УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Совета

Евразийской экономической комиссии

от 3 ноября 2016 г. № 88

**ТРЕБОВАНИЯ**

**к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата 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 для медицинских работников в целях правильного назначения лекарственного препарата и контроля за его применением. Информация в ОХЛП подлежит согласованию уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, 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 государств-членов в сфере здравоохранения или при направлении им уведомления в соответствии с правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия).

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. 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 содержат указания относительно представления информации в ОХЛП. Информация, представленная в каждом разделе ОХЛП, должна быть соответствовать как документу в целом, так и с заголовку раздела, к которому она относится. 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 осуществляется 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 государства-члена в сфере обращения лекарственных средств информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», а также на официальном сайте Союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

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

1. Информация, содержащаяся в ОХЛП и ЛВ должна быть представлена в четкой и лаконичной форме. ОХЛП и ЛВ включаются в модуль 1 регистрационного досье. При невыполнении требований, предъявляемых к составлению ОХЛП и (или) ЛВ, указанных в пунктах 7–9 – для оригинального лекарственного препарата, в пунктах 7 и 8, подпунктах 10.1.1–10.1.3 – для воспроизведенного, гибридного, биоаналогичного (биоподобного) лекарственных препаратов, регистрационное досье такого лекарственного препарата или досье на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата признается некомплектным, и заявителю предоставляется предусмотренный правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Комиссией, срок на представление недостающих материалов регистрационного досье в соответствии с замечаниями 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 должен дополняться 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.

4. ОХЛП содержит информацию о конкретном лекарственном препарате, поэтому она не должна включать в себяссылки на другие лекарственные препараты, за исключением случаев, когда это является предостережением, рекомендуемым уполномоченным органом государства-члена, 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 настоящих Требований должно быть обосновано в соответствующем обзоре или резюме регистрационного досье.

6. В ОХЛП должна содержаться ссылка (в соответствии с приложением № 10 к настоящим Требованиям) на сайт уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», на котором она размещена.

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

8. В случае внесения изменений в ОХЛП и (или) ЛВ необходимо представить полные проекты действующих редакций ОХЛП и (или) ЛВ, а также полные проекты ОХЛП и (или) ЛВ с изменениями, внесенными в режиме рецензирования. Полные проекты ОХЛП и (или) ЛВ с изменениями, внесенными в режиме рецензирования, предназначены для отслеживания всех вносимых изменений, утверждению подлежат исключительно согласованные по результатам внесения изменений полные проекты ОХЛП и (или) ЛВ. 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 правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Комиссией, ОХЛП и ЛВ, утвержденные в стране–производителе, и (или) стране–держателе регистрационного удостоверения, и (или) другой стране ICH, 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. Копии действующих в рамках Союза ОХЛП и ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата. Если оригинальный (референтный) лекарственный препарат в Союзе не зарегистрирован, необходимо представить ОХЛП и ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата (при наличии), действующие в стране–производителе, и (или) стране–держателе регистрационного удостоверения, и (или) стране ICH на языке утвердившей их страны.

10.1.2. Декларацию о том, что в проектах ОХЛП и ЛВ воспроизведенного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата отсутствуют отличия от действующих ОХЛП и ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением отличий, выделенных и обоснованных в соответствии с требованиями, приведенными в подпункте 10.1.3.

10.1.3. Построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующих ОХЛП и ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и ЛВ воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и обоснованием всех отличий. 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, предусмотренными законодательством государств-членов 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 значительно повлиять 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 отличий, указанных в подпункте 10.1.3. При невыполнении требований настоящего подпункта в отношении такого воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата применяются соответствующие положения правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Комиссией, о приостановке, отзыве (отмене) регистрационного удостоверения, или ограничении применения, или внесении изменений в условия регистрационного удостоверения.

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 рамках Союза или в одном из государств-членов ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата не соответствует современным данным по эффективности и безопасности лекарственного препарата (включая заключения экспертиз и рекомендации уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств третьих стран) или не соответствует ОХЛП и (или) ЛВ, одобренным в стране–производителе или стране–держателе регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, применяются следующие положения.

10.3.1. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена формирует запрос 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, 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 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, направившего указанный запрос, заявление о внесении изменений в регистрационное досье такого оригинального (референтного) лекарственного препарата с учетом требований и рекомендаций, содержащихся в полученном запросе, либо представить письменное обоснование отсутствия необходимости внесения таких изменений.

На основании письменного обоснования, представленного держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган должен в течение 30 календарных дней снять или подтвердить требование о внесении изменений в ОХЛП и (или) ЛВ. Если уполномоченным органом подтверждаются требования, указанные 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, утверждаемыми Комиссией.

10.3.5. После согласования ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата в соответствии с указанной процедурой, 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 держателя регистрационного удостоверения воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата;

10.3.6. В связи с возможностью инициации уполномоченным органом государства-члена указанной в настоящем подпункте процедуры, внесение изменений в действующую ОХЛП и (или) ЛП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата не рекомендуется группировать с другими видами изменений.

10.4. Если держатель регистрационного удостоверения оригинального (референтного) лекарственного препарата в течение   
60 календарных дней со дня получения запроса, указанного в подпункте 10.3.4 настоящих Требований, не подает в уполномоченный орган заявление о внесении изменений в регистрационное досье такого оригинального (референтного) лекарственного препарата или не представляет письменное обоснование отсутствия необходимости внесения таких изменений, применяются соответствующие положения правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Комиссией, о приостановке, отзыве (отмене) регистрационного удостоверения, или ограничении применения, или внесении изменений в условия регистрационного удостоверения. В этом случае экспертиза досье воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата осуществляется без учета неактуальных ОХЛП и (или) ЛВ оригинального (референтного) лекарственного препарата.

10.5. Если ситуация, указанная в подпункте 10.3 настоящих Требований, возникает при регистрации воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, то экспертиза регистрационного досье воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата не приостанавливается, и применяются требования подпункта 10.1 настоящих Требований. Экспертная организация инициирует процедуру внесения изменений в регистрационное досье соответствующего оригинального (референтного) лекарственного препарата в соответствии с процедурой, указанной в пункте 10.3 настоящих Требований.

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

12. При получении запроса, указанного в пункте 11 настоящих Требований, начинается процедура, указанная в подпунктах 10.3.4. и 10.4 настоящих Требований.

13. При невыполнении требований, указанных в пункте 12, применяются положения подпункта 10.4 настоящих Требований.

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

15. На официальном сайте уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» и в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Союза публикуются одобренные уполномоченными органами государств-членов ОХЛП и ЛВ (в формате PDF с распознанным текстом).

16. Для лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности, перед разделом 1 ОХЛП размещается специальный символ (▼), сопровождаемый следующей 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 указываются торговое наименование лекарственного препарата, сведения о дозировке и лекарственной форме. Далее по тексту ОХЛП сведения о дозировке и лекарственной форме в наименовании лекарственного препарата допускается не указывать. При описании действующего вещества 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 мкг, а не 0,25 мг). Однако если лекарственная форма представлена двумя и более дозировками, выраженными несколькими единицами измерения (например, 250 мкг, 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, для биологических и иммунобиологических лекарственных препаратов), дозировка может быть выражена:

в единицах, используемых в фармакопеях:

МЕ – 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) (в соответствии с пунктом 3 настоящего раздела). При отсутствии подходящего полного стандартного термина, путем комбинирования стандартных терминов в соответствии с номенклатурой лекарственных форм, утверждаемой Комиссией, может быть составлен новый термин.

Если это невозможно, следует направить обращение в уполномоченный орган государства-члена о необходимости нового стандартного термина у Фармакопейного комитета Союза. Путь введения и первичная (внутренняя) упаковка в обращении не указываются, за исключение случаев, когда эти элементы являются частью стандартного термина, или необходимы в целях безопасности, или при наличии идентичных лекарственных препаратов, которые возможно различить только посредством указания пути введения или первичной (внутренней) упаковки.

Наименование и дозировка растительных лекарственных препаратов должны соответствовать требованиям правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Комиссией.

## 2. Качественный и количественный состав

В данном разделе ОХЛП приводится полное описание качественного и количественного состава действующего вещества, а при необходимости в разделах 4.3 и 4.4 ОХЛП приводится описание качественного и количественного состава вспомогательных веществ. Например, качественный и количественный состав вспомогательных веществ, указанных 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 формулировку: «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 приводится согласно рекомендованному ВОЗ МНН и при необходимости дополняется указанием солевой или гидратной формы. При отсутствии МНН следует использовать наименование, указанное в Фармакопее Союза, а если действующее вещество не включено в фармакопею – общепринятое, химическое или группировочное наименование действующего вещества. При отсутствии общепринятого, химического или группировочного наименования необходимо указать точное научное обозначение. Для действующих веществ, не имеющих точного научного обозначения, указывается, как и из чего они изготовлены. Не допускается включать ссылки на фармакопейное качество.

Если лекарственный препарат является растительным лекарственным препаратом, указание качественного состава должно соответствовать правилам регистрации экспертизы и лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Комиссией.

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 действующего вещества 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, указывается 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 однодозовым, или на единицу объемной дозы после восстановления. В некоторых случая целесообразно указать молярную концентрацию.

2.2.4. Парентеральные препараты, за исключением восстанавливаемых порошков.

Если общее содержимое первичной (внутренней) упаковки однодозовых парентеральных препаратов вводится в виде одной дозы («полное использование содержимого первичной (внутренней) упаковки»), количество действующего вещества 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 пациента («частичное использование содержимого первичной упаковки»), количество действующего вещества следует выражать в миллилитрах. Необходимо также указать общий заявленный объем. Излишки и избыток не указываются.

Количество действующего вещества 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 указываются.

Если применимо, например, в отношении рентгеноконтрастных препаратов и парентеральных препаратов, содержащих неорганические соли, количество действующего вещества следует также указывать в миллимолях. Для рентгеноконтрастных препаратов с йодсодержащими действующими веществами помимо количества действующего вещества 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 (внутренней) 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 вещества 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 приложение № 2 к настоящим Требованиям в части описания 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. Фраза излагается в следующей редакции: «Получено с использованием клеток XXX [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 указывается верхняя граница 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, утверждаемым Комиссией.

## 3. Лекарственная форма

Наименование лекарственной формы указывается в соответствии с номенклатурой лекарственных форм, утверждаемой Комиссией. Этот термин должен совпадать с термином, указанным в разделе 1 ОХЛП. Однако, если на первичной (внутренней) упаковке используется сокращенный стандартный термин, в данном разделе ОХЛП сокращенный термин дополнительно приводится в скобках.

В отдельном от стандартного термина абзаце необходимо привести 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 pH 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

Показания к применению указываются четко и лаконично, и должны отражать 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, указывается информация о целевой популяции, особенно при наличии ограничений для отдельных категорий пациентов.

Информация о конечных точках исследования, как правило, не приводится.

Показания к применению с целью профилактики и информацию о целевой популяции допускается указывать в общих чертах.

Результаты последующих исследований, уточняющих формулировку зарегистрированных показаний или сведений о них, можно включить в раздел 5.1 ОХЛП, если они не предполагают включение нового показания.

Необходимо указать информацию об обязательных условиях применения препарата, если они должным образом не упоминаются в других разделах ОХЛП, но являются значимыми, например, о сопутствующих диетических мерах, изменениях образа жизни или сопутствующей терапии.

Необходимо указать возрастные группы, которым показан препарат, с указанием возрастных границ, например:

«X показан [взрослым, новорожденным, младенцам, детям, подросткам] в возрасте от x до y [лет, месяцев].». Для целей настоящих Требований 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 12–18 лет).

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

### 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, приводятся ссылки на официальные рекомендации (например, по первичной вакцинации и антибиотикам, а также ревакцинации).

Если применимо, для каждой категории (выделяются подгруппы популяции по возрасту (массе тела, площади поверхности тела) соответственно) указываются 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 р/д, 2 р/д, 1 раз/сут, 2 раза/сут».

Если применимо, указываются:

максимальная рекомендуемая разовая, суточная и (или) общая (курсовая) доза;

необходимость подбора дозы;

стандартная 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, разделы 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2);

при необходимости – рекомендации о недопустимости досрочного прекращения терапии при возникновении несерьезной нежелательной реакции, являющейся частой, но преходящей или устраняемой с помощью подбора дозы.

Для конкретного препарата, если данная информация является значимой, следует указать следующее:

«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.

Приводятся сведения о коррекции дозы или иные сведения, касающиеся режима дозирования у особых групп пациентов в специально выделенных подразделах. Указанные сведения располагаются по степени важности, например, в отношении:

лиц пожилого возраста. Четко указывается 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 приводятся 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.

В ОХЛП должен быть предусмотрен отдельный подраздел «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 указать 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 это указать, дополнительно повторять режим дозирования не требуется.

Необходимо указать рекомендуемые дозы (например, в мг, мг/кг, мг/м2) для интервала дозирования в отношении возрастных подгрупп, которым показан препарат. В отношении различных подгрупп может потребоваться указание 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 от 2 до 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 форме таблицы.

Если препарат не показан некоторым или всем возрастным группам детей, при невозможности дать рекомендации по режиму дозирования, имеющиеся сведения следует обобщить с использованием следующих стандартных формулировок (одной или комбинации 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».

Необходимо добавить одну из следующих формулировок:

«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 применять у детей в возрасте от x до y [месяцев, лет] [или у любых других значимых подгрупп, например, по массе тела, половой зрелости, полу] в связи с опасениями относительно [безопасности, эффективности] [перечисляются опасения] подробно изложенными в разделах [указываются разделы, содержащие подробные сведения, например, 4.8 или 5.1]».

«По показаниям [указать показания] 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 для применения дозировки и (или) лекарственных форм для некоторых или всех подгрупп детей (например, раствор для приема внутрь для детей), это допускается указать в ОХЛП на представленную (менее подходящую) дозировку и (или) лекарственную форму.

Например: «другие лекарственные формыи (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 указываются все особые меры предосторожности при работе с препаратом или его применении (например, для цитотоксических препаратов) медицинскими работниками (включая беременных медицинских работников), пациентом и ухаживающими лицами.

Указывается путь введения, и приводятся исчерпывающие инструкции по правильному введению и применению. Инструкции по приготовлению или восстановлению следует привести в разделе 6.6 или в разделе 12 ОХЛП (при необходимости) и дать ссылку на данный раздел ОХЛП.

При наличии подтверждающих данных необходимо максимально понятно представить сведения об альтернативных способах, улучшающих 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 кишечно-растворимой оболочкой, поскольку она препятствует [pH-зависимому распаду, раздражению кишечника]»;

«не следует разламывать таблетку, покрытую оболочкой, поскольку оболочка предназначена для обеспечения пролонгированного высвобождения (см. раздел 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/Y мл раствора»).

4.3. Противопоказания

В данном разделе ОХЛП указываются обстоятельства, при которых лекарственный препарат не должен применяться из соображений безопасности, то есть 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, приводится ссылка на раздел 4.5 ОХЛП.

Популяции пациентов, не изученные в рамках программы клинических исследований, следует 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, приводится ссылка на раздел 4.4 ОХЛП.

Беременность и грудное вскармливание указываются в данном разделе, только если они являются противопоказаниями. При этом необходимо указать ссылку на раздел 4.6 ОХЛП, в котором следует представить 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 о противопоказании, обусловленном наличием определенных вспомогательных веществ, необходимо включить в данный раздел ОХЛП (в соответствии с приложением № 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 в зависимости от препарата и от показания. 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:

условия, при которых применение лекарственного препарата может быть приемлемым, в частности, следует описать специальные меры по минимизации рисков, необходимые 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.);

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)). Приводится ссылка на раздел 4.8 ОХЛП с целью дифференциации эффектов с позиций частоты и тяжести определенной нежелательной реакции;

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

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;

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;

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 указать ссылку на данный раздел;

необходимые указания в отношении вспомогательных веществ и остаточных производственных примесей;

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

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

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;

указываются 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, предусмотренными данным разделом, следует также включить в раздел 4.8 ОХЛП.

Если применимо, указывается возможность искажения результатов лабораторных тестов, например, при проведении пробы Кумбса на фоне применения бета-лактамов. Их необходимо четко описать, используя подзаголовок, 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 прочих аспектов взаимодействий, в целом, следует приводить в разделах 4.5–4.7 ОХЛП соответственно. 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 лекарственный препарат показан одной или более возрастным группам детей и имеются особые указания и меры предосторожности по его 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 отсутствии необходимых долгосрочных данных по безопасности это указывается в данном разделе. При наличии потенциального существенного или длительного влияния на повседневную активностью детей (например, способность к обучению или физическую активность), или при влиянии на аппетит или сон приводятся соответствующие указания.

Перечисляются 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 указанием взаимодействий, 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, указанные в других разделах ОХЛП и в которых содержатся ссылки на данный раздел.

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

По каждому клинически значимому взаимодействию следует представить следующие сведения:

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);

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

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;

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, 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:

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

если исследования взаимодействия проведены у взрослых, необходимо включить указание «Исследования взаимодействия проведены только у взрослых»;

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

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 процентная молочная диета у новорожденных).

Раздел 4.5 следует представить в наиболее простом виде с указанием взаимодействий, влекущих 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 должны 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).

Приводятся рекомендации по применению лекарственного препарата у женщин с детородным потенциалом, включая необходимость проведения теста на беременность и контрацепции. Если пациенткам или половым партнершам 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 при необходимости на раздел 4.4) ОХЛП.

4.6.3. Беременность.

Сначала, как правило, приводятся 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:

приводятся рекомендации по применению лекарственного препарата в различные периоды гестации, включая причину(ы) таких рекомендаций;

при применении лекарственного препарата во время беременности в соответствующих случаях приводятся рекомендации по ведению беременности, включая необходимый специальный мониторинг, к примеру, ультразвуковое исследование плода, определенное биологическое или клиническое обследование плода или новорожденного.

В зависимости от обстоятельств, допускается 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 приводятся 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 метаболитов в грудное молоко). При наличии представляются 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 метаболитов в молоко представляется только при отсутствии данных у человека.

Приводятся 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:

клинические данные (при наличии);

соответствующие заключения доклинических токсикологических исследований (при наличии). Более подробные сведения следует включить в раздел 5.3 ОХЛП;

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) проведенных специальных исследований в соответствующей популяции, направленных на установление влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, безопасность дорожного движения и работу с механизмами, следует указать, что лекарственный препарат:

не оказывает или оказывает несущественное влияние;

оказывает слабое влияние;

оказывает умеренное влияние;

оказывает выраженное влияние.

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.

В случаях если лекарственный препарат оказывает умеренное или выраженное влияние следует представить особые указания и (или) меры предосторожности при применении (а также в разделе 4.4 ОХЛП, если лекарственный препарат оказывает выраженное влияние).

4.8. Нежелательные реакции

В данный раздел включаются все нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности и по результатам спонтанных сообщений,   
в отношении которых причинная связь между лекарственным препаратом и нежелательным явлением после проведения тщательной оценки имеет обоснованную вероятность, и 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, указывать в ОХЛП не следует.

Содержание данного раздела следует обосновать в клиническом обзоре регистрационного досье, основываясь на оценке наиболее убедительных данных в отношении выявленных нежелательных явлений и 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 указанных ниже, а также 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 должен иметь следующую структуру:

резюме профиля безопасности;

резюме в форме таблицы нежелательных реакций;

описание отдельных нежелательных реакций;

дети;

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 указанных сведений приводятся сроки возникновения нежелательных реакций. Например, в целях предотвращения раннего прекращения терапии может потребоваться описание несерьезных нежелательных реакций, которые часто возникают в начале терапии, но 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 резюме в форме таблицы нежелательных реакций.   
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. Резюме в форме таблицынежелательных реакций.

Нежелательные реакции 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 неонкологическому 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, представленной в приложении № 4 к настоящим Требованиям. Последовательность представления системно-органных классов должна соответствовать порядку, приведенному в приложении № 4 к настоящим Требованиям. Он, как правило, соответствует уровню предпочтительного термина, однако в некоторых случаях целесообразно указать термин низшего уровня или в исключительных случаях групповые такие термины, как термины высшего уровня. По общему правилу все нежелательные реакции следует отнести к наиболее подходящему системно-органному классу, соответствующему органу-мишени. Например, предпочтительный термин «нарушение функциональных проб печени» следует отнести к системно-органному классу «нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей», а не к системно-органному классу «лабораторные и инструментальные данные».

Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса 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 в соответствии со следующим правилом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥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 текст «частота неизвестна   
(на основании имеющихся данных оценить невозможно)». Не следует использовать выражения из отдельных сообщений (единичных случаев).

Если в описании отдельной нежелательной реакции приводятся дополнительные сведения, такую реакцию необходимо выделить, например, с помощью звездочки, а в сноске указать ссылку на соответствующий раздел.

Рекомендации по оценке частоты возникновения нежелательных реакций приводятся в подпункте 4.8.6. 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.

Указываются 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, механизме развития (если он клинически значим), зависимости от дозы, продолжительности воздействия лекарственного препарата и факторах риска. Меры, направленные на недопущение развития или принимаемые при развитии определенных нежелательных реакций, следует описывать в разделе 4.4 ОХЛП с указанием ссылки 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 нежелательные реакции, обусловленные той или иной фармацевтической комбинацией действующих веществ (при 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 возникновения или с запоздалой манифестацией симптомов, сведения о связи которых с препаратом могут отсутствовать, но которые характерны для лекарственных препаратов того же терапевтического, химического или фармакологического класса. 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, данные клинических исследований или данных фармаконадзора). Необходимо указать на неопределенность имеющихся данных вследствие их ограниченности.

Если выявленный профиль безопасности у детей и взрослых совпадает, допускается привести текст: «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 возрастных группах 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 детей 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 отдельное резюме в форме таблицынежелательных реакций по частоте по соответствующим возрастным группам сообразно обстоятельствам. Если некоторые нежелательные реакции у детей являются частыми (≥1/100, но <1/10) или очень частыми (≥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 (например, 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 о необходимости мониторинга), выявленных в других особых группах (например, 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 возникновения 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 возникновения нежелательных реакций 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 возникновения нежелательных реакций необходимо объединить данные по безопасности нескольких исследований без привнесения систематических ошибок (например, существенные различия между характеристиками популяций или экспозиции).

Частоту возникновения нежелательных реакций следует определять, объединив данные плацебо-контролируемых исследований (при наличии таких данных), при этом базы данных должны быть достаточно объемными, чтобы быть информативными. При отсутствии этих данных или недостаточной их информативности для оценки частоты можно воспользоваться базами данных активно-контролируемых, или 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 с описанием отдельных нежелательных реакций).

4.8.8. Нежелательные реакции, выявленные при проведении исследований по безопасности.

Выбор категории частоты возникновения, 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 допускается рассчитать точечную оценку общей частоты возникновения с использованием стандартных статистических методов. Если исходная информация выражена в виде плотности частоты возникновения (знаменатель выражен в единицах «человек – время», например, «пациенто-лет», «пациенто-дней»), для выбора категории частоты возникновения необходимо провести надлежащее преобразование в отношение (пропорцию) частоты возникновения. В норме для определения категории частоты возникновения 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 с описанием отдельных нежелательных реакций.

Категория частоты возникновения, присваиваемая каждой нежелательной реакции должна основываться на разнице с контролем. 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 разделе с описанием отдельных нежелательных реакций).

4.8.9. Нежелательные реакции по результатам спонтанных сообщений.

Число спонтанных сообщений указывать не следует, поскольку эти данные могут быстро устаревать. Частоту возникновения, основанную на количестве сообщений, извлеченных из системы сбора спонтанных сообщений, для определения категории частоты возникновения использовать не следует. Если с помощью спонтанных сообщений выявлена неожиданная нежелательная реакция, в целях определения категории частоты возникновения 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-процентного 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-процентного доверительного интервала для точечной оценки ≤1/1 200, что соответствует категории «редко» – при принятии худшего значения точечной оценки. Основания выбора категории частоты такой реакции можно привести в разделе с описанием отдельных нежелательных реакций.

4.9. Передозировка

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

Необходимо с учетом всех значимых описать тактику устранения симптомов передозировки у человека, например, мониторинг или применение специфических агонистов (антагонистов), антидотов и методов, повышающих элиминацию лекарственного препарата (например, 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.

Приводятся сведения об особых группах пациентов (например, пожилые, пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с печеночной недостаточностью, прочими сопутствующими заболеваниями и т. д.).

4.9.2. Дети.

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

Необходимо отдельно указать те лекарственные препараты (дозировки), прием детьми которых лишь в одной единице дозирования может привести к летальном 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 утвержденные показания   
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:

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, указывается формулировка «пока не присвоен».

Если лекарственный препарат зарегистрирован в качестве биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, указывается формулировка:

«[Указать (торговое) наименование] является биоаналогом (биоподобным препаратом)»;

механизм действия (если известен);

фармакодинамические эффекты;

клиническую эффективность и безопасность.

Целесообразно представить ограниченные сведения, значимые для врача, назначающего лекарственный препарат (например, основные результаты (статистически достоверные и клинически значимые) по заранее выбранным конечным точкам или клиническим исходам в основных исследованиях), с указанием основных характеристик 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 указывается на основе сбалансированного подхода, чтобы отразить ограниченную достоверность как положительных, так и отрицательных вторичных наблюдений.

Допускается представление значимых фармакогенетических сведений, полученных 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 одновременном наличии данных и 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.

Если сведения и результаты подтверждающих исследований доступны, они должны как правило перекрывать и заместить сведения и результаты 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, это указывается дополнительно.

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

Если уполномоченные органы государств-членов освободили лекарственный препарат от необходимости клинических исследований в педиатрической популяции или отложили их, необходимо указать следующие формулировки:

в отношении освобождения от необходимости клинических исследований во всех подгруппах:

«[Наименование уполномоченного органа государства-члена] освободило 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 ОХЛП по применению у детей»;

в отношении отложенных обязательств, распространяющихся, по меньшей мере, на 1 подгруппу:

«Уполномоченные органы государств-членов 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 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] 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 веществ, значимые для рекомендуемой дозы зарегистрированной дозировки и лекарственной формы. Если такие данные отсутствуют, в качестве альтернативы можно представить результаты, полученные в отношении других путей введения, лекарственных форм или доз.

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

Фармакокинетические аспекты, которые можно описать в данном разделе, если они значимы, включают в себя следующее:

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 вещества после применения лекарственного препарата с составом, заявленного на регистрацию:

**абсорбция**: полнота абсорбции, абсолютная и (или) относительная биодоступность, эффект «первичного прохождения», время достижения максимальной плазменной концентрации (Tmax), влияние пищи, а также   
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);

**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;

**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;

**элиминация**: периоды полувыведения, общий клиренс, меж- и (или) внутрииндивидуальная вариабельность общего клиренса, пути выведения неизмененного вещества и метаболитов, включая относительный вклад печеночной и почечной элиминации, вовлечение транспортных белков;

**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 следующие 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 форму использованную в фармакокинетических исследованиях у детей. Необходимо указать на неопределенность имеющихся данных в случае недостаточности 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 утвержденным показаниям 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 с указанием количественных характеристик в соответствии со следующими примерами:

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 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 значимые для детей результаты доклинических исследований, включая исследования, проведенные у молодых животных и пери- или постнатальных исследований 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

Приводится 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 № 1 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, использованные в производстве вакцин), лубриканты предварительно заполненных шприцев и компоненты оболочек капсул порошков для ингаляций, не предназначенных для приема внутрь.

Однако определенные остаточные примеси (например, примеси антибиотиков или прочих противомикробных агентов, использованных   
в процессе производства), известные своим аллергенным потенциалом и способные вызывать нежелательные реакции, следует указать в разделе 4.3 или 4.4 ОХЛП соответственно.

Для вспомогательных веществ следует указывать рекомендуемое МНН, при его отсутствии – наименование, указанное в Фармакопее Союза, при его отсутствии – наименование, указанное в фармакопеях государств-членов, при его отсутствии – наименование согласно Европейской Фармакопее, при его отсутствии – общепринятое группировочное наименование. Не допускается использовать патентованные наименования. 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 pH, в скобках следует указывать «(для коррекции pH)».

Торговые наименования или общеописательные наименования (например, «чернила») не следует использовать вместо общепринятого наименования ингредиента или смеси ингредиентов, но допускается использовать вместе с наименованиями ингредиентов, 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.

Каждое вспомогательное вещество рекомендуется указывать 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 1 первичной (внутренней) упаковкой или содержащиеся в двухкамерных первичных (внутренних) упаковках, следует перечислять на первичную (внутреннюю) упаковку или на камеру.

Аббревиатуры 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, подлежащего 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, указывается формулировка: «Не применимо».

В отношении определенных лекарственных форм, например, парентеральных, следует указать 1 из следующих формулировок:

«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] ОХЛП».

6.3. Срок годности (срок хранения)

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

Срок годности (срок хранения) необходимо указать четко с использованием надлежащей единицы времени.

Подлежащие включению указания относительно срока годности (срока хранения) готовых к применению стерильных препаратов приведены в приложении № 6 к настоящим Требованиям. Если в при проведении исследования 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. Необходимо указать рекомендуемый температурный диапазон и максимальную продолжительность временного хранения. Подобные рекомендации могут также включать в себя сведения о мерах, применяемых после хранения лекарственного препарата во временных условиях хранения (например, немедленное уничтожение).

Не следует представлять такие указания, как: «Эти данные не являются рекомендациями по хранению».

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. Не следует представлять такие указания, как «Не применять по истечении срока годности».

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, которые необходимо дополнить пояснением относительно чувствительности препарата к свету и (или) влаге.

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

Если требуются особые меры предосторожности при хранении, они должна соотноситься между ОХЛП, маркировкой и ЛВ.

В ОХЛП не следует включать предупреждение о необходимости хранения лекарственного препарата в недоступном для детей месте так, чтобы они не могли его видеть.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Необходимо указать первичную (внутреннюю) упаковку, используя стандартный термин Фармакопеи Союза, материал, из которого изготовлена первичная (внутренняя) упаковка (например, «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, а также описать первичную упаковку любого растворителя, поставляемого вместе с лекарственным препаратом. Избыточную детализацию (например, цвет пробки, свойства термолака) указывать 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, указываемых в данном разделе:

«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 с указанием числа единиц, числа доз (например, для многодозовых вакцин, ингаляторов и т.д.), общей массы или объема первичной (внутренней) упаковки, а также число первичных (внутренних) упаковок во вторичной (потребительской) 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 препаратов (цитотоксические или некоторые биологические препараты или их отходы), а также если препараты содержат живые организмы, их необходимо включить в данный раздел, а также, если значимо, при уничтожении предметов, вступавших в контакт с лекарственным препаратом (например, пеленки 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 формулировку: «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 стандартную формулировку: «Особые требования отсутствуют».

Приводят все рекомендации, необходимые для правильного приготовления определенных препаратов (например, 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 раздел 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 обеспечения 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 ОХЛП».

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

Сведения о приготовлении лекарственного препарата (например, суспензии порошка для инъекций или приготовлении разведения) 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 регистрационном досье лекарственного препарата соответствующих данных.

В исключительных случаях, если препарат показан детям и невозможно разработать лекарственную форму, подходящую детям (что подтверждено соответствующими 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.

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

В данном разделе указываются наименование и постоянный адрес или зарегистрированное место ведения деятельности держателя регистрационного удостоверения. Допускается указать номер телефона, факса или адрес электронной почты (но не сайта в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или электронной почты, связывающейся с указанным 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 сайта в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» или электронной почты, связывающейся с указанным сайтом). Возможно дополнить указанием, «Претензии потребителей следует направлять по адресу [указывается адрес], телефон [указывается телефон]».

8. Номер регистрационного удостоверения

Раздел, заполняемый уполномоченным органом государства-члена или держателем регистрационного удостоверения после регистрации в соответствии с правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Комиссией.

9. Дата первичной регистрации   
(подтверждения регистрации, перерегистрации)

Раздел, заполняемый уполномоченным органом государства-члена или держателем регистрационного удостоверения после регистрации или подтверждения регистрации (перерегистрации). Дату первичной регистрации, и дату подтверждения регистрации (перерегистрации) следует указывать в следующем формате:

«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 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 типа IВ в регистрационное досье лекарственного препарата.

Раздел заполняется уполномоченным органом государства-члена при внесении сведений о лекарственном препарате в единый 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 (заполняется при необходимости)

В отношении радиофармацевтических препаратов составляются дополнительные подробные инструкции по приготовлению ex tempore и контролю качества приготовленного препарата с указанием при необходимости максимального времени хранения, в течение которого любой промежуточный препарат (например, элюат или готовый к применению радиофармацевтический препарат) будет соответствовать своим спецификациям.

Необходимо также представить специальные инструкции   
по уничтожению первичных упаковок и оставшегося препарата. Допускается использование следующей формулировки: «Общая характеристика лекарственного препарата [торговое наименование] доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» [сайт уполномоченного органа],   
и (или) Союза [сайт Союза]».