обеспечение возможностей для которой является ключевой целью правительств, лежит обладание пациентами в достаточном объеме высококачественной информацией, на основе которой они принимают решения. При приобретении безрецептурных лекарственных препаратов взаимодействие между пациентом и медицинским работником может быть ограничено или сведено к нулю. В последнем случае письменная информация приобретает особую ценность для безопасного применения препарата.

2. Цель

Цель настоящего приложения заключается в содействии большему саморегулированию фармацевтической отрасли при внесении изменений в ЛВ. Применение приложения позволяет достичь ясности и понятности представляемой информации при составлении ЛВ на любой лекарственный препарат, что создает предпосылки для должных действий пациентов. Листки, соответствующие требованиям приложения, также отражают взгляды пациентов, что предусмотрено законодательством.

Перед подачей ЛВ в уполномоченные органы государств – членов Союза лица, занимающиеся их дизайном и составлением, должны учесть

представленную ниже информацию, поскольку любое несоответствие настоящему приложению может привести к необходимости обоснования отсутствия влияния таких несоответствий на безопасное применение лекарственных препаратов.

3. Сфера применения

Настоящее приложение по надлежащей практике составления ЛВ неразрывно связано с правом Союза в сфере обращения лекарственных средств. Держатели регистрационных удостоверений (далее – ДРУ) должны принимать его во внимание при составлении ЛВ в процессе регистрации и внесения изменений в рамках процедуры взаимного признания, децентрализованной и национальной процедур.

Настоящее приложение одинаково применимо к рецептурным и безрецептурным лекарственным препаратам, а также к лекарственным препаратам, которые применяются в условиях стационара. В рамках экспертизы досье и при аудиторских проверках уведомлений, а также при работе с жалобами на ЛВ уполномоченные органы государств – членов Союза анализируют безопасность пациента в свете накопленного опыта и всех сообщенных нежелательных явлений.

4. Требования к листку-вкладышу

Порядок представления информации и ее характер для всех ЛВ определяется в соответствии с нижеследующим:

4.1. ЛВ составляется на основании ОХЛП. Он должен включать информацию расположенную в следующем порядке:

4.2. в целях идентификации лекарственного препарата:

4.2.1. наименование лекарственного препарата, за которым следует дозировка и лекарственная форма и, если применимо, следует особо отметить предназначен ли он для применения у младенцев, детей или лиц

пожилого (старческого) возраста. Если лекарственный препарат содержит только одно активное (действующее) вещество, то его МНН (или при отсутствии такового – общепринятое наименование) необходимо указать в скобках сразу за торговым наименованием данного лекарственного препарата (оно отличается от торгового наименования); для лекарственных препаратов, содержащих несколько активных (действующих) веществ их следует указать в виде перечня под наименованием;

4.2.2. фармакотерапевтическую группу или описание активности, легко понимаемые пациентом;

4.3. показания к применению;

4.4. перечень сведений, необходимых до начала применения лекарственного препарата:

4.4.1. противопоказания;

4.4.2. необходимые меры предосторожности при применении;

4.4.3. виды взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия (например, с алкоголем, табаком, пищей), способные повлиять на действие лекарственного препарата;

4.4.4. специальные предупреждения;

4.5. необходимые и стандартные инструкции по надлежащему применению и, в частности:

4.5.1. режим дозирования;

4.5.2. метод и, при необходимости, путь введения;

4.5.3. частота применения с указанием, при необходимости, времени, когда лекарственный препарат может или должен применяться;

а также, в соответствующих случаях, в зависимости от свойств лекарственного препарата:

4.5.4. длительность лечения, если ее необходимо ограничить;

4.5.5. меры, которые необходимо принять в случае передозировки (как то: симптомы, неотложные процедуры);

4.5.6. меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата;

4.5.7. указание, при необходимости, на наличие риска симптомов отмены;

4.5.8. рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата;

4.6. описание нежелательных реакций, которые могут проявляться при стандартном применении лекарственного препарата и, при необходимости, меры, которые следует принять в этом случае;

4.7. ссылку на дату истечения срока годности, указанную в маркировке, с:

4.7.1. указанием на запрет применения лекарственного препарата по истечении срока годности;

4.7.2. в соответствующих случаях специальными условиями хранения;

4.7.3. при необходимости, предупреждением об определенных видимых признаках ухудшения качества;

4.7.4. полным качественным составом (фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ) и количественным составом фармацевтических субстанций с использованием их общепринятых наименований для каждой формы выпуска лекарственного препарата;

4.7.5. лекарственной формой каждой формы выпуска лекарственного препарата и ее содержания по массе, объему или количеству

доз в лекарственном препарате;

4.7.6. названием и адресом ДРУ и, в соответствующих случаях, имя представителя, назначенного владельцем с целью представления его интересов в государствах – членах Союза;

4.7.7. названием и адресом производителя;

4.8. если лекарственный препарат зарегистрирован под различными наименованиями в государствах – членах Союза, перечень наименований, зарегистрированных в каждой из них;

4.9. дату последнего пересмотра ЛВ.

В отношении лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга, дополнительно должно быть указано следующее «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу». Указанному предупреждению должен предшествовать черный символ, за которым должно следовать соответствующее стандартизованное разъяснение.

На всех лекарственных препаратах необходимо указывать стандартный текст, четко рекомендуемый пациентам при возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в национальную систему спонтанных сообщений, и указывающий на различные пути такого сообщения (электронное сообщение, почтовое отправление и (или) другое).

4.10. Перечень, указанный в пункте 4.3., должен учитывать:

а) условия применения в определенных группах (дети, беременные и кормящие грудью женщины, пожилые, лица с определенными патологическими состояниями);

б) сведения о возможном влиянии на способность управлять

транспортными средствами или работать с механизмами (если применимо);

в) перечень вспомогательных веществ, знание о которых необходимо для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата, описанных в приложении № 1 к настоящим Требованиям.

4.11. По усмотрению заявителя в целях обеспечения удобочитаемости, понятности и легкости восприятия ЛВ могут быть проведены консультации с целевыми группами пациентов и (или) пользовательское тестирование ЛВ.

4.12. Не позднее 1 января 2025 г. уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов Союза в Евразийскую экономическую комиссию представляются сводные отчеты о имеющихся систематический характер недостатках ОХЛП и ЛВ лекарственных препаратов, находящихся в обращении, и анализе возможных путей преодоления таких недостатков, которые публикуются на сайте комиссии, чтобы лучше отражать интересы пациентов и медицинских работников. Экспертный комитет при Евразийской экономической комиссии на основании отчета и, если применимо, консультации с заинтересованными лицами, разрабатывает рекомендации по улучшению удобочитаемости, изложению и содержанию указанных документов, для их рассмотрения Комиссией в установленном порядке.

4.13. При регистрации лекарственного препарата в составе регистрационного досье необходимо представить один или более макетов вторичной и первичной упаковок лекарственного препарата, а также проект ЛВ. В случае проведения консультаций с целевыми группами или пользовательского тестирования их результаты должны быть представлены уполномоченному органу (экспертной организации),

который осуществляет рассмотрение и экспертизу регистрационного досье.

4.14. Все предлагаемые изменения ЛВ, описанные в настоящем разделе, но не связанные с ОХЛП, должны подаваться органам государств – членом Союза, уполномоченным регистрировать лекарственные препараты. Если уполномоченные органы государств – членом Союза в течение девяноста дней со дня получения запроса не отказали во внесении изменений, заявитель вправе реализовать такие изменения.

4.15. ЛВ может содержать символы и пиктограммы, предназначенные для прояснения определенных сведений, упомянутых в пункте 4.1, и иных сведений, согласующихся с ОХЛП, полезных для пациента. Такие символы и пиктограммы не должны включать элементы рекламного характера.

4.16. ЛВ должен быть написан и сверстан ясно и понятно, позволяя пользователям действовать надлежащим образом, при необходимости при содействии медицинских работников. ЛВ должен быть удобочитаем на официальном языке или официальных языках государства – члена Союза, в гражданский оборот которого вводится лекарственный препарат, как того требует такое государство – член Союза в целях соблюдения настоящих требований.

Сведения, перечисленные в первом абзаце настоящего пункта, допускается приводить на нескольких языках при условии полноты изложения таких сведений на каждом из используемых языков.

4.17. Если лекарственный препарат не предназначен для прямого применения пациентами или если лекарственный препарат является труднодоступным, уполномоченные органы государств – членом Союза

вправе, руководствуясь при этом мерами, необходимыми для защиты здоровья человека, разрешить не указывать определенные сведения в маркировке или ЛВ. Они также вправе разрешить не указывать часть или все сведения на государственном(ых) языке(ах) государств – членов Союза, в оборот которых вводится лекарственный препарат, как того требует такое государство – член в целях настоящих требований.

4.18. Если требования настоящего раздела не выполняются, и ДРУ не отвечает на уведомления, уполномоченные органы соответствующих государств – членов Союза вправе приостановить соответствующую регистрационную процедуру до приведения ЛВ рассматриваемого лекарственного препарата в соответствие с требованиями настоящего раздела.

4.19. Помимо четкого указания слов «гомеопатический лекарственный препарат», в маркировке и, при необходимости, в ЛВ гомеопатического лекарственного препарата, претендующего на упрощенную процедуру регистрации, должны быть указаны следующие (и никакие другие) сведения:

а) научное наименование матрицы или матриц с последующим указанием степени их разведения, используя символы фармакопеи Союза; если гомеопатический лекарственный препарат состоит из двух и более матриц, научное наименование матриц на маркировке допускается дополнять торговым наименованием;

б) название и адрес держателя регистрационного удостоверения и, при необходимости, производителя;

в) способ введения и, при необходимости, путь введения;

г) дата истечения срока годности (месяц/год);

д) лекарственная форма;

- е) форма выпуска;
- ж) специальные условия хранения (при наличии);
- з) специальное предупреждение (при необходимости);
- и) номер регистрации;
- к) «гомеопатический лекарственный препарат без одобренного показания к применению»;
- л) предупреждение о необходимости обращения к врачу при сохранении симптомов.

Допустимо использовать комбинированные ЛВ для различных дозировок и (или) форм препарата. Подробные рекомендации по наилучшему соответствию приводятся в шаблонах информации о препарате (см. приложение № 16 к настоящим Требованиям).

Вместе с тем, шаблоны не учитывают вопросы дизайна и верстки, а также не содержат рекомендаций по обеспечению понятности для пациента представленной информации. В шаблоне содержится обоснование важности информационного дизайна, а также необходимости перевода ЛВ на все языки, включая русский, если гармонизированные тексты составлены на русском языке низкого качества. Заявителям необходимо обратиться к настоящим Требованиям, чтобы максимизировать качество полноцветных макетов, которые будут подаваться в уполномоченные органы государств – членов Союза в составе досье или уведомлений и которые будут являться частью зарегистрированного регистрационного досье.

Общие рекомендации, касающиеся результатов консультирования с целевыми группами пациентов, приведены в разделе 7.

5. Порядок представления и содержание информации

5.1. Порядок представления информации

Согласно разделу 4 настоящего приложения, предусмотрены шесть основных разделов ЛВ (необходимо включить сведения в каждый из них):

а) раздел «Идентификационные данные лекарственного препарата».

Необходимо указать наименование, фармацевтическую(ие) субстанцию(и) (должно быть приведено только одно наименование фармацевтической субстанции в таком порядке: наименование по Фармакопее Союза, фармакопеем государств – членов (или ведущим фармакопеем в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование), лекарственную форму и дозировку препарата;

б) раздел «Показания к применению».

Необходимо перечислить состояния, при которых разрешено применение препарата. Этот раздел должен включать все признанные целесообразными сведения о его пользе;

в) раздел «Сведения, знание которых необходимо перед началом применения препарата».

Случаи, при которых применение препарата не допустимо, все особые указания, меры предосторожности, взаимодействия с другими препаратами и пищевыми продуктами; сведения для особых групп пациентов (беременные или кормящие матери), а также влияние препарата на способность пациента управлять транспортными средствами;

г) раздел «Рекомендации по применению».

Способ применения препарата, включая путь и метод введения, частоту применения, продолжительность курса применения, меры, принимаемые при пропуске дозы и, если применимо, при передозировке, и

риск синдрома отмены.

д) раздел «Описание нежелательных реакций».

Все реакции, которые могут возникнуть при стандартном применении препарата, а также меры, принимаемые пациентом, при их возникновении. Нежелательные реакции необходимо перечислять по степени их серьезности и далее по частоте возникновения.

е) раздел «Дополнительные сведения».

Сведения о вспомогательных веществах, описание препарата, зарегистрированные размеры упаковок, условия хранения, наименование и адрес ДРУ и производителя.

Нет необходимости следовать порядку подразделов внутри перечисленных разделов – ДРУ следует найти лучший способ представления требуемых сведений. Если определенные подразделы, указанные в разделе 4 настоящего приложения, не применимы к определенному лекарственному препарату, в представляемый макет включать такое указание не требуется. Дополнительные сведения приведены в шаблоне ЛВ (приложение № 15 к настоящим Требованиям).

5.2. Содержание (информационное наполнение)

Раздел 4 настоящего приложения предусматривает необходимость составления листка в соответствии с ОХЛП. Способ изложения сведений важен для обеспечения понимания ключевой информации по безопасному применению. Перед направлением листка на пользовательское тестирование необходимо убедиться, что был принят во внимание способ изложения сведений и использован передовой опыт в этой области. Стиль изложения необходимо продумать до начала пользовательского тестирования в целях успешного проведения последнего.

Информационное наполнение не может быть идентичным сведениям, представленным в ОХЛП, и требует перевода на понятный для пациента официальный(е) язык(и) государства – члена Союза. Это обеспечит соответствие полученных макетов требованию о ясности и понятности, а также удобочитаемости на официальном языке государства – члена Союза.

Допускается перевод ЛВ на другие общеупотребимые в государствах – членах Союза языки при условии того, что представленные сведения идентичны на всех языках. В качестве элемента регистрационного досье утверждению подлежит лишь листок, составленный на официальном(ых) языке(ах) государства – члена Союза.

Согласованию подлежит версия «гармонизированного текста» как маркировки, так и ЛВ. Это позволяет государствам – членам Союза перевести сведения на свои национальные языки. Если необходимость использования разговорного русского языка не была учтена до завершения процедуры регистрации лекарственного препарата в рамках Союза, может потребоваться перевод версии «гармонизированного текста» информации для такого макета.

Более подробные сведения приведены в приложении № 17 к настоящим Требованиям.

Ключевые принципы:

- а) в первую очередь, необходимо устранить противоречия с ОХЛП и достичь соответствия требованиям, приведенным в разделе 4 настоящего приложения (см. также приложение № 15 к настоящим Требованиям);
- б) сложное изложение и медицинская терминология затрудняют понимание пациентами информации;
- в) изложение всей информации языком, понятным неспециалисту;

г) обеспечение возможности использования разговорного официального языка государства – члена Союза;

д) использование коротких предложений и (или) маркированных списков;

е) некоторые фразы, приведенные в шаблоне (см. приложение № 15 к настоящим Требованиям), могут вводить в заблуждение, в связи с чем допускается использовать более привычные для конкретного государства – члена Союза формулировки;

ж) не допускается использовать системно-органный классификацию нежелательных реакций, поскольку пациентам может быть сложно следовать этой логике. Нежелательные реакции необходимо сгруппировать по их серьезности, что позволит пациентам понять, когда и какие меры следует принимать;

з) необходимо убедиться, что пациенты четко проинформированы о рисках. Объяснения (включая частоту возникновения соответствующих нежелательных реакций) полезны читающим и могут лучше характеризовать возможный риск.

5.3. Использование шаблонов

Шаблон позволяет обеспечить представление требуемых сведений в правильном порядке (раздел 4 настоящего приложения). Вместе с тем, он не позволяет с помощью дизайна и расположения слов получить высококачественный документ, который смогут прочесть и понять пациенты. Соответствующее указание приводится в преамбуле к аннотированному шаблону (см. приложение № 16 к настоящим Требованиям).

Результаты исследований свидетельствуют, что пациенты могут не понимать формулировки заголовков и подзаголовков шаблона. При

подготовке макета листка для тестирования необходимо убедиться в том, что текст листка перефразирован с целью обеспечения перевода терминологии на понятный для пациента язык.

Необходимо особенно внимательно отнестись к разделам ЛВ, освещающим противопоказания, особые указания и меры предосторожности, а также нежелательные реакции. Они, как правило, являются громоздкими и изложены сложным языком. Необходимо использовать приведенные ниже рекомендации по дизайну, позволяющие снизить вероятность возникновения затруднений при тестировании.

6. Дизайн и расположение информации (верстка)

Хорошо составленный листок с простым дизайном является залогом того, что максимальное число людей сможет воспользоваться информацией, необходимой для принятия решения о применении препарата наиболее безопасным и эффективным способом.

Организация представляемых данных (информационный дизайн) обеспечивает легкость использования и понимания сложной информации. Это один из ключевых аспектов при разработке документа: риск неверного понимания может привести к серьезным последствиям – это происходит довольно часто в области представления информации о лекарственных препаратах. Разработка информационного дизайна – процесс, при котором может потребоваться перебрать несколько вариантов дизайна и их модификаций для конкретного ЛВ.

Специализированные организации в целях повышения качества составления ЛВ и увеличения вероятности успешного прохождения пользовательского тестирования предлагают услуги по анализу и совершенствованию дизайна и расположения информации в ЛВ.

Допускается пользоваться услугами таких организаций при составлению ЛВ.

6.1. Информационный дизайн

Вне зависимости от объема опыта в составлении и проектировании ЛВ, осведомленность о наилучшей практике информационного дизайна никогда не бывает лишней. В самом широком смысле информационный дизайн (будучи, вместе с тем, отдельным направлением деятельности) включает в себя следующее:

6.1.1. Информационная архитектура

Способ расположения информации в документе – важная составляющая информационного дизайна, подразумевающая, в частности, использование элементов, помогающих ориентироваться в тексте. Учет этого фактора способствует упорядочиванию и структурированию документа. Лишь немногие источники информации прочитываются от начала и до конца (за исключением художественной литературы), поэтому способ организации информации является важным аспектом, обеспечивающим способность читающего ориентироваться в тексте, а значит легко пользоваться представленной информацией.

6.1.2. Типографика

Под типографикой понимается шрифтовое оформление представляемой информации. Выбор гарнитуры и прочих элементов графического исполнения, таких как, например, цвет текста, необходимо осуществлять, ориентируясь на целевую аудиторию. При надлежащем использовании эти аспекты организуют и доводят информацию способом, удовлетворяющим потребности читающего. Если параметры типографики затрудняют прочтение, то вне зависимости от качества изложения текста в ЛВ, маловероятно, что пациенты захотят его прочитать.

Интервалы между частями текста позволяют создать ощущение открытости представляемой информации. Использование колонок текста, хорошо знакомых многим из газетных материалов, позволяет читающему легко усваивать информацию. Длина строки и межстрочный интервал – важные аспекты дизайна, которые необходимо учитывать при выборе подходящей верстки.

Приложение № 17 к настоящим Требованиям по удобочитаемости ЛВ содержит подробные рекомендации относительно минимально допустимого кегля шрифта.

6.1.3. Понятное изложение

Понятное изложение является законодательным требованием, предъявляемым к ЛВ. Разделом 4 предусмотрены понятность и удобочитаемость информации. Если ЛВ выглядит привлекательно, но качество его изложения низкое или широко используются технические термины, то возможность донесения информации до пациента вновь будет потеряна.

6.2. Целевая аудитория и как ее знание позволяет удовлетворить ее потребности

Перед написанием текста и размещением его в ЛВ необходимо определить область применения препарата, целевые группы и частные вопросы, требующие решения. Вовлечение в процесс потенциальных пациентов на раннем этапе составления ЛВ помогает обеспечить успешность последующего тестирования и применения ЛВ.

В этом контексте необходимо учесть потребности лиц пожилого возраста, лиц, для которых официальный язык государства – члена Союза не является родным, лиц с затруднениями в обучении, а также лиц с заболеваниями (например, сахарный диабет), способными привести

к нарушению зрения. Основные группы пациентов, на которые следует обратить внимание, перечислены ниже.

6.2.1. Дети и молодые люди (молодые взрослые)

Если лекарственный препарат предназначен пациентам из этой категории, необходимо определить, каким образом ЛВ удовлетворяет их информационные потребности.

В ряде случаев следует рекомендовать читающему обратиться к другим источникам информации, специально составленным для его возрастной группы, или предусмотреть отрывной корешок листка, который содержит ключевые сведения по безопасному применению лекарственного препарата, представленные таким образом, чтобы обеспечить легкий доступ к информации.

6.2.2. Госпитальные препараты

Если лекарственный препарат вводится или применяется в больничном учреждении, в разделе по применению лекарственного препарата необходимо определить способ разделения сведений, предназначенных медицинскому персоналу и пациенту, чтобы обеспечить каждую из этих категорий необходимой им информацией.

Для медицинских работников сведения, которые они должны принимать во внимание при введении препарата, необходимо представить на отдельной отрывной части листка.

Пациенту необходимо предоставить доступ к информации, содержащейся в ЛВ и необходимой для безопасного применения лекарственного препарата, с возможностью ее сохранения у данного пациента.

6.2.3. Офтальмологические препараты

Если лекарственный препарат является офтальмологическим, необходимо удостовериться, что кегль шрифта текста достаточно велик и позволяет пациентам с нарушением остроты зрения с легкостью ознакомиться с ним. Это предполагает возможное использование ЛВ большего объема или альтернативных дизайнов (например, альбомная ориентация страницы) с целью максимизации доступной площади.

6.3. Ключевые для пациента сведения

Перед написанием текста и размещением его на странице необходимо определить, какие сведения являются ключевыми для безопасного применения каждого конкретного лекарственного препарата. Это позволяет установить информацию, требующую отражения в заглавиях, а также отдельные сведения, требующие выделения в интересах читающего.

Определив ключевые сведения для безопасного применения для каждого лекарственного препарата, можно приступить к составлению опросника для пользовательского тестирования (если оно предусмотрено).

6.4. Содействие пациентам в навигации по документу

Расположение информации в документе является важным аспектом. Обязательный порядок представления сведений приведен в разделе 4 настоящего приложения, а шаблоны (см. приложение № 15 к настоящим Требованиям) позволяют обеспечить должное расположение информации в ЛВ. При использовании шаблона в целях правильного расположения информации, необходимо убедиться, что она переведена на язык, понятный целевой аудитории.

Затем необходимо продумать расположение заголовков и подзаголовков на странице, чтобы обеспечить возможность ориентации читающего в информации. Заголовки в ЛВ – ключевой инструмент,

позволяющий с первого взгляда увидеть структуру излагаемых сведений; кроме того, заголовки выполняют две функции:

заголовки обозначают начало раздела и позволяют читающему *найти* искомые сведения;

заголовок отражает характер приводимой в разделе информации, позволяя читающему *понять* ее.

Заголовки должны визуально выделяться, чтобы читающий мог с легкостью отличить заголовок от остального документа. Это облегчает поиск по документу на предмет определенного рода информации.

Выделение достигается несколькими способами, например:

- а) обращенный текст – белые буквы на темном фоне;
- б) увеличенный полужирный текст заголовка по сравнению с информацией, следующей за ним;
- в) увеличенный текст заголовка с выраженным контрастным цветом по отношению к информации, следующей за ним.

Заголовки должны правильно отражать содержимое разделов, которые они предваряют, и, по общему правилу, быть короче информации, которая следует за ними.

Некоторые разделы листка являются довольно длинными, поэтому в таких случаях целесообразно использовать подзаголовки, которые облегчают поиск в большом массиве информации. Это особенно важно для раздела 2 ЛВ, что требует осмотрительного использования заголовков и подзаголовков с надлежащей иерархией с целью разграничения сведений, которые необходимо представить в этом разделе.

6.5. Прочие факторы, подлежащие учету при разработке ЛВ

К другим аспектам, которые целесообразно учесть при совершенствовании дизайна и верстки, относятся такие факторы, как цвет, символы и пиктограммы, облегчающие понимание и поиск ключевой информации.

Ключевые аспекты, касающиеся дизайна и верстки, которые рекомендуется учитывать в дополнение к вышеприведенным аспектам:

а) необходимо убедиться в приемственности расположения заголовков, а также выделить их, увеличив шрифт или выделив текст полужирным;

б) рациональное использование цветов позволяет обеспечить хороший контраст, при этом злоупотребление цветами может стать самостоятельной проблемой;

в) пациентам нравится предметный указатель. Он особенно полезен при использовании буклетного формата, который вызывает большие затруднения с навигацией;

г) необходимо убедиться в максимально возможном размере текста и надлежащем использовании интервалов между частями текста. Плотный текст способствует снижению концентрации внимания пациента и затрудняет поиск необходимой информации;

д) длинные перечни нежелательных реакций выглядят устрашающе, целесообразно использование нумерованных списков. Необходимо сгруппировать нежелательные реакции по их серьезности и убедиться в понимании пациентами обстоятельств, требующих принятия неотложных мер;

е) необходимо убедиться, что сопряженные сведения расположены рядом и не разнесены по различным колонкам или сторонам листка.

Кроме того, составлен свод Критериев качества, которые используются для балльной оценки листков. Критерии качества приводятся в приложении № 18. Их использование в отношении листка, включаемого в досье, позволяет быстро получить количественную характеристику качества ЛВ и выявить необходимость дополнительных изменений, способных увеличить балльный счет.

7. Пользовательское тестирование

7.1. Правовая основа

Согласно разделу 4 настоящего приложения:

«В целях обеспечения удобочитаемости, понятности и легкости восприятия ЛВ может отражать результаты консультации с целевыми группами пациентов...». Результаты оценки, проведенной в виде консультации с целевыми группами пациентов, в этом случае следует представить уполномоченному органу.

Пользовательское тестирование или другие формы консультации с пациентами обеспечивают учет мнения пациентов о содержании, дизайне и верстке, что позволяет получить итоговый листок, подаваемый как часть регистрационного досье, позволяющий большинству потребителей лекарственного препарата принимать безопасные и правильные решения о его применении.

7.2. Определение пользовательского тестирования

В приложении № 17 к настоящим Требованиям приводится вариант метода пользовательского тестирования ЛВ, однако допускается возможность использования других методов, если они способны подтвердить способность пациентов использовать документ для поиска и понимания ключевых сведений, необходимых для безопасного применения конкретного лекарственного препарата.

Описанный метод представляет собой диагностический тест, демонстрирующий, в первую очередь, как работает листок на практике, а не подтверждающий качество смыслового наполнения текста (контроль последнего может проводиться, например, с помощью теста SMOGG). Этот гибкий инструмент разработки позволяет определить препятствия, снижающие способность понимания и использования людьми представленной информации, а также выявить проблемные области, требующие дополнительного внимания. Этот метод как этап процесса разработки листка представляет собой особую ценность. Если в ходе тестирования обнаруживаются препятствия для понимания информации, потребуется вносить тщательно продуманные изменения в целях совершенствования листка.

Допускается использовать иные методы пользовательского тестирования, которые так же будут рассмотрены уполномоченными органами государств – членом Союза. Важно проводить индивидуальные интервью в рамках пользовательского тестирования, с целью понимания, каким образом пациенты ориентируются в представленной информации.

Уполномоченные органами государств – членом Союза не требуют использования какого-либо определенного метода тестирования, а оценивают данные, свидетельствующие о том, что люди, которые будут пользоваться листком, способны найти необходимую информацию и должным образом воспользоваться ею.

ДРУ рекомендуется убедиться в том, что:

а) перед тестированием однозначно определена наиболее важная информация, например, предназначение лекарственного препарата, режим его дозирования, а также значимые нежелательные реакции и особые указания. Эта информация будет зависеть от действующего вещества

рассматриваемого лекарственного препарата. Вопросы, задаваемые участникам, должны охватывать ключевые сведения, необходимые для безопасного применения. Ключевые сведения для безопасного применения, скорее всего, будут содержаться в разделах 1-4 листка, однако распределение или широта вопросов будут отличаться от одного препарата к другому. Несмотря на то что некоторые препараты могут требовать составления вопросов на основании разделов 5 или 6, такие случаи, как правило, редки. Следует убедиться во включении в опросник всех ключевых сведений по безопасному применению, необходимых для получения положительных результатов;

б) субъекты из исследуемых выборок наиболее вероятно могут воспользоваться листком рассматриваемого препарата (включая ухаживающих лиц). Тестировать все популяции пациентов при всех возможных обстоятельствах не требуется, достаточно включить лиц, способных вообразить, что у них имеет место состояние, при котором применяется препарат. Во избежание недопонимания не допускается включать сведения, предназначенные для медицинских работников и других лиц, работающих с лекарственными препаратами. Лица, знакомые с лекарственным препаратом, как правило, непригодны для проведения тестирования, однако они могут служить источником ценных рекомендаций на этапе подготовки дизайна;

в) приведены убедительные доказательства в пользу того, что протестированные участники смогли найти и должным образом воспользоваться информацией. Вопросы, включенные в протокол, подвергнутся экспертизе относительно того, насколько хорошо они отражают выявленные ключевые сведения по безопасности. Вопросы должны быть открытыми, позволяющими участнику представить себя

в определенной ситуации, и не должны направлять его к ответу, содержащемуся в ЛВ. Каждый вопрос должен быть составлен надлежащим образом. Накопление данных, равно как и неспособность нахождения или понимания участниками одного или более значимых вопросов, не допустимы. Эксперты проверят заданные участникам значимые вопросы и соответствие каждого вопроса критериям успешности, выработанным до начала тестирования.

7.2.1. Интерпретация критериев успеха

Критерии успеха предполагают, что 90 % грамотных взрослых лиц должны быть способны найти сведения и 90 % из них должны быть способны понять информацию. В рамках двух групп, каждая из которых состоит из 10 участников, необходимо, чтобы информация в листке была найдена и понята 16 из 20 участников. Если результаты не дотягивают до этой границы, необходимо пересмотреть ЛВ и провести дополнительное тестирование. Если используются альтернативные методы тестирования, критерии успеха могут быть иными. Тем не менее, независимо от критериев успеха, каждый вопрос должен самостоятельно удовлетворять таким критериям.

7.2.2. Подготовка отчета, включаемого в досье

При составлении отчета, включаемого в досье, подаваемого уполномоченным органам, необходимо учесть опубликованные рекомендации. Кроме того, в отчет целесообразно включить следующие разделы:

7.2.2.1. Ключевые сведения для безопасного применения.

Такие сведения необходимо определить заранее индивидуально для каждого препарата. Необходимо описать, на основании чего получены вопросы, ориентируясь на ключевые сведения по безопасному

применению.

7.2.2.2. Выбор участников и их демографические характеристики.

Необходимо описать, насколько тестируемая популяция отражает наиболее вероятную популяцию пациентов рассматриваемого препарата как по полу, так и возрастному диапазону.

В целях исключения систематических ошибок (bias) необходимо описать критерии невключения и уровень образования участников.

7.2.2.3. Анализ по каждой протестированной группе.

Графическое представление является надлежащим способом донесения информации, однако графики должны быть четко промаркированы и легко поддаваться интерпретации.

Каждый вопрос должен выдержать соответствие критериям успеха.

Необходимо идентифицировать вопросы, с которыми у участников возникли затруднения. Эти затруднения могут возникать при поиске или понимании информации, или и при том и другом.

При использовании таких субъективных критериев как «легко», «с затруднениями» и т.д., необходимо описать, каким образом участники находили информацию; необходимо принимать во внимание, что уполномоченный орган негативно относится к выражениям «с затруднениями» или «с большими затруднениями», поэтому необходимо проанализировать, насколько легкость поиска информации была улучшена при внесении изменений в ЛВ.

Необходимо предложить изменения к ЛВ, направленные на устранение затруднений.

Необходимо повторно провести тестирование и составить по нему отчет.

7.2.2.4. Характеристика обратной связи со стороны участников

относительно листка и предложить изменения, учитывающие все вопросы общего характера.

7.2.2.5. Все версии ЛВ.

7.2.2.6. Первичные данные, полученные по результатам интервью, представлять не следует, достаточно резюме устных ответов. Если потребуются дополнительные сведения, в ходе экспертизы будет сделан запрос о необходимости ее представления.

Индивидуальные сведения о тестировании каждого участника представлять не требуется. Поскольку тестированию подвергается ЛВ, а не участники, поэтому такие данные не являются значимыми.

7.3. Обстоятельства, требующие проведения тестирования

Если выполнялось проведение пользовательского тестирования, в досье необходимо включить подтверждение этого. При регистрации воспроизведенного лекарственного препарата (или биоаналога) заявитель также может проводить пользовательское тестирование. Вместе с тем, это не означает, что необходимо проводить пользовательское тестирование (или его аналога) для всех ЛВ.

При проведении пользовательского или иного тестирования необходимо использовать полноцветный макет листка лекарственного препарата, вводимого в оборот. Не допускается использовать «текстовую» версию, поскольку дизайн и верстка оказывают существенное влияние на способность пациента находить и понимать ключевые сведения для безопасного применения.

ЛВ лекарственных препаратов, вводимых медицинскими работниками в больничных учреждениях, также могут содержать данные, подтверждающие соблюдение норм раздела 4 настоящего приложения.

В следующих случаях заявителю (ДРУ) следует предусмотреть

проведение пользовательского (или аналогичного) тестирования ЛВ, поскольку представление его результатов будет способствовать предупреждению возможных замечаний со стороны уполномоченных органов (экспертных организаций) относительно ненадлежащего качества информации, представляемой пациенту:

а) лекарственные препараты, содержащие новые химические соединения или выпускаемые в принципиально новых лекарственных формах;

б) лекарственные препараты, подвергшиеся изменению условий отпуска;

в) лекарственные препараты в ранее протестированный ЛВ которых внесены значимые новые сведения по безопасности, отдельные варианты которых перечислены ниже:

добавление большого количества новых клинических рекомендаций (в объеме, превышающем единичные слова или фразы) вследствие ограничений в связи с безопасностью или

включение новых популяций пациентов как следствие расширения показаний к применению препарата.

Эти изменения могут привести к смещению блоков текста, зачастую с уменьшением кегля шрифта, переориентации информации, изменению дизайна и верстки, зачастую с включением дополнительных колонок или переходу к формату буклета. Все такие изменения дизайна, которые не были проверены в ранее проведенном пользовательском тестировании или с помощью проведенного связующего исследования, заявителю (ДРУ) следует рассматривать как основание для представления дополнительных данных, подтверждающих соблюдение требований раздела 4 настоящего приложения.

За частными рекомендациями заявителям рекомендуется обращаться за консультацией в соответствующие уполномоченные органы государств – членов Союза.

При внесении существенных изменений в дизайн и верстку ранее протестированного листка зачастую требуется скорректировать размеры листка, чтобы соответствовать новым производственным мощностям. Если ориентация и расположение информации не изменяется, проведение дополнительного тестирования или связующего исследования не требуется. С другой стороны, изменение ориентации страницы и (или) размера текста и введение альтернативных форматов (переход на формат буклета) следует рассматривать как основание для проведения дополнительного связующего исследования, фокус-группы или, в некоторых случаях, полноценного пользовательского тестирования.

Если маркировка служит целям доведения информации, требуемой разделом 4 настоящего приложения, это также следует рассматривать как основание для проведения пользовательского тестирования.

Пользовательское (или аналогичное) тестирование не требуется, если изменения не предполагают внесение в листок нового слова или фразы в ранее протестированный раздел или, при изменении дизайна и верстки, не влияют на расположение или размер представленной информации.

7.4. Проведение связующего исследования

Понятие «связывание» применяется к листкам, которые достаточно близки (подобны) как по содержанию, так и верстке. При связывании успешное пользовательское тестирование ЛВ [«родительского» ЛВ] можно использовать в качестве обоснования не проведения тестирования аналогичных листков [«дочерних» ЛВ]. В некоторых случаях «дочерние»

ЛВ могут полагаться на результаты тестирования нескольких «родительских» ЛВ.

Поскольку дизайн и верстка информации являются ключевыми факторами ее использования и понимания, в целях успешного связывания «дочерние» ЛВ должны иметь тот же дизайн, верстку и стиль изложения, что и «родительский» ЛВ. Связывание не будет одобрено уполномоченным органом государства – члена Союза, если эти условия не выдерживаются.

7.4.1. Ключевые сведения для безопасного применения

В целях успешного пользовательского тестирования необходимо заблаговременно определить ключевые сведения для безопасного применения рассматриваемого лекарственного препарата. Для каждого лекарственного препарата эти сведения будут различаться. Опросник должен учитывать эти ключевые сведения и содержать подтверждение того, что пациенты способны найти и понять эти сведения с целью безопасного применения лекарственного препарата. Подобное пользовательское тестирование впоследствии можно использовать в качестве обоснования ЛВ, составленного тем же способом в отношении родственного препарата. В связующем исследовании ключевые сведения для безопасного применения, содержащиеся в «родительских» и «дочерних» ЛВ должны быть идентичными. Однако сведения по безопасности, вызывающие особые опасения, необходимо протестировать в отношении каждого дочернего ЛВ.

7.4.2. Формат, дизайн и верстка

Дизайн и верстка ЛВ являются основополагающими аспектами получения пациентами ключевых сведений по безопасному применению. Залогом успешности связывания является общий дизайн и верстка

«родительских» и «дочерних» ЛВ. Общие дизайн и верстка включают следующие важные аспекты:

- а) гарнитуру и кегль шрифта;
- б) заголовки и подзаголовки, включая однородность их расположения;
- в) размеры ЛВ, включая книжную (альбомную) ориентацию страницы и число колонок;
- г) использование цветов и выбор цветовой гаммы;
- д) стиль изложения и формулировки;
- е) верстка критических разделов ЛВ, касающихся безопасности;
- ж) использование пиктограмм.

Каждый новый дизайн листка (с конкретными размерами) или вариации в формате представления (например, буклет) должен пройти несколько успешных пользовательских тестирований, чтобы остальные листки могли претендовать на схожесть по формату в связующем исследовании. Количество необходимых пользовательских тестирований конкретного формата будет зависеть от сложности представляемой информации в каждом конкретном случае и подлежит определению в индивидуальном порядке.

7.4.3. Применение практики связывания

Ниже рассмотрены обстоятельства допустимости связывания с анализом критериев приемлемости. Во всех случаях целевая популяция пациентов должна быть одинаковой.

а) Расширение линейки

Связывание, как правило, допустимо в отношении ЛВ с той же фармакологически активной частью молекулы действующего вещества при различных дозировках и путях введения. В этих случаях

«родительским» ЛВ должен выступать листок, содержащий наиболее сложную для пациента информацию.

Например, ЛВ на диазепам в лекарственной форме «раствор для приема внутрь» можно выбрать в качестве «родительского» ЛВ на диазепам в таблетках («дочерний» ЛВ).

Если лекарственный препарат имеет состав, как правило, не поставляемый пациентам для самостоятельного применения, соответствующий ЛВ можно связать с ЛВ того же препарата, применяемого самостоятельно.

Например, ЛВ на инъекционный диазепам («дочерний») можно связать с ЛВ на диазепам в лекарственной форме «раствор для приема внутрь» («родительский»).

Если потенциально схожие препараты требуют понимания пациентом существенно различающихся способов применения, применяются различные критерии (например, ингалятор и пластырь). В данном случае необходимо будет обеспечить успешное прохождение пользовательского тестирования информации, касающейся режима дозирования. Однако «дочерний» ЛВ может полагаться на результаты пользовательских тестирований, проведенных на листках нескольких препаратов.

Например, к ЛВ на ингаляционный сальбутамол («дочернему») можно применить «двойное связывание», связав его с ЛВ на препарат сальбутамола для приема внутрь, прошедшим успешное пользовательское тестирование (в части информации, касающейся фармакологически активной части молекулы действующего вещества), и ЛВ на препарат беклометазона с идентичным ингалятором (в части информации, касающейся доставки).

Если портфель компании включает ряд стандартных лекарственных форм для местного применения (мази; крема; глазные, ушные и назальные капли или мази (крема); препараты для кожи волосистой части головы; лосьоны), отдельное тестирование инструкций по приготовлению и применению препарата в норме не требуются, если только они не содержат непротестированные пиктограммы (см. ниже).

При этом, сохраняется требование об одинаковости дизайна, верстки и стиля изложения дочерних ЛВ.

б) Лекарственные препараты из того же «фармакологического класса»

Связывание, как правило, приемлемо в отношении ЛВ на лекарственные препараты из того же терапевтического класса при условии схожести клинических сведений, содержащихся в сводной характеристике препарата (и, как следствие, информации в ЛВ). Важно, чтобы ключевые сведения по безопасному применению родственных препаратов были схожими. Вместе с тем, формат и верстка ЛВ, подвергаемых связыванию, должны быть одинаковыми. Это означает, что «дочерний» ЛВ необходимо пересмотреть и придать ему дизайн, верстку и лингвистический стиль, который соответствует «родительскому» ЛВ, который подвергся пользовательскому тестированию.

Терапевтически схожие препараты – это группа лекарственных препаратов со схожим механизмом действия. Ниже приводятся примеры, при этом включение этих терапевтически схожих примеров в пределах конкретных классов необязательно означает, что связывание автоматически удовлетворит уполномоченный орган государств – членов Союза в отношении ЛВ на следующие категории препаратов.

Сердечно-сосудистые препараты:

тиазидные и диуретики подобного действия;

β-адреноблокаторы;

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Средства, влияющие на центральную нервную систему:

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС);

трициклические и схожие антидепрессанты;

антигистаминные препараты;

бензодиазепины;

опиоидные анальгетики.

Противомикробные препараты:

пенициллины, цефалоспорины и макролиды;

противогрибковые препараты.

Средства, влияющие на костно-мышечную систему: нестероидные противовоспалительные препараты.

Эндокринологические лекарственные препараты: глюкокортикоиды.

Противоопухолевые лекарственные препараты: алкилирующие цитостатики.

Лекарственные препараты, используемые для питания: внутривенное питание.

Лекарственные препараты, применяемые в акушерстве и гинекологии: пероральные контрацептивы.

Лекарственные препараты, рассматриваемые в качестве членов одной «группы» лишь на основании области их применения, но которые, фактически, содержат препараты с различающимися механизмами действия и ключевыми сведениями по безопасному применению, подвергаются экспертизе в индивидуальном порядке.

В отношении следующих лекарственных препаратов, как правило, невозможно провести успешное связывание вследствие рознящихся клинических аспектов их действия и применения:

антиаритмические препараты, такие как амиодарон и дизопирамид;

противоэпилептические препараты, такие как вальпроевая кислота, ламотриджин и фенитоин;

болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, такие как препараты золота и пеницилламин.

В терапевтических областях с большим количеством лекарственных препаратов с различающимися механизмами действия, но менее критичными ключевыми аспектами для безопасного применения, возможно связывание. Ниже приведены примеры:

антациды и спазмолитические препараты;

противокашлевые препараты;

витамины;

препараты для орошения полости рта;

препаратов из группы кератолитиков.

В большинстве случаев, в качестве родительского выбирается ЛВ, содержащий информацию, максимальную по охватываемым аспектам.

в) Одинаковые ключевые сведения по безопасному применению

Если ключевые сведения по безопасному применению, установленные для ряда лекарственных препаратов, схожи, а ЛВ спроектированы, сверстаны и написаны идентичным способом, связывание в этом случае легко поддается обоснованию.

г) Однородность популяции пациентов

Лекарственные препараты в пределах одного класса, как правило, применяют у одной и той же популяции пациентов. Вместе с тем, небольшое количество препаратов применяют в нескольких терапевтических областях. Примером последних являются глюкокортикоиды. В таких случаях можно прибегнуть к «двойному» связыванию, убедившись, что «родительские» ЛВ, с которыми связываются «дочерние» ЛВ, охватывают все ключевые сведения по безопасному применению, обусловленные противопоказаниями, особыми указаниями, мерами предосторожности и нежелательными реакциями, а также учитывают вопросы, относящиеся к показаниям к применению и режиму дозирования.

д) Комбинированные препараты

ЛВ на комбинированный препарат, в целом, следует рассматривать в качестве «родительского» ЛВ для целей связывания «дочерних» ЛВ отдельных компонентов. Необходимо убедиться, что все ключевые сведения по безопасному применению отдельных компонентов включены в опросник комбинированного ЛВ. Допускается использовать ЛВ отдельных компонентов в качестве «родительских» ЛВ и связывать комбинированный ЛВ в качестве «дочернего» при условии того, что все различия в его верстке и длине успешно выдержали пользовательское тестирование в рамках препаратов, входящих в портфель компании.

е) Краткие ЛВ лекарственных препаратов с второстепенным терапевтическим действием

Краткие ЛВ на такие препараты, как правило, не требуют проведения пользовательского тестирования. Достаточно полагаться на успешные тестирования, проведенные с другими препаратами в рамках портфеля компании, даже если они не принадлежат тому

же терапевтическому классу. Примерами таких препаратов являются вода для инъекций, кремы на водной основе, глазные капли с гидроксипропилметилцеллюлозой (гипромеллозой).

ж) Безрецептурные препараты с различными второстепенными компонентами

Безрецептурные препараты с несколькими ингредиентами можно связать с ЛВ, которые успешно прошли тестирование основного(ых) компонента(ов), например, комбинированные анальгетики на основе парацетамола. Требование об одинаковости формата ЛВ сохраняется.

з) Пиктограммы

Пиктограммы, являющиеся элементом собственного стиля компании, подлежат проверке в рамках пользовательского тестирования. В целях их успешного связывания пиктограммы «дочерних» ЛВ должны иметь тот же дизайн, размеры и цветность, что и «родительский» ЛВ.

и) Связывание между компаниями

Каждая компания должна опираться на собственные данные. Однако при наличии разрешения на доступ к коммерческой информации, другая компания вправе использовать тот же ЛВ в качестве другого ДРУ при условии одинаковости ЛВ (за исключением информации о компании). В обоих случаях дизайн и верстка рассматриваемых ЛВ должны быть идентичны по всем рассмотренным выше аспектам. Использование различных логотипов компаний допустимо при условии их одинакового расположения в двух ЛВ и занятия ими схожей площади. Необходимо также представить декларацию, что заявитель ознакомлен с данными тестирования на оригинальный препарат и подтверждает, что пользовательское тестирование было удовлетворительным.

4.4.4. Составление и подача связующего отчета

Каждое регистрационное досье должно содержать данные, подтверждающие способность пациентов находить и понимать сведения, необходимые для безопасного и эффективного применения. Связующий отчет – это полный отчет, не включающий оригинальные данные, поданные в отношении «родительского» ЛВ. Перед утверждением «дочернего(их)» ЛВ необходимо представить результаты пользовательского тестирования «родительского» ЛВ и получить их одобрение. Это не препятствует одновременной подаче нескольких ЛВ на экспертизу.

а) Выявление ключевых сведений для безопасного применения

В отчете о связывании необходимо, в первую очередь, осветить ключевые сведения по безопасному применению, содержащиеся в «дочернем» ЛВ, и показать, как они были учтены в тестировании, проведенном с «родительским» ЛВ. Если ключевые сведения не идентичны (это характерно для многих ЛВ, подвергшихся связыванию), в связующем отчете необходимо критически оценить эти различия и включить их в опросник на «дочерний» ЛВ. Необходимо проанализировать схожесть ключевых сведений.

б) Вопросы дизайна и верстки

В обоснование связующего исследования необходимо провести критическое сравнение дизайна и верстки «дочерних» и «родительских» ЛВ и выявленной схожести.

в) Сложность сведений и стиля изложения

Необходимо представить критическое обсуждение сложности сведений, содержащихся в «родительском» и «дочернем» ЛВ. Необходимо

проанализировать и сравнить стиль изложения, использованный в обоих листках. И снова необходимо проанализировать схожесть и синергизм.

В каждом отчете следует отразить все вопросы общего характера, возникшие у участников в ходе пользовательского тестирования, касающиеся понравившихся и не понравившихся аспектов ЛВ.

7.5. Проведение фокус-групп

В ряде случаев целесообразно проведение фокус-группы. Фокус-группа нацелена лишь на отдельную часть листка и используется в обоснование определенного его изменения (после изменения ОХЛП) или в качестве элемента начальной регистрации при невозможности связывания отдельного аспекта листка с уже зарегистрированными ЛП.

Фокус-группа проводится схожим с полноценным пользовательским тестированием образом. При этом потребуются меньший набор вопросов, поскольку изучение производится в отношении лишь отдельной части ЛВ. Вместе с тем, в целях получения надежных данных, которые подвергнутся экспертизе, группировку участников следует проводить в соответствии с рекомендациями к проведению полноценного пользовательского тестирования.

Поскольку фокус-группа занимает меньше времени, чем полноценное пользовательское тестирование, ее можно проводить среди участников, набранных для полноценного пользовательского тестирования ЛВ на другой препарат в рамках той же сессии тестирования.

7.6. Экспертиза данных, представленных во исполнение требований раздела 4 настоящего приложения

Эксперт уполномоченного органа государства – члена Союза сначала проверяет соответствие ЛВ законодательным требованиям,

предусмотренным частью 1 раздела 4 настоящего приложения, включая порядок представления информации.

Затем оценивается дизайн и верстка листка, включая гарнитуру и кегль шрифта, а также способ изложения сведений, и принимается решение об общей удобочитаемости ЛВ, предназначенного к введению в оборот.

Далее определяется ключевая информация по безопасности, необходимая для безопасного применения лекарственного препарата, и устанавливается, совпала ли она с определенными заявителем ключевыми сведениями по безопасности, включаемыми в протокол и опросник для целей пользовательского тестирования.

Затем экспертизе подвергается пользовательское тестирование (или иная форма консультации с целевыми группами пациентов). Эксперт проверяет данные, подтверждающие способность участников сначала найти, а затем способность понять ключевые сведения по безопасности, установленные до начала тестирования. Эксперт проверяет также пригодность субъектов, поэтому в отчет необходимо включить достаточные сведения об их биографии и их значимости для целевой популяции пациента рассматриваемого препарата. Участников не допускается включать в подобное тестирование чаще, чем один раз в шесть месяцев.

Если данные свидетельствуют о том, что пациенты сталкиваются с затруднениями при определенных вопросах, может потребоваться пересмотр способа преподнесения сведений.

8. Включение дополнительной информации

8.1. Общие положения

Часть 9 раздела 4 предусматривает возможность включения в маркировку и ЛВ прочих сведений, совместимых с ОХЛП, полезных для пациента и, что важно, не носящих рекламного характера.

Многие пациенты, особенно принимающие на долгосрочной основе лекарственные препараты, отпускаемые по рецепту, могут извлечь пользу из дополнительных сведений о механизме действия лекарственного препарата и заболевании, при котором он применяется.

К сведениям, разрешенным в рамках данной категории, относятся дополнительные данные о применении лекарственного препарата, а также общие сведения о заболевании и способах его лечения.

8.2. Ссылки на другие источники информации

ЛВ для пациента (ЛВ) играет ключевую роль в доведении до пациентов сведений о лекарственном препарате и содействии его безопасному применению.

Основной целью компаний должно быть создание ЛВ, содержащего надлежащие сведения о лекарственном препарате, однако ЛВ изолированно не может удовлетворить все потребности пациентов в информации. Некоторым людям, применяющим лекарственный препарат, могут потребоваться дополнительные сведения. Настоящее приложение содержит описание дополнительных мер, которые можно принять в целях использования ЛВ в качестве ссылочного документа на другие источники информации для пациентов.

Примерами являются сведения о пациентских организациях и услугах, оказываемых производителем, такие как листки, журналы и

телефонная поддержка. Дизайн всех информационных материалов должен способствовать информированному принятию решений пациентами относительно своего здоровья.

Кроме того, к информационным материалам, указываемым в ЛВ, необходимо применить три ключевых законодательных принципа:

а) сведения должны быть совместимы с ОХЛП – это значит, что сведения должны касаться зарегистрированных показаний к применению и режима дозирования лекарственного препарата;

б) они должны быть полезными пациентам и (или) ухаживающим лицам в качестве образовательных материалов в соответствии с вышеописанным;

в) информационные материалы не должны носить рекламный характер: сведения о терапевтических альтернативах в сам ЛВ включать не допускается. В дополнительных материалах допускается привести сбалансированный обзор терапевтических возможностей и их место в доказанных терапевтических режимах, однако сравнительные высказывания (например, более новый, более эффективный, лучше переносится, больше доказательств в пользу применения, чем ХХХ и т.д.) не допускаются.

8.3. Возможные ссылки

8.3.1. Указание ссылок на информацию в альтернативных форматах

ЛВ является стандартным способом представления информации о лекарственном препарате производителями. Допускается представление альтернативных форматов ЛВ, таких как использование шрифта Брайля, CD-диска, аудио-диска или ЛВ с крупным шрифтом. Если необходимо что-то выделить в ЛВ, можно использовать полужирный шрифт кегль 14 пт.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 13
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Пример листка-вкладыша для гомеопатического лекарственного
препарата, регистрируемого по упрощенной процедуре**

Текст ЛВ, поставляемого с упаковкой лекарственного препарата

Листок-вкладыш: информация для потребителя

XXXX

Таблетки

Для применения у взрослых

Внимательно прочитайте весь листок-вкладыш, поскольку он содержит важную для вас информацию

Данный гомеопатический лекарственный препарат отпускается без рецепта врача. Для достижения наилучших результатов, данный гомеопатический лекарственный препарат следует применять в соответствии с указаниями, описанными в этом листке

- Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, вы захотите прочитать его ещё раз.
- Обратитесь за дополнительной информацией или консультацией к врачу или фармацевту, рекомендовавшему Вам принимать данный препарат
- Если ваши симптомы ухудшаются или улучшение не наступило после 2 недель лечения, Вам необходимо в любом случае обратиться к врачу
- Если любая из нежелательных реакций становится серьёзной или если вы заметили какие-либо нежелательные реакции, не перечисленные в данном листке-вкладыше, пожалуйста, сообщите своему врачу или фармацевту

В этом листке-вкладыше приводится следующая информация:

1. Что такое XXXX® и для чего он используется?
2. То, что вы должны принять во внимание, прежде чем принимать XXXX®?
3. Как применять XXXX®?
4. Какие побочные действия возможны?
5. Условия хранения
6. Более подробная информация

1. ЧТО ТАКОЕ XXXX® И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Область применения

Гомеопатический лекарственный препарат без одобренных показаний к применению, лекарственный препарат имеет длительный опыт применения для облегчения симптомов менопаузы, таких как приливы, потливость, учащённое сердцебиение, беспокойство, нарушения сна.

Эффективность данного гомеопатического лекарственного препарата в доклинических и клинических исследованиях не подтверждена¹.

Данный гомеопатический препарат является препаратом, который зарегистрирован исключительно на основе такого опыта длительного применения.

2. ТО, ЧТО ВЫ ДОЛЖНЫ ПРИНЯТЬ ВО ВНИМАНИЕ ПРЕЖДЕ, ЧЕМ ПРИМЕНИТЬ XXXX®?

XXXX® не должен применяться,

¹ Обязательное указание для всех гомеопатических лекарственных препаратов, регистрируемых по упрощенной процедуре регистрации.

если у вас аллергия или непереносимость действующих веществ, пшеничного крахмала или других компонентов препарата XXXX®.

Соблюдайте особую осторожность при применении XXXX® при следующих обстоятельствах:

В случае стойких, неясных или новых симптомов вам следует обратиться к врачу.

При применении XXXX® с другими лекарственными препаратами

Пожалуйста, сообщите своему врачу или фармацевту, если вы принимаете или недавно принимали любые другие лекарства.

Влияние на эффект XXXX® других лекарств не было описано.

При применении XXXX® вместе с едой и питьём

Эффект гомеопатического препарата может уменьшиться при курении или под влиянием других вредных привычек (например, употребление алкоголя).

Беременность и лактация

Препарат не предназначен для применения во время беременности и в период лактации.

Вождение и использование машин

Особых мер предосторожности не требуется.

Важная информация о некоторых из ингредиентов XXXX®

Это лекарство содержит лактозу (молочный сахар). Если у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного препарата. Количество лактозы в однократной дозе составляет X г, препарат следует с осторожностью принимать больным с сахарным диабетом.

Противопоказан лицам с аллергическими реакциями на пшеничный крахмал.

3. КАК ХХХХ® ПРИМЕНЯЕТСЯ?

Если иное не предписано специалистом, обычно принимают по 1 таблетке 3 раза в день. Вы должны принять таблетку за полчаса до или после еды.

При уменьшении симптомов, кратность приема следует снизить.

Кроме того, гомеопатические препараты не следует принимать длительно без консультации врача-гинеколога.

Если вы приняли больше таблеток ХХХХ®, чем вы должны

Последствия передозировки до сих пор не известны. Если вы передозировали данный лекарственный препарат, вы должны проконсультироваться с врачом.

Если вы забыли принять ХХХХ®

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

Если вы прекратите прием ХХХХ®

Не существуют вредных последствий в случае прекращения приёма ХХХХ®.

Общее замечание

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по использованию этого гомеопатического препарата, обратитесь к врачу или фармацевту.

4. КАКИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ВОЗМОЖНЫ?

Как и все лекарства, ХХХХ® может вызвать побочные действия, хотя и не у всех.

В отдельных случаях, может произойти кровотечение из половых путей. В этих случаях следует прекратить приём препарата и обратиться к врачу.

Пшеничный крахмал может привести к аллергической реакции.

Примечание: При приёме гомеопатического лекарственного препарата возможно усиление имеющихся жалоб. В этом случае, вы должны прекратить приём лекарственного препарата и обратиться к врачу-гинекологу.

Пожалуйста, расскажите своему врачу или фармацевту, если побочные действия становятся серьезными или вы заметили какие-либо побочные действия, не перечисленные в данном листке.

5. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Не требуется специальных условий хранения.

Храните все лекарственные препараты в недоступном для детей месте.

Вы не должны использовать данный гомеопатический лекарственный препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6. БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Что XXXX® содержит

Действующие вещества:

Cimicifuga Трит. D2 25 мг,

Ignatia Трит. D3 25 мг,

Sanguinaria Трит. D6 25 мг,

Serpia Трит. D2 25 мг, находятся в одной таблетке.

Компоненты 1-3 потенцированы вместе на конечном этапе.

Другие ингредиенты: моногидрат лактозы, стеарат магния, пшеничный крахмал

Как XXXX® выглядит и содержание упаковки

XXXX® таблетка серого цвета, возможно с небольшой зернистостью.

Упаковка содержит 100 таблеток

Производитель

Этот листок-вкладыш последний раз редактировался в январе 2016 года.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 14
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

СТАНДАРТНАЯ МЕТОДИКА
проведения пользовательского тестирования листка-вкладыша в
целевых группах

Заявителю (держателю регистрационного удостоверения) в целях обеспечения удобочитаемости, ясности и легкости восприятия ЛВ следует стремиться к тому, чтобы ЛВ отражал результаты консультации с целевыми группами пациентов с представлением результатов оценки, проведенной совместно с целевыми группами пациентов, уполномоченному органу. Данная информация приводится как пример возможного метода проведения консультаций с целевыми группами пациентов. Данные требования позволяют провести пользовательское тестирование, равно как и прибегнуть к другим подходящим формам проверки удобочитаемости, ясности и легкости восприятия ЛВ.

1. Пользовательское тестирование

Пользовательское тестирование предполагает проверку удобочитаемости образца в группе испытуемых субъектов. Этот инструмент разработки гибкок и направлен на выявление того, доводят ли представленные сведения правильную информацию до читателя. Само

тестирование не повышает качество сведений, но позволяет выявить затруднительные области, которые можно улучшить. Пользовательское тестирование (при его наличии) должно входить в Модуль 1 регистрационного досье.

Необходимо удостовериться, что в пользовательском тестировании используется ЛВ, который будет фактически поставляться с препаратом. Это потребует использования полного макета листка, цвет, стиль и бумага которого совпадают с листком, который будет вложен в коммерческую упаковку. В частности, в случае многоязыковых ЛВ цвет, стиль (включая кегль шрифта) и бумага языковой версии, подлежащей пользовательскому тестированию, должна совпадать с ЛВ, который будет вложен в коммерческую упаковку.

Описанный метод, охватывает множество однотипных персональных интервью (не менее 20 представителей местного населения), для которых предназначен лекарственный препарат.

2. Альтернативные варианты тестирования

Допустимы и другие методы пользовательского тестирования при условии того, что их результат обеспечивает удобочитаемость, ясность и простоту использования информации, позволяющей пациентам находить в ЛВ важные сведения, понимать их и действовать правильно. Заявитель (держатель регистрационного удостоверения) должен обосновать такую альтернативную методологию, которая будет подвергаться экспертизе в индивидуальном порядке.

2.1. Проведение испытания

Тестирование ЛВ может быть проведено владельцем регистрационного удостоверения или специализированной контрактной

контрактной организацией. Тестирование должно проводиться опытным специалистом, владеющим навыками ведения интервью, наблюдательного и умеющего выслушать и понять потребителя.

Специалисту, составляющему ЛВ, необходимо помочь составить анкету, и иногда сопровождать интервьюера при проведении тестирования, с тем, чтобы помочь прямой передаче информации. В процессе разработки теста можно привлекать ассоциации пациентов или «пациентов-экспертов». Для тестирования должны быть использованы полноцветные ЛВ или ЛВ, предназначенные для рынка.

2.2. Подбор участников

Необходимо отобрать различные группы людей, которые потенциально могут иметь потребность в применении препарата. Выбранные люди должны представлять репрезентативную целевую популяцию. Для большинства лекарственных препаратов этого будет достаточно, поскольку информация в ЛВ должна быть доступна для всех вновь выявленных больных. Тем не менее, для некоторых препаратов потребуется тестирование ухаживающих лиц.

Необходимо убедиться в невключении лиц, напрямую работающих с лекарственными препаратами, таких как врачи, средний медицинский персонал и аптечные работники.

Следует помнить, что информация, которой могут воспользоваться наименее способные потребители, будет понятна всем потребителям. Необходимо испытать и включить:

а) определенные возрастные группы, такие как дети и люди пожилого возраста (особенно если данный препарат имеет особое значение для таких возрастных групп);

б) новых потребителей или людей, которые, как правило, не

применяют лекарственные препараты, особенно в отношении информации о новых препаратах, которые, вероятнее всего, будут применяться в широких слоях населения (например, анальгетики или антигистаминные);

в) людей, которые обычно не работают с документами (мало или редко читают);

г) людей, которые считают сложным восприятие информации в письменном виде.

Необходимо включать участников из наиболее актуальных групп: пожилые люди, представители групп самопомощи, пациенты из группы поддержки, представители общественных центров, родители и дети.

2.3. Возможные методики исследования

Требуется небольшое число участников. Для обеспечения успеха тестирования достаточно 20 человек (не включая участников пробных испытаний). Нельзя повторять тестирование на тех участниках, которых уже оценили. Этого можно добиться путем:

а) пилотного тестирования приблизительно 3–6 участников в целях проверки правильности вопросов; по мере накопления опыта в проведении пилотного тестирования можно ограничиться двумя-тремя участниками или сразу приступить к основной фазе тестирования;

б) анализа результатов в ходе тестирования и внесения всех необходимых изменений в ЛВ;

в) повторения тестирования до получения удовлетворительных результатов в группе из 10 участников;

г) заключительного тестирования еще 10, чтобы проверить, что у этих дополнительных 10 участников также соблюдены критерии успеха (т.е. в общей сложности у 20 участников на конечном предлагаемом ЛВ).

3. Подготовка к исследованию

3.1. При подготовке к исследованию необходимо:

- а) для каждого препарата составлять новый протокол;
- б) включать вопросы, которые отражают все важные и сложные аспекты, а также использовать строгие критерии оценки;
- в) убедиться, что вопросы охватывают поиск, понимание и способность участников действовать надлежащим образом;
- г) включить ожидаемые правильные ответы;
- д) спланировать тестирование так, чтобы оно длилось не более 45 минут, во избежание утомления участников.

Необходимо убедиться, что вопросы отражают все особенности безопасного и эффективного применения, а также вопросы приверженности к лечению тестируемым препаратом. Тестирование приносит наибольшую пользу, когда вопросы охватывают области, вызывающие у пациентов наибольшее беспокойство, например, нежелательные реакции. Избегание серьезных вопросов, касающихся безопасности применения препарата, в ходе пользовательского тестирования ЛВ не рекомендуется.

3.2. Интервьюер должен:

- а) убедить участников, что тестируется документ, а не они;
- б) дать участникам при их желании прочитать весь листок;
- в) использовать в качестве памятки написанные вопросы;
- г) задавать вопросы устно;
- д) вести беседу способом, обеспечивающим тесное взаимодействие с участником;
- е) в соответствующих случаях просить участников, после того как

они нашли необходимые сведения, не читать их напрямую с листка, а описать их своими словами.

Помимо регистрации ответов на вопросы, следует вести наблюдение за тем, как каждый участник обращается с листком и осуществляет поиск информации, отмечая, к примеру, терялись или запутывались ли они. Это даст ценные сведения о путях улучшения структуры ЛВ.

3.3. Вопросы должны:

а) надлежащим образом освещать все критические аспекты безопасности применения препарата;

б) быть представлены в минимальном количестве, обычно достаточно 12–15, однако в некоторых случаях может потребоваться и больше, например, если имеются значимые аспекты безопасности, подлежащие изучению;

в) выдерживать баланс общих и частных вопросов; общим вопросом, к примеру, является меры, принимаемые при пропуске дозы, тогда как частный вопрос может относиться к нежелательной реакции, которая присуща данному препарату;

г) быть составлены отлично от листка, чтобы избежать ответов участников, основанных лишь на нахождении групп слов;

д) следовать в случайном порядке (т.е. в порядке, отличном от подачи информации в листке);

е) охватывать инструкции по приготовлению (работе с препаратом, имеющим сложноустроенные изделия для введения), необходимо, по возможности прибегать к использованию муляжей первичных упаковок и активной демонстрации участниками процесса приготовления (работы).

При представлении уполномоченному органу на экспертизу в модуль 1.3.4 регистрационного досье необходимо включить копии протокола(ов),

включая заданные вопросы, полученные ответы, наблюдения интервьюера в письменном виде и различные версии ЛВ, подвергнутого тестированию. Сведения о способе представления результатов приведены в разделе 7 приложения № 12 к настоящим Требованиям.

4. Критерии успеха

Тестирование проводится с целью составления для пользователя разборчивого, четкого и простого в использовании ЛВ и для учета всех предложений пользователей. Вопросы, задаваемые в ходе исследования, должны быть тщательно подготовлены для быстрого понимания и нахождения в тексте ключевых сведений по безопасному применению конкретного препарата. Нельзя использовать легкие или обычные вопросы, включаемые просто для обеспечения успеха.

Результат теста считается приемлемым, если информацию, запрашиваемую по ЛВ, понимают 90% участников испытания. Это означает, что 16 из 20 участников смогли найти нужную информацию, ответить на каждый вопрос, и действовать соответствующим образом. Критерии успеха должны быть достигнуты по каждому вопросу, результаты не могут быть обобщены в целом по исследованию.

При использовании другого метода, основанного на иных критериях успеха, уполномоченными органами (экспертной организацией) это будет оцениваться в индивидуальном порядке.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 15
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

**Шаблон инструкции по медицинскому применению
(листка-вкладыша)**

Листок-вкладыш: информация для <пациента> <потребителя>
{(Торговое) название дозировка, лекарственная форма}
{Действующее (ие) вещество(а)}

<▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений по безопасности. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в конце раздела 4.>

<Перед <приемом> <применением> данного препарата полностью прочитайте этот листок, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

– Сохраните этот листок. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.

– Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>.

– Этот препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим. Он может навредить этим людям, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.

– Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. См. раздел 4.>

<Перед <приемом> <применением> данного препарата полностью прочитайте этот листок, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

Всегда <принимайте> <применяйте> препарат в точности с данным листком или рекомендациями <лечащего врача> <,> <или> <работника аптеки> <или медицинской сестры>.

– Сохраните этот листок. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.

– Если вам нужны дополнительные сведения или рекомендации, обратитесь к работнику аптеки.

– Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые

возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. См. раздел 4.>

– Если состояние не улучшается или оно ухудшается, <через {число} дней> вам следует обратиться к врачу.>

СОДЕРЖАНИЕ ДАННОГО ЛИСТКА

1. Что из себя представляет препарат X, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата X
3. <Прием> <применение> препарата X
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата X
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ X, И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

<Если улучшение не наступило или вы чувствуете ухудшение <через {число} дней>, необходимо обратиться к врачу.>

2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД <ПРИЕМОМ> <ПРИМЕНЕНИЕМ> ПРЕПАРАТА X

Не <принимайте> <применяйте> препарат X<:;>

- <если у вас аллергия на {действующее(ие) вещество(а)} или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе б).>

Особые указания и меры предосторожности

<Перед <приемом> <применением> препарата X проконсультируйтесь с лечащим врачом <или> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>.>

Дети <и подростки>

Другие препараты и препарат X

<Сообщите лечащему <врачу> <или> <работнику аптеки> о том, что вы <принимаете> <применяете>, недавно <принимали> <применяли> или можете начать <принимать> <применять> какие-либо другие препараты.>

Препарат X с <пищей> <и> <,> <напитками> <и> <алкоголем>

Беременность <и> <,> грудное вскармливание <и фертильность>

<Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения данного препарата проконсультируйтесь с <лечащим врачом> <или> <работником аптеки.>

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

<Препарат X содержит {наименование вспомогательных (ого) веществ (а)}>

3. <ПРИЕМ> <ПРИМЕНЕНИЕ> ПРЕПАРАТА X

<Всегда <принимайте> <применяйте> данный препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача <или работника аптеки>. При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <работником аптеки>.>

<Рекомендуемая доза: ...>

<Всегда <принимайте> <применяйте> данный препарат в полном соответствии с данным листком или с рекомендациями лечащего врача

<работника аптеки> <медицинской сестры>. При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>.>

<Рекомендуемая доза: ...>

<Применение у детей <и подростков>>

<Риска нанесена лишь для облегчения разламывания таблетки при возникновении затруднений при ее проглатывании целиком.>

<Таблетку можно разделить на равные дозы.>

<Риска не предназначена для разламывания таблетки.>

<Если вы <приняли> <применили> препарата X больше, чем следовало>

<Если вы забыли <принять> <применить> препарат X>

<Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную <таблетку> <дозу> <...>.>

<Если вы прекратили <прием> <применение> препарата X>

<При наличии вопросов по применению данного препарата, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>.>

4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

<Подобно всем лекарственным препаратам, данный препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.>

<Дополнительные нежелательные реакции у детей <и подростков>>

Сообщение о нежелательных реакциях

<Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с <врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через национальную систему сообщений государств – членов Союза {указать порядок доступа к системе}. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности данного препарата.>¹

5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА X

<Храните препарат в недоступном и невидном для детей месте.>

<Не применяйте данный препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного в (на) <маркировке> <картонной пачке> <флаконе> <...> <после {сокращение, используемое для даты истечения срока годности}>.>

<Датой истечения срока годности является последний день месяца.>

<Не применяйте препарат, если вы заметили {описание видимых признаков непригодности препарата для применения}>.>

<Не выбрасывайте (не выливайте) препараты в канализацию <водопровод>. Уточните у работника аптеки, как избавиться от препаратов, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.>

¹ При разработке печатных материалов смотри приложение № 16 к настоящим Требованиям

6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

{Полное перечисление действующего(их) веществ(а) и вспомогательных веществ}

Препарат X содержит

<Действующим(ими) веществом(ами) является(ются)>

<Прочим(и) <ингредиентом(ами)> <(вспомогательным(и) веществом(ами))> являет(ют)ся...>

Внешний вид X и содержимое упаковки

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

{Название и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{электронная почта}>

<За любой информацией о препарате следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

{Страна}

{Название организации}

{Адрес: {Населенный пункт} {почтовый индекс} – страна}

Тел: + {номер телефона}

<веб-сайт>>

Данный листок-вкладыш пересмотрен

<{ММ/ГГГГ}> <{месяц ГГГГ}>.

<Данный препарат «зарегистрирован на условиях». Это значит, что появятся новые сведения о данном препарате.

Представленные данные по лекарственным препаратам будет проверяться и дополняться новыми сведениями, и по мере необходимости данный листок будет обновляться.>

<Данный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам». Это значит, что <вследствие редкой встречаемости заболевания> <из научных соображений> <исходя из этических соображений> невозможно получить все необходимые сведения о данном препарате.

По этим лекарственным препаратам будет проводить экспертиза новых данных, которые могут появляться ежегодно, и по мере необходимости данный листок будет обновляться.>

<Прочие источники информации>

<Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза> <Имеются также ссылки на другие веб-сайты по редким заболеваниям и видам лечения.>

<Данный листок доступен на всех языках Союза на веб-сайте Союза.>

<----->

(линия отрыва или отреза)

<Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:>

ПРИЛОЖЕНИЕ № 16
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

УКАЗАНИЯ
по заполнению шаблона инструкции по медицинскому применению
(листка-вкладыша)

Под обозначением «*препарат X*» в тексте подразумевается (торговое) наименование лекарственного препарата.

Во всех случаях, при необходимости, следует использовать стандартные заголовки и фразы, содержащиеся в шаблоне. В отдельных случаях в целях учета специфичных для препарата требований заявитель может отклониться от этих заголовков (фраз) и использовать другие альтернативные заголовки или фразы (например, для препаратов, вводимых медицинскими работниками, выражения «принимайте» или «применяйте» можно заменить на «дается» или «вводится»).

Заявителю необходимо обосновать использование альтернативных заголовков (например, ссылаясь на результаты тестирования потребителей). Для некоторых препаратов не применимы все элементы ЛВ, в этом случае соответствующий заголовок указывать не следует.

Цель шаблона – обеспечить включение в указанном порядке всех элементов ЛВ согласно требованиям по подготовке текста ЛВ Союза.

Дизайн и расположение информации являются ключевыми

элементами удобочитаемости готового ЛВ. Следование шаблону ЛВ обеспечивает определенную степень однородности ЛВ зарегистрированных лекарственных препаратов.

По запросу организаций пациентов заявители должны предоставить ЛВ в формате, подходящем для слепых или слабовидящих. Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется указывать о наличии подобных альтернативных форматов в конце ЛВ.

Листок-вкладыш: Инструкции по медицинскому применению
лекарственного препарата для <пациента> <потребителя>
{(Торговое) название, дозировка, лекарственная форма}
{Действующее(ие) вещество(а)}

В данном подзаголовке необходимо указать (торговое) наименование лекарственного препарата (далее из практических соображений называемый «данный препарат»), затем дозировку и лекарственную форму (также как в разделе 1 ОХЛП), выделив их полужирным. Далее следует указать действующее(ие) вещество(а) (в соответствии с пунктом 11 Требований к маркировке лекарственных средств) информацию о котором можно представить строкой ниже. В оставшейся части документа торговое наименование не следует выделять полужирным или подчеркнутым, и в целом следует избегать частого его указания в тексте.

Только в отношении ЛП, требующих дополнительного мониторинга безопасности: необходимо представить черный символ и пояснения. Черный символ представляет собой черный перевернутый равносторонний треугольник: ▼ символ должен быть пропорционален кеглю шрифта последующего стандартизованного текста, при этом минимальная длина каждой стороны треугольника должна составлять не менее 5 мм. В целях

подготовки дополнений к информации о препарате, пожалуйста, воспользуйтесь черным треугольником, содержащимся в данном шаблоне (см. ниже).

<▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений по безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных явлениях (побочных реакциях) которые возникли в период применения данного лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Способ сообщения о нежелательных явлениях описан в конце раздела 4.>

Для лекарственных препаратов, отпускаемых исключительно по рецепту необходимо поместить следующие надписи:

<Перед <приемом> <применением> данного препарата полностью прочитайте этот листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>.

Этот препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим. Он может навредить этим людям, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими. (Не следует включать данное указание, если препарат предназначен только для стационарного применения.)

Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской

сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. См. раздел 4.>

Для лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта, следует включить следующий блок информации:

<Перед <приемом> <применением> данного препарата полностью прочитайте этот листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

Всегда <принимайте> <применяйте> препарат в точности с данным листком или рекомендациями <лечащего врача> <,> <или> <работника аптеки> <или медицинской сестры>.

Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.

Если вам нужны дополнительные сведения или рекомендации, обратитесь к работнику аптеки.

Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. См. раздел 4.>

Если состояние не улучшается или оно ухудшается, <через {число} дней> вам следует обратиться к врачу.>

СОДЕРЖАНИЕ ДАННОГО ЛИСТКА-ВКЛАДЫША

Тестирование потребителей показало, что большинству пациентов необходимо представить содержание ЛВ, который должен быть четко выделен. Если ЛВ стандартный, он обычно состоит из шести основных

разделов (см. ниже). Однако, если используется формат буклета или стандартный ЛВ содержит много подразделов, допускается более подробное представление содержания ЛВ (с указанием номеров страниц или колонок, позволяющих потребителям быстро находить необходимые им сведения, эти данные можно указывать лишь на макетах).

1. Что из себя представляет препарат X, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата X
3. <Прием> <применение> препарата X
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата X
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ X, И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Торговое наименование, действующее(ие) вещество(а) и фармакотерапевтическая группа.

Следует указать торговое наименование ЛП и дополнить его, при необходимости, указанием действующего(их) веществ(а), как в разделах 1 и 2 ОХЛП, например, «препарат X содержит действующее вещество Y». Необходимо указать также фармакотерапевтическую группу, как в разделе 5.1 ОХЛП, и (или) на что он действует (например, статины (для снижения содержания холестерина)).

Показания к применению

Здесь необходимо указать показания к применению, в соответствии с разделом 4.1 ОХЛП. Необходимо отразить, в каких возрастных группах показано применение препарата с указанием возрастного диапазона, например,

<препарат X применяется для лечения {указать показание} у <взрослых> <новорожденных> <младенцев> <детей> <подростков> <в возрасте {от x до y}> <лет> <месяцев>>.

Если применимо, указывают:

а) что препарат является высокотехнологическим лекарственным препаратом, содержащим клетки или ткани, необходимо представить описание этих клеток или тканей, их происхождение, включая вид животных, если они не человеческого происхождения, в соответствии разделом 2.1 ОХЛП;

б) если препарат является высокотехнологическим лекарственным препаратом, содержащим медицинские изделия или активные имплантируемые медицинские изделия, необходимо представить описание этих изделий и их происхождение в соответствии с разделом 2.2 ОХЛП.

Сведения о пользе применения препарата

В данном разделе допускается в индивидуальном порядке отразить сведения о пользе применения препарата при условии их соответствия информации в ОХЛП, полезности для пациента и отсутствия любых элементов рекламного характера. Данные допускается представить под отдельным подзаголовком, например, *«Способ действия препарата X»*.

Сведения необходимо отразить четко и кратко. Например, сведения могут касаться:

а) признаков и симптомов заболевания, при котором лекарственный препарат может применяться, особенно в отношении безрецептурных препаратов, но также в отношении препаратов, принимаемых «по требованию» (например, препараты против мигрени);

б) можно обобщить пользу применения препарата (например, «препарат снижает боль при артрите», «препарат снижает содержание сахара в крови, что способствует предотвращению осложнений диабета»). Это особенно важно для повышения приверженности терапии, например, при долгосрочном и профилактическом лечении. Пользу можно описать с точки зрения предотвращения осложнений заболевания (например, диабетических), если она подтверждена. Можно также указать сроки наступления эффекта (если целесообразно). В любом случае сведения должны соответствовать информации в ОХЛП, особенно разделу 5.1;

в) можно представить сведения о времени, необходимом для наступления эффекта препарата (обезболивающий препарат, антидепрессант и т.д.), если значимо для пациента.

Обязательной является следующая формулировка

<Если улучшение не наступило или вы чувствуете ухудшение <через {число} дней>, необходимо обратиться к врачу.>

2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД <ПРИЕМОМ> <ПРИМЕНЕНИЕМ> ПРЕПАРАТА X

В данный раздел необходимо включить сведения, о которых должны знать пациенты (потребители) до начала приема препарата и на протяжении всего курса применения. С этим разделом ЛВ вследствие его большого размера, у пациентов (при их тестировании) возникали наибольшие затруднения. Для облегчения нахождения нужной информации полезно включение дополнительных подзаголовков (например, информации, касающейся определенной категории потребителей) с соблюдением последовательности по ее важности.

2.1. Противопоказания.

Не <принимайте> <применяйте> препарат X<:;>

Здесь необходимо представить все противопоказания, перечисленные в разделе 4.3 ОХЛП, в том же порядке, что и в ОХЛП. Остальные особые указания и меры предосторожности следует привести в следующем разделе. Необходимо включить все существенные для применения препарата противопоказания. Недопустимо указывать лишь частые или основные противопоказания. Предположение о том, что пациент не поймет противопоказание, не является причиной для его исключения.

<если у вас аллергия на {действующее(ие) вещество(а)} или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе б).> в этом предупреждении также указывают остаточные примеси, если это применимо.

Соответствующие меры предосторожности; особые указания

2.2. Особые указания и меры предосторожности.

<Перед <приемом> <применением> препарата X проконсультируйтесь с лечащим врачом <или> <работником аптеки> <или медицинской сестрой> в случае длинного перечня предостережений рекомендуется использование единой концовки (например, рекомендации о необходимости консультации с лечащим врачом или работником аптеки или указание мер предосторожности) иначе они будут повторяться несколько раз.

Здесь необходимо привести все особые указания и меры предосторожности при применении, включенные в раздел 4.4 ОХЛП (как и в ОХЛП, порядок изложения информации должен, определяться ее важностью в отношении безопасности); кроме того, в разделе «Особые указания и меры предосторожности» необходимо четко описать, что

должен предпринять пациент (потребитель), для того чтобы минимизировать потенциальный риск.

Подробную информацию об особых указаниях и мерах предосторожности, обусловленных нежелательными реакциями, которые могут возникать при применении препарата пациентом, следует привести в разделе 4 (например, симптомы) с соответствующей перекрестной ссылкой в разделе 2.

Особые указания, касающиеся взаимодействий, фертильности, беременности и грудного вскармливания, способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, а также вспомогательных веществ, следует указывать в соответствующих последующих подразделах, если только они не представляют особую важность с точки зрения безопасности (противопоказание), в этом случае их следует отразить выше, в подразделе «Не <принимайте> <применяйте> препарат X».

В отношении информации о дополнительных лабораторно--инструментальных исследованиях, которые необходимо проводить в ходе терапии, допускается предусмотреть дополнительный подзаголовок.

2.3. Дети <и подростки>

Если препарат показан детям, под данным подзаголовком следует изложить особые указания и меры предосторожности, специфичные для данной популяции (и обозначенные как таковые в разделе 4.4 ОХЛП). Если значимо, необходимо предупредить родителей (ухаживающих лиц) о возможных особых указаниях для детей (подростков), включенных в подраздел «способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами».

Если препарат не показан некоторым или всем подгруппам детей,

необходимо привести сведения, содержащиеся в разделе 4.2 ОХЛП, например,

<Не давайте препарат детям в возрасте от x до y <лет> <месяцев> вследствие <риска [...]> <неэффективности> <того, что потенциальная польза не превышает риски>, <вероятной небезопасности>>.

2.4. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

2.4.1. Другие препараты и препарат X

<Сообщите лечащему <врачу> <или> <работнику аптеки> о том, что вы <принимаете> <применяете>, недавно <принимали> <применяли> или можете начать <принимать> <применять> какие-либо другие препараты.>

В соответствии с разделом 4.5 ОХЛП необходимо описать влияние других препаратов на рассматриваемый препарат и наоборот. Другой препарат необходимо обозначать по его фармакотерапевтической группе (указанию на что он действует) и его МНН (указывая сначала общепотребимые термины и МНН в скобках, если только взаимодействие не происходит с одним действующим веществом из всего класса, например «правастатин (препарат, применяемый для снижения содержания холестерина)»), по возможности.

В некоторых случаях, если это будет полезно пациенту, можно кратко описать последствия взаимодействия. Например, для обозначения препаратов, которые нельзя применять с данным препаратом, к примеру, *«Не принимайте препарат X вместе с Y (препаратом, применяемом при Z), поскольку это может привести к <снижению его эффекта><нежелательной реакции>»*; препаратов, комбинации с которыми следует избегать, и препаратов, комбинации с которыми

требуют определенной предосторожности (например, коррекции дозы, в этих случаях следует дать перекрестную ссылку на раздел 3 данного ЛВ). Например, если имеется вероятность, что в результате взаимодействия гормональный пероральный контрацептив потеряет свою эффективность, пациенту следует рекомендовать использовать другой дополнительный метод контрацепции (например, барьерные контрацептивы).

При наличии сведений в разделе 4.5 ОХЛП указывают о взаимодействии с растительными или альтернативными видами терапии.

2.4.2. Взаимодействие с пищей и напитками

<Препарат X с <пищей> <i> <, > <напитками> <i> <алкоголем>>

При наличии указаний в разделе 4.5 необходимо привести сведения о других видах взаимодействия. Например, пациенты не должны употреблять молоко вместе с тетрациклинами, алкоголь при лечении бензодиазепинами. В этом разделе не следует давать рекомендации о приеме препарата до, во время или после еды, поскольку их следует включить в раздел 3 (ниже), но допускается перекрестная ссылка на раздел 3.

2.5. Применение беременными и кормящими грудью женщинами, сведения о фертильности

Беременность <i> <, > грудное вскармливание <i> фертильность>

Если сведения существенно различаются, информацию о беременности, кормлении грудью и фертильности допускается представлять под отдельными подзаголовками.

Необходимо включить резюмирующие сведения, приведенные в разделе 4.6 ОХЛП, а также следующее утверждение:

<Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения данного препарата проконсультируйтесь с <лечащим врачом> <или>

<работником аптеки.>

Обратите внимание, что если препарат противопоказан при беременности и (или) грудном вскармливании, во всех подразделах ЛВ («Фертильность, беременность, лактация») следует предоставить одинаковую информацию: *«Не принимайте (применяйте) препарат X»*, а также включить информацию о тератогенности, если таковая имеется.

2.6. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами

<Управление транспортными средствами и работа с механизмами>

При наличии в разделе 4.7 ОХЛП предупредительных рекомендаций, их необходимо привести на понятном пациенту разговорном языке.

Владельцы регистрационных удостоверений должны помнить, что препараты, принимаемые детьми, могут потребовать специальных рекомендаций. Например, относительно безопасности дорожного движения: несмотря на то, что детям в принципе не разрешено управлять автомобилем, следует отразить в ЛВ могут ли дети кататься на велосипеде, самокате и т.п.

Рекомендации должны включать объяснения причин нежелательности управления транспортными средствами или работы с механизмами пациентам, а также указание необходимости консультации с лечащим врачом, если они все же захотят выполнять эти действия.

2.7. Особые указания относительно вспомогательных веществ

<Препарат X содержит {наименование вспомогательных(ого) веществ(а)}>

Если применимо, здесь необходимо привести особые указания о тех вспомогательных веществах, знание о которых необходимы для безопасного и эффективного применения, и включенных в приложение № 1 к настоящим Требованиям также, как в разделе 4.4 ОХЛП. Подраздел

следует опустить, если препарат не содержит вспомогательных веществ с известным действием. Если приводятся ссылки на другой раздел ЛВ (например, в связи с наличием в составе алкоголя); потребуется обратная ссылка из этих разделов на особые указания о вспомогательных веществах, и вызываемых ими действиях (например, влияние на способность управлять транспортным средством, беременность и грудное вскармливание, детей).

3. <ПРИЕМ> <ПРИМЕНЕНИЕ> ПРЕПАРАТА X

В простейших случаях следующие 3 элемента можно объединить в один абзац.

3.1. Доза (раздел 4.2 ОХЛП)

Для лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту должны быть сделаны указания:

<Всегда <принимайте> <применяйте> данный препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача <или работника аптеки>. При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <работником аптеки>.>

<Рекомендуемая доза: ...>

Для лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта должны быть сделаны указания:

<Всегда <принимайте> <применяйте> данный препарат в полном соответствии с данным листком или с рекомендациями лечащего врача <работника аптеки> <медицинской сестры>. При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>.>

<Рекомендуемая доза: ...>

При наличии, следует указать сведения о максимальной

однократной, суточной и (или) общей (курсовой) дозе. Если режим дозирования при различных показаниях или у различных популяций (например, у пожилых, пациентов с нарушением функции печени, почек) отличается, можно сделать дополнительные подзаголовки. Укажите рекомендуемую дозу и, при необходимости, время, в которое препарат можно или следует применять.

3.2. <Применение у детей <и подростков>>

Если препарат показан различным возрастным группам с различающимися дозами, способами применения, частотой введения или продолжительностью терапии, необходимо дать конкретные инструкции по применению для каждой возрастной группы.

При наличии более подходящей(их) для применения дозировки(ок) и (или) лекарственных(ой) форм(ы) для некоторых или всех подгрупп детей (например, раствор для приема внутрь для детей), на это следует указать, например:

<Другая(ие) форма(ы) этого препарата может(гут) лучше подходить детям, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки>.

3.3. Путь (и) и (или) способ введения (раздел 4.2 ОХЛП)

При необходимости, можно указать путь (и) введения и дать понятные пациенту объяснения.

Способ введения: рекомендации по правильному применению препарата, например, «*Не проглатывать*», «*Не жевать*», «*Встряхнуть перед применением*». Целесообразно указывать причину подобной рекомендации, например, «*Не разламывать и не крошить таблетку(и). В противном случае возникает угроза передозировки, поскольку препарат поступит в организм очень быстро*».

Необходимо привести описание (возможно, иллюстрированное) способа вскрытия первичных упаковок, защищенных от детей, или других первичных упаковок, открывающихся необычным способом, если применимо.

Необходимо привести рекомендации относительно приема препарата с едой, в ходе и (или) до приема пищи или четко указать, что пища не оказывает влияние на препарат, и т.д., если значимо.

<Риска нанесена лишь для облегчения разламывания таблетки при возникновении затруднений при ее проглатывании целиком.>

<Таблетку можно разделить на равные дозы.>

<Риска не предназначена для разламывания таблетки.>

3.4. Продолжительность терапии (раздел 4.2 ОХЛП)

Если применимо, особенно в отношении препаратов, отпускаемых без рецепта, следует привести четкие рекомендации:

- а) стандартной длительности применения;
- б) максимальной длительности применения;
- в) необходимых интервалах между курсами лечения;
- г) случаях, требующих ограничения длительности применения.]

Для некоторых препаратов может потребоваться включение в данный раздел некоторых дополнительных сведений, однако это необходимо не во всех случаях. В качестве рекомендаций можно использовать следующие заголовки:

<Если вы <приняли> <применили> препарата X больше, чем следовало>

Необходимо описать, клинические симптомы, если произошла передозировка, и способ ее купирования в соответствии с ОХЛП.

<Если вы забыли <принять> <применить> X>

Необходимо дать четкие объяснения пациентам, что следует делать при нерегулярном применении препарата, например, указать максимальный интервал, в течение которого можно принять забытую дозу – согласно разделу 4.2 ОХЛП.

<Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную <таблетку> <дозу> <...>.>

<Если вы прекратили <прием> <применение> препарата X>

Опишите симптомы синдрома «отмены» и способ их минимизации в соответствии с разделом(ами) 4.2 и (или) 4.4 ОХЛП.

Если применимо, следует описать возможные последствия досрочного прекращения курса лечения и необходимость предварительной консультации с лечащим врачом, работником аптеки или медицинской сестрой.

Данный раздел следует завершить следующим информационным фрагментом:

<При наличии вопросов по применению данного препарата, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <или медицинской сестре>.>

4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

4.1. Описание нежелательных реакций

Раздел следует начать следующим вводным абзацем:

<Подобно всем лекарственным препаратам, данный препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.>

Данный раздел, как правило, следует разделить на две части, помня о том, что необходимо представить достаточно понятное пациенту описание явных клинических признаков и симптомов, позволяющее ему распознать

все нежелательные реакции, обозначенные в разделе 4.8 ОХЛП, которые могут возникнуть.

Вначале необходимо выделить наиболее серьезные нежелательные реакции, дав четкие инструкции пациентам относительно принимаемых мер (например, прекратить прием препарата и (или) немедленно обратиться за медицинской помощью, при этом целесообразно использовать слова «сразу» или «немедленно»).

Затем – следует привести перечень всех остальных нежелательных реакций, с указанием частоты возникновения, начиная с наиболее частых (без повторения наиболее серьезных, упомянутых выше).

В рамках каждого из этих разделов нежелательные реакции следует сгруппировать по частоте. Рекомендуется следующая градация частоты:

Очень часто: могут возникать у более чем 1 человека из 10.

Часто: могут возникать не более чем у 1 человека из 10.

Нечасто: могут возникать не более чем у 1 человека из 100.

Редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000.

Очень редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000.

Неизвестно: исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно.

Данную градацию частоты не следует указывать перед перечнем нежелательных реакций, поскольку она занимает место и, как показало тестирование потребителей, может вводить пациентов в заблуждение.

В любом случае, при указании вероятности возникновения нежелательных реакций, важно, насколько возможно, дать описание и привести числовые данные. Следует помнить, что тестирование пациентов показало, что двойные предложения, такие как «*возникает у более чем 1 из 100, но менее чем у 1 из 10*» не совсем понятны, поэтому

использовать их не следует. Не следует указывать названия системно-органных классов. Однако, если частота неизвестна (например, для лекарственных препаратов, давно обращающихся на рынке и, поэтому, не имеющих результатов учета нежелательных реакций в рамках современной системы фармаконадзора), в целях прерывания очень длинного перечня, в качестве заголовков можно использовать понятные пациенту слова, обозначающие части тела, например, кожа, желудок и кишечник и т.д.

<Дополнительные нежелательные реакции у детей <и подростков>>

Если применимо (и в соответствии со сведениями, содержащими в разделе 4.8 ОХЛП), в подразделе необходимо обозначить все клинически значимые различия в нежелательных реакциях в любых подгруппах детей по сравнению с другими подгруппами или взрослыми.

Для ВСЕХ лекарственных препаратов в конце раздела 4 необходимо указать следующий подзаголовок и текстовый фрагмент:

4.2. Сообщение о нежелательных реакциях

<Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с <врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе не перечисленные в данном листке. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через национальную систему сообщений государств – членов Союза {указать порядок доступа к системе}. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности данного препарата.>

Для печатных материалов включать в печатные материалы ссылку на национальную систему сообщений государств – членов Союза не

требуется. Приведенный выше фрагмент ссылки, заключенный в фигурные скобки {} появится лишь в опубликованной одобренной версии информации о препарате.

Представленные ниже примеры реализации такой ссылки не являются исчерпывающими, дизайн и расположение сведений в ЛВ должны отражать подробные сведения. В зависимости от правил грамматики используемого языка может потребоваться лингвистическая правка.

Если данные о национальной системе сообщений краткие, например, только веб-сайт, можно включить эти данные в текст, как в приведенном ниже примере:

<Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с <врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в данном листке. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через www.xxx.xx.xx. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности данного препарата>.

Если данные о национальной системе сообщений объемные, например, адрес, веб-сайт и альтернативные способы для доставки информации, и (или) ЛВ адресован более чем одному государству – члену Союза, можно воспользоваться следующим примером:

<Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с <врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>. К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в данном листке. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже).

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности данного препарата.

{Страна}

{Название организации}

{Адрес: {Населенный пункт} {почтовый индекс} – страна}

Тел: + {номер телефона}

или

<веб-сайт>

{Название организации}>

5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА X

<Храните препарат в недоступном и невидном для детей месте.>

5.1. Дата истечения срока годности (срока хранения)

Если в маркировке используется специальное сокращение даты истечения срока годности, его следует продублировать здесь.

<Не применяйте данный препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного в (на) <маркировке> <картонной пачке> <флаконе> <...> <после {сокращение, используемое для даты истечения срока годности}.>

<Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.>

5.2. Условия хранения

Сведения должны соответствовать разделу 6.4 ОХЛП, примеры указания условий хранения приведены в приложении № 8.

Срок годности после восстановления, разведения или после первого вскрытия первичной упаковки (если применимо).

Сведения должны соответствовать разделу 6.3 ОХЛП, также следует обратиться к приложению № 7 к настоящим Требованиям «Максимальный

срок хранения стерильных лекарственных препаратов после первого вскрытия или восстановления».

5.3. Предупреждения о признаках непригодности препарата к применению (в соответствующих случаях).

<Не применяйте препарат, если вы заметили {описание видимых признаков непригодности препарата к применению}.>

<Не выбрасывайте (не выливайте) препараты в канализацию <водопровод>. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препараты, которые больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.>

6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

6.1. Полное перечисление действующего(их) веществ(а) и вспомогательных веществ

<Препарат X содержит>

Необходимо указать действующее(ие) вещество(а) (выражая его(их) содержание качественно и количественно) и прочие компоненты (выражая их содержание качественно), используя их наименования, приведенные в разделах 2 и 6.1 ОХЛП, а также на том языке, на котором составлен ЛВ.

<Действующим(ими) веществом(ами) является(ются) ...>

Например, *<Каждая <таблетка> <капсула> содержит x <грамм> <миллиграмм> ...{действующего вещества}>*.

<Прочим(и) <ингредиентом(ами)> <(вспомогательным(и) веществом(ами))> являет(ют)ся...>

Если применимо, следует привести перекрестную ссылку на раздел 2 *<препарат X содержит {наименование вспомогательного вещества}>*.

6.2. Лекарственная форма, характер и содержимое первичной

упаковки по массе, объему или единицам дозирования

Внешний вид препарата X и содержимое упаковки,

Лекарственную форму следует указать в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм Евразийского экономического союза и дополнительным понятным пациенту объяснением (при необходимости). Если на первичной упаковке используется понятный пациенту термин Союза, его необходимо привести в скобках.

Рекомендуется описать физические характеристики, например, форму, цвет, вид, гравировку и т.д. в соответствии с разделом 3 ОХЛП.

Необходимо описать все размеры упаковок данной лекарственной формы и дозировки в соответствии с разделом 6.5 ОХЛП, включая указание всех дополнительных элементов, вложенных в упаковку, таких как иглы, тампоны и т.д. В отношении групповой упаковки необходимо четко указать содержимое упаковки, например *«препарат X доступен в упаковках, содержащих Y, Z или W таблеток и в групповой упаковке, состоящей из N картонных пачек, каждая из которых содержит M таблеток»*.

Если применимо, укажите, что не все размеры упаковок могут находиться в обороте. Допускается указывать перекрестные ссылки на другие лекарственные формы и дозировки.

6.3. Название и адрес держателя регистрационного удостоверения и производителя, ответственного за выпускающий контроль качества, если они различаются.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

{Название и адрес}

<{тел.}>

<{факс}>

<{электронная почта}>

Необходимо указать название и адрес держателя регистрационного удостоверения в соответствии с разделом 7 ОХЛП и обозначить его в качестве такового, например,

<Держатель регистрационного удостоверения – АВС Фарм и т.д. (полный адрес)>

Название страны и адрес предпочтительно указывать на языке, на котором составлен ЛВ, однако, для держателей регистрационных удостоверений, расположенных за пределами Союза следует использовать латинский алфавит. Можно указать номера телефонов, факсов и адреса электронной почты (веб-сайты и электронную почту, связывающуюся с веб-сайтами, указывать не допускается).

Необходимо указать название и адрес производителя, ответственного за выпускающий контроль качества и обозначить его в качестве такового на языке, на котором составлен ЛВ, например

<Производитель – ДЕФ Мед и т.д. (полный адрес)>

Название страны и адрес предпочтительно указывать на языке, на котором составлен ЛВ, однако, для держателей регистрационных удостоверений, расположенных за пределами Союза следует использовать латинский алфавит. Указывать номера телефонов, факсов и адреса электронной почты не допускается).

Если держатель регистрационного удостоверения и производитель одно и то же лицо, допускается использовать общий заголовок «Держатель регистрационного удостоверения и производитель».

Если производителей, осуществляющих выпускающий контроль качества более одного, всех их необходимо указать здесь (с серой заливкой или без, в зависимости от варианта печати ЛВ). Однако в печатной версии

ЛВ лекарственного препарата необходимо четко выделить производителя, ответственного за выпускающий контроль качества продукции, поставляемой на рынок Союза.

Если лекарственный препарат зарегистрирован под различными торговыми названиями в государствах – членах Союза, в данном разделе также приводят перечень названий, зарегистрированных в каждой из них.

6.4. Перечень представителей держателя регистрационного удостоверения на территории Союза, если применимо:

а) перечень представителей(-я) держателя регистрационного удостоверения на территории Союза является обязательным требованием, в случае, если держатель регистрационного удостоверения не представлен на территории Союза. При его указании, следует приводить сведения о представителях держателя регистрационного удостоверения для всех государств – членов Союза. Вместе с тем представитель держателя регистрационного удостоверения может быть один для нескольких государств – членов Союза, им также может являться держатель регистрационного удостоверения непосредственно, если другие представители не указаны. Если один и тот же представитель работает в нескольких государствах – членах Союза, данные о нем указываются лишь один раз под названием соответствующих государств – членов Союза;

б) если представитель держателя регистрационного удостоверения находится вне пределов рассматриваемого государства – члена Союза и если указан адрес, то в данный адрес следует включить название государства – члена Союза на государственном языке(ах) государства – члена Союза, для которых предназначен локальный представитель;

в) в целях замены полного названия государства – члена Союза в

заголовке можно воспользоваться кодами стран в соответствии с международным стандартом ISO 3166-1-2013 «Коды для представления названий стран и их подразделений. Часть 1. Коды стран»;

г) в целях экономии места в напечатанном ЛВ представителей держателя регистрационного удостоверения можно указать последовательно, а не в табличном формате. Если листки являются многоязычными, перечень локальных представителей можно напечатать однократно в конце листка;

д) допускается указывать только название, номер телефона и адрес электронной почты (по выбору) представителя держателя регистрационного удостоверения. При наличии места можно указать почтовый адрес. Веб-сайты и электронную почту, связывающуюся с веб-сайтами, указывать не допускается;

е) если представитель держателя регистрационного удостоверения находится вне пределов соответствующего государства – члена Союза, следует указать название данного государства – члена Союза.

<За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий, следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

{Страна}

{Название организации}

{Адрес: {Населенный пункт} {почтовый индекс} – страна}

Тел: + {номер телефона}

<веб-сайт>>

или

<Все претензии потребителей следует направлять представителю

держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

{Страна}.

{Название организации}.

{Адрес: {Населенный пункт} {почтовый индекс} – страна}.

Тел: + {номер телефона}.

<адрес электронной почты>>.

6.5. Данный листок-вкладыш пересмотрен

<{ММ/ГГГГ}> <{месяц ГГГГ}>.

Указывают дату регистрации (одобрения) последнего изменения или дополнения (в соответствии с разделом 9 или 10 ОХЛП), например, последнее подтверждение регистрации (перерегистрация) по обстоятельствам, дата срочного ограничения по вопросам безопасности. Поле, заполняется держателем регистрационного удостоверения перед печатью.

В отношении препаратов, зарегистрированных по процедуре «условная регистрация», следует включить следующую фразу:

<Данный препарат «зарегистрирован на условиях». Это значит, что появятся новые сведения о данном препарате.

Представленные данные по лекарственным препаратам будут проверяться и дополняться новыми сведениями, и по мере необходимости данный листок-вкладыш будет обновляться.>

В отношении препаратов, зарегистрированных по «исключительным обстоятельствам», надлежит включить следующее утверждение:

<Данный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам». Это значит, что <вследствие редкой встречаемости заболевания> <из научных соображений> <исходя

из этических соображений> невозможно получить все необходимые сведения о данном препарате.

По этим лекарственным препаратам будет проводить экспертиза новых данных, которые могут появляться ежегодно, и по мере необходимости данный листок-вкладыш будет обновляться.>

6.6. <Прочие источники информации>

В данный раздел следует включить ссылки на другие источники информации, которые могут быть полезны пациенту. Эти источники информации должны соответствовать ОХЛП и не носить рекламного характера:

а) данные о том, как пациенты могут получить доступ к информации в альтернативных форматах, таких как шрифт Брайля, аудио, CD-rom или крупная печать ЛВ. В норме, эти данные следует указывать крупным шрифтом, чтобы пациенты с нарушением зрения знали об этих возможностях;

б) ссылка на веб-сайт Союза:

<Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза> <Имеются также ссылки на другие веб-сайты по редким заболеваниям и видам лечения.> вторая часть данного блока применима исключительно к орфанным препаратам.

Все эти сведения в напечатанном материале должны быть отчетливо различимы и легко читаемы.

<----->

(линия отрыва или отреза)

Для парентеральных препаратов, прочих препаратов, используемых преимущественно в стационарах и, в исключительных случаях, для экстемпоральных препаратов, при условии что они показаны детям и при

отсутствии возможности разработки лекарственной формы, подходящей детям (на основании строгих научных обоснований), в данный раздел можно включить такие значимые для медицинских работников практические сведения, как приготовление и (или) работа с препаратом, несовместимость, режим дозирования, передозировка, меры контроля, лабораторные анализы, если необходимо, с перекрестной ссылкой на раздел 3. В этом случае раздел следует начать фразой:

<Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:>

6.7. Если в упаковку предполагается вложить прочую дополнительную научную информацию для медицинских работников, это можно сделать следующим образом:

а) включив в упаковку препарата полную ОХЛП в качестве отдельного документа или

б) добавив полную ОХЛП в качестве отрывного раздела в конце напечатанного ЛВ, чтобы можно было четко разделить информацию для пациента (т.е. ЛВ) от информации для медицинского работника (ОХЛП).

Заявитель должен обосновать включение полной ОХЛП и как это будет сделано, а также указать в конце дополнение без фактического повторения полного текста ОХЛП в последней редакции.

Заявители должны внимательно проанализировать необходимость включения подобной научной информации в упаковку, принимая во внимание свойства препарата. Информацию о препарате следует представить идентичным образом на всех языках государств – членом Союза.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 17
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

ПРАВИЛА
обеспечения удобочитаемости листка-вкладыша и маркировки

1. Общие положения

ЛВ предназначен для пациента (потребителя). Хорошо составленный и четко изложенный ЛВ позволяет максимальному числу людей воспользоваться этой информацией, включая детей старшего возраста и подростков, малограмотных лиц и лиц с нарушением зрения. Чтобы дизайн позволял легко ориентироваться в ЛВ и обеспечивал доступность информации, при выборе фирменного стиля ЛВ допускается обращение компаний к специалистам по информационному дизайну.

Данное приложение содержит рекомендации относительно различных аспектов составления ЛВ. Они направлены на содействие заявителям (держателям регистрационных удостоверений) по соблюдению требований Союза.

2. Кегль и гарнитура шрифта

Следует выбирать гарнитуру, которая легко читается. Стилизованные гарнитуры, которые трудно читать, использовать не

следует. Важно выбрать такую гарнитуру шрифта, в которой схожие буквы и цифры, такие как «я», «л», и «1» можно легко отличить друг от друга.

Кегль шрифта должен быть как можно бóльшим, чтобы помочь читателю. Минимальным считается размер кегль 8 пт «Times New Roman» без курсива, с междустрочными интервалами, равными, по меньшей мере, 3 мм (для ЛВ, который будет вкладываться в индивидуальную упаковку лекарственного препарата).

В целях выделения ключевых сведений и содействия ориентированию в разделах текста следует пользоваться различными размерами текста (например, в отношении заголовков).

Если лекарственный препарат применяется при заболеваниях, сопровождающихся нарушением зрения, необходимо использовать более крупный шрифт.

Не следует злоупотреблять использованием заглавных букв. Для крупных блоков текста следует использовать строчные буквы. Тем не менее, использование заглавных букв целесообразно для расстановки акцентов.

Не следует использовать курсив и подчеркивание, поскольку они затрудняют читателю распознавание формы слов. Однако для указания латинских терминов курсив допустим.

3. Дизайн и расположение информации

Использование выровненного по ширине текста, как правило, не допускается.

Должны четко прослеживаться интервалы между строками. Межстрочные интервалы – важный фактор, влияющий на понимание текста. По общим правилам межстрочные интервалы, по возможности, не

должны быть меньше чем полуторный размер интервала между буквами в строке.

Важным является наличие контраста между текстом и фоном. Следует учитывать такие факторы, как плотность бумаги, размер, цвет бумаги и текста. Слишком малый контраст между текстом и фоном отрицательно сказывается на доступности информации. За текстом не следует помещать фоновые изображения, поскольку они могут снижать четкость информации, затрудняя ее чтение.

Формат текста с несколькими колонками может способствовать облегчению ориентирования читающего. Расстояние между колонками должно быть достаточным, чтобы надлежащим образом разделить текст. Если место ограничено, для разделения текста допускается использовать вертикальную линию. Схожую информацию следует указывать последовательно, чтобы строки текста легко переходили с текущей колонки к следующей. Следует рассмотреть возможность использования альбомной ориентации текста, поскольку это может помочь пациентам. Если представлен ЛВ на разных языках, необходимо четко разделить языки; вся информация на разных языках должна быть идентичной.

4. Заголовки

Важным элементом являются заголовки, которые могут помочь пациентам ориентироваться в тексте. Следовательно, полужирный шрифт и (или) другой цвет заголовка выделяют эту информации. Расстояние до и после заголовков в ЛВ должно быть одинаковым. Для удобства читателя заголовки одного размера следует использовать последовательно (нумерованные и ненумерованные списки, цвет, отступы, гарнитура и кегль шрифта).

К использованию большого количества разных размеров заголовков следует подходить с осторожностью, поскольку использование более чем двух размеров шрифта затрудняет ориентирование читателя в тексте. Однако при необходимости доведения сложной информации может потребоваться большее количество размеров текста заголовков.

В качестве инструмента ориентирования возможно использование линий, разделяющих различные разделы текста.

В ЛВ необходимо включить все основные разделы ОХЛП. Включать в ЛВ подзаголовки и соответствующий текст следует, только если они применимы для конкретного препарата. Например, при отсутствии информации о вспомогательных веществах с известным влиянием на организм, этот раздел ЛВ может быть исключен.

5. Цвет печати

Доступность информации определяется не только размером шрифта, которым она напечатана. Символы можно напечатать в одном или нескольких цветах, что позволяет четко отграничить их от окружающего текста. Разный размер или цвет шрифта – один из способов придания заголовкам или другой важной информации большей выразительности.

Сочетаемость использованных цветов важна так же, как и сами цвета. Как правило, темный текст должен быть напечатан на светлом фоне. Однако в некоторых случаях, например, в целях выделения определенных предупреждений, можно использовать обращение цветов (светлый текст на темном фоне). В таких случаях необходимо тщательно отслеживать качество печати, поскольку может потребоваться использование более крупного кегля шрифта или выделение текста полужирным. Не следует использовать схожие цвета для текста и фона, поскольку снижается разборчивость текста.

6. Синтаксис

Некоторые люди имеют плохие навыки чтения или плохо разбираются в медицинских вопросах, поэтому необходимо использовать простые понятные слова с небольшим количеством слогов.

Не рекомендуется использовать длинные предложения. Длинное предложение целесообразно разбить на два, особенно если оно содержит новую информацию.

Громоздкие абзацы могут вводить читателей в заблуждение, особенно при использовании длинных предложений при указании нежелательных реакций. Более подходящим в таких случаях является использование нумерованных списков. По возможности, рекомендуется использовать не более пяти-шести позиций в списке.

При указании нежелательных реакций особенно важно определить порядок их перечисления, чтобы сделать информацию для пациентов (потребителей) максимально полезной. С целью доведения до пациентов (потребителей) уровня риска нежелательных реакций, как правило, их рекомендуется указывать в порядке уменьшения частоты возникновения, начиная с наибольшей частоты.

Градация частоты должна быть объяснена таким образом, чтобы было понятно пациентам (потребителям), например, *«очень часто – более чем у 1 пациента из 10»*. Однако при наличии серьезной нежелательной реакции, которая требует принятия пациентом (потребителем) неотложных мер, ее следует выделить и поместить в начало раздела, независимо от ее частоты. Указание нежелательных реакций по системно-органным классам не рекомендуется, поскольку пациенты (потребители), как правило, не знакомы с этой классификацией.

7. Стил

Рекомендуется использовать активный (действительный) залог вместо пассивного залога в предложениях. Например:

«примите 2 таблетки» вместо *«должно быть принято 2 таблетки»*,
«вы должны...» вместо *«необходимо...»*

При указании пациентам о предпринимаемых действиях необходимо указывать их причину. Сначала необходимо дать инструкции, затем их обоснование, например: *«если у вас астма, соблюдайте осторожность при применении препарата X, поскольку он может вызвать приступ»*.

Вместо повторения торгового наименования препарата следует указывать *«препарат, данный препарат»* и т.д., если из контекста понятно, что именно он имеется в виду.

По возможности, не следует использовать аббревиатуры и сокращения. При первом упоминании в тексте их необходимо полностью расшифровать. Следует избегать использования математических символов (например, $>$ или $<$), если они плохо понимаемы.

Медицинские термины следует перевести на понятный пациентам язык. Необходимо соблюсти преемственность объяснения терминов, приводя сначала непрофессиональное описание, а затем соответствующий медицинский термин. В последующем, по всему тексту ЛВ в целях достижения удобочитаемости допускается использовать наиболее подходящий из терминов (непрофессиональный или медицинский). Необходимо убедиться, что используемая терминология формирует настороженное отношение читателя ко всей важной для него информации и представляет достаточно подробную информацию о том, как распознать возможные нежелательные реакции и понять необходимые меры.

8. Бумага

Бумага должна быть достаточно плотной, чтобы снизить прозрачность, затрудняющую чтение, особенно при небольшом размере шрифта. Глянцевая бумага отражает свет, также затрудняя чтение, поэтому рекомендуется использовать матовую бумагу.

Необходимо убедиться, что при сгибании листка, излом не снижает удобочитаемость информации.

9. Использование символов и пиктограмм

Допускается использование изображений, пиктограмм и других графических элементов, объясняющих смысл информации, однако они не должны носить рекламный характер. Символы и пиктограммы могут быть полезны, если значение символа понятно, а размер графического элемента удобочитаем. Их следует использовать лишь для улучшения ориентации, пояснения или выделения определенных аспектов текста, они не должны заменять текст. Может потребоваться подтверждение, обосновывающее, что их значение, в целом, хорошо понимаемо, не вводит в заблуждение и не сбивает с толку потребителя. При наличии каких-либо сомнений относительно значения определенной пиктограммы, она признается неподходящей. Необходимо соблюдать особую осторожность при переносе и использовании символов в других языковых версиях листовки, может потребоваться дополнительное тестирование потребителей.

10. Дополнительные сведения

10.1. Ассортимент препарата

Необходимо, как правило, составлять отдельный ЛВ на каждую дозировку и лекарственную форму лекарственного препарата. Однако государства – члены Союза могут в индивидуальном порядке разрешить

использование единых ЛВ для различных дозировок и (или) лекарственных форм (например, таблеток и капсул), к примеру, если достижение рекомендуемой дозы требует комбинирования различных дозировок или если доза в зависимости от клинического ответа каждый день меняется.

Возможны простые ссылки на другие дозировки и лекарственные формы того же препарата, если они необходимы для терапии. Например, недопустима ссылка на другую дозировку или ссылка в ЛВ для таблетки, не подходящей для применения у детей, на наличие раствора для приема внутрь, предназначенного для приема детьми.

10.2. Препараты, вводимые медицинским работником, или применяемые в условиях стационара

В конце ЛВ препарата, вводимого медицинским работником, можно привести сведения из ОХЛП (например, сведения по приготовлению и применению), например, в виде отрывной части, отделяемой до передачи листка пациенту. В качестве альтернативного варианта в пачку вместе с ЛВ можно вложить полную ОХЛП.

Для препаратов, упаковка которых предназначена для использования в стационаре (т.е. упаковка содержит более 1 флакона), по запросу следует предоставлять дополнительные ЛВ (в дополнение к вложенному в пачку), чтобы обеспечить полной информацией каждого пациента, получающего препарат.

11. Шаблоны ЛВ

Воспользовавшись представленными в приложениях №№ 4 и 5 к настоящим Требованиям шаблонами, держателям регистрационных удостоверений необходимо сверстать окончательный текст в

соответствующие полноцветные макеты или образцы ЛВ. При этом, заявителям следует учитывать, что использование этого шаблона само по себе не достаточно, и потребуются проведение консультации с целевыми группами пациентов, используя полноцветные макет или образец ЛВ в соответствии с приложением № 3 к настоящим Требованиям.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 18
к Требованиям к инструкции
по медицинскому применению
лекарственных препаратов и общей
характеристике лекарственных
препаратов для медицинского
применения

Критерии качества листка-вкладыша

Показатель	Баллы
Индикаторы, характеризующие процесс	
1. Подтверждение привлечения к разработке пациентов	
есть подтверждение	1
нет подтверждения	0
2. Подтверждение того, что учтены потребности особых групп пациентов	
обсуждение в особых группах проводилось	1
обсуждение в особых группах не проводилось	0
3. Пользовательское тестирование проведено (сокращено)	
да	1
нет	0
Индикаторы, характеризующие листок-вкладыш	
А. Оценка подачи материала: удобочитаемость текста и легкость навигации ¹	
А1. Выбор шрифта, кегль и гарнитура	
четкий и удобочитаемый текст	1
любые затруднения при прочтении	0
А2. Использование при оформлении текста заглавных букв, курсива, подчеркивания, рамок и т.д.	
отсутствие ненадлежащего использования	1
любое ненадлежащее использование такого оформления	0
А3. Контраст между текстом и фоном, цвет	
хороший контраст	1
плохой цветовой контраст	0
А4. Форматирование и межстрочный интервал	
надлежащее использование интервалов	1
плотный текст	0
А5. Использование колонок, обоснование и длина строк, предложений и абзацев	
нет случаев ненадлежащего применения	1
наличие хотя бы одного случая ненадлежащего применения	0
А6. Использование заголовков	

¹ Примечание: баллы присуждаются следующим образом: плохая практика – 0 баллов, приемлемая – 1 балл; в случае надлежащей практики по любому критерию – начисляется дополнительно до 3 бонусных баллов (максимально только за 1 критерий)

использование подзаголовков (дополнительный бонусный балл за четкое и осмысленное использование заголовков, способствующих навигации)	1
использование только основных заголовков шаблона ЛВ	0
A7. Использование символов и изображений	
надлежащее исполнение (дополнительный бонусный балл, если имеется надлежащее обоснование их применения или при наличии четких графических инструкций по применению)	1
ненадлежащее исполнение без учета потребностей пациентов	0
Б. Оценка содержимого⁵	
Б1. Указатели на источники дополнительной информации	
наличие ссылок	1
отсутствие ссылок	0
Б2. Указание на наличие альтернативных форматов	
наличие указания	1
отсутствие указания	0
Б3. Использование понятных терминов вместо медицинской терминологии	
преимущественно понятные простым людям термины	1
сохранение медицинской терминологии	0
Б4. Включение заголовков	
наличие заголовков	1
отсутствие заголовков	0
Б5. Включение сведений о пользе	
надлежащие сведения о пользе	1
отсутствие сведений о пользе	0
Б6. Группировка нежелательных реакций	
указание порядка нежелательных реакций, когда нежелательные реакции следуют первыми (дополнительный бонусный балл за выделение ключевых нежелательных реакций, требующих принятия мер)	1
полное отсутствие градации нежелательных реакций	0
не использование системно-органных классов	0
Б7. Включение и представления частоты возникновения нежелательных реакций	
указание частоты	1
отсутствие указания частоты или отсутствие объяснения градации частоты	0
ИТОГО:	

Максимальный счет по оценке показателей – 20 (10 за подачу материала и 10 за содержание)

Индикаторы, характеризующие результат

Нацеленность на соблюдение – информированные действия при применении препарата в соответствии с режимом дозирования и необходимости принятия мер для минимизации рисков.

Суррогатные меры:

- а) сообщения о НЛР вследствие неправильного применения;
- б) сведения, полученные по результатам исследований доступности и

применения, включая сведения о назначении, публикуемые уполномоченными органами; опубликованные исследования (в периодической научной печати и т.п.);

в) получение одобрения от уполномоченных органов (при наличии);

г) жалобы общественности и медицинских работников в уполномоченные органы об отдельных ЛВ;

д) меры, принимаемые компанией, например, предоставление дополнительных сведений, горячие телефонные линии, вопросы потребителей и т.д.;

е) комментарии от организаций пациентов, медицинских работников и общественности относительно отдельных категорий в рамках планирования пересмотра категории.