



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

РегЛек – ЕАЭС



Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (ИМП (ЛВ)) и пользовательское тестирование. Первый опыт экспертизы

Парфенова Екатерина Юрьевна

Главный эксперт управления № 1
по эффективности и безопасности лекарственных средств
Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных
средств

24 мая 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Нормативные документы

П Р А В И Л А

регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78) (далее – Правила) Решение №78

Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения **ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ (В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА)** (далее Приложение № 1 к Правилам)

Приложение № 16 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества (далее Приложение № 16 к Правилам)

VI. Приложение. Руководство по проверке качества документации и чек-лист для анализа результатов пользовательского тестирования.



Нормативные документы

«ТРЕБОВАНИЯ

к инструкции по медицинскому применению (ИМП) (ЛВ) лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) для медицинского применения» (далее – Требования) Решение №88.

- Приложение N 8 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ ЕДИНЫХ ОБЩИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ЛИСТКОВ-ВКЛАДЫШЕЙ НА РАЗНЫЕ ДОЗИРОВКИ (далее - Приложение № 8).
- Приложение N 12 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
ТРЕБОВАНИЯ ПО ПОДГОТОВКЕ ТЕКСТА ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТКА-ВКЛАДЫША) (далее - Приложение № 12).
- Приложение N 14 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
СТАНДАРТНАЯ МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛИСТКА-ВКЛАДЫША В ЦЕЛЕВЫХ ГРУППАХ (далее - Приложение № 14).
- Приложение N 15 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
ШАБЛОН ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА-ВКЛАДЫША) (далее - Приложение № 15).
- Приложение N 16 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
УКАЗАНИЯ ПО ЗАПОЛНЕНИЮ ШАБЛОНА ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА-ВКЛАДЫША) (далее - Приложение № 16).
- Приложение N 17 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения
ПРАВИЛА ОБЕСПЕЧЕНИЯ УДОБОЧИТАЕМОСТИ ЛИСТКА-ВКЛАДЫША И МАРКИРОВКИ (далее - Приложение № 17).



Общие положения

Определение

(Правила, Решение №78)

"инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)" - документ, утверждаемый уполномоченным органом государства-члена в соответствии с актами органов Союза, содержащий информацию для потребителя и сопровождающий лекарственный препарат в упаковке;

(Требования, Решение №88)

Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее - ЛВ) лекарственного препарата составляется в соответствии с ОХЛП.



Формат предоставляемых документов



Требования. Решение №88.

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



ЛВ на разные дозировки

Необходимо, как правило, составлять отдельный ЛВ на каждую дозировку и лекарственную форму лекарственного препарата. Однако государства-члены могут в индивидуальном порядке разрешить использование единых ЛВ для различных дозировок и (или) лекарственных форм.

Приложение N 8.

Раздел 4. Единый листок-вкладыш

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

- Заявитель вправе подать заявку на регистрацию с единым ЛВ для нескольких дозировок одной и той же лекарственной формы. Единый ЛВ допустим при соблюдении следующих 3 условий:
 - а) режим дозирования, указанный в ОХЛП и ЛВ, предусматривает по меньшей мере два режима (например, фаза подбора дозы, коррекция дозы в зависимости от клинического ответа или у особых групп);
 - б) ЛВ полностью идентичны, за исключением небольшого числа специфичных для дозировок сведений;
 - в) предлагаемый единый ЛВ не допускает путаницы между приемом разных дозировок и не приводит к риску неправильного применения лекарственного препарата пациентом или потребителем.

Приложение №12 подраздел 4.20. Допустимо использовать комбинированные ЛВ для различных дозировок и (или) форм препарата. Подробные указания приводятся в шаблонах информации о препарате (в соответствии с Приложением № 16).

NB! указания по способу предоставления информации в комбинированном ЛВ отсутствуют .

Приложение № 17, раздел 10, подраздел 10.1 - возможность составления единого ЛВ.



Предоставляемые документы

По национальной процедуре

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (ИМП)

По процедуре ЕАЭС

- Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП).
- Текстовый вариант ЛВ.
- Макет ЛВ.
- Пользовательское тестирование



ОХЛП текстовый вариант ЛВ

Приложение N 12

содержит правила, предъявляемые к ЛВ

- Требования к ЛВ
- Порядок предоставления информации и ее содержание.
- Необходимость составления ЛВ в соответствии с ОХЛП.
- Способ изложения сведений отличающийся от ОХЛП. Перед направлением ЛВ на пользовательское тестирование необходимо убедиться, что был учтен способ изложения сведений. Стиль изложения необходимо продумать до начала пользовательского тестирования в целях его успешного проведения.
- Информационное наполнение не может быть идентичным сведениям, представленным в ОХЛП.
- Пациентам требуется больше информации по сравнению с тем, что они получают в настоящее время.
- ЛВ должен быть написан доступным языком ясно и понятно.

ЛВ, соответствующие настоящим правилам также отражают взгляды пациентов, что предусмотрено законодательством государств-членов.

Если ЛВ выглядит привлекательно, но качество его изложения низкое или широко используются технические термины, то возможность донесения информации вновь будет потеряна.



ОХЛП текстовый вариант ЛВ

Приложение № 17

Способы изложения (Синтаксис)

- Необходимо использовать простые понятные слова с небольшим количеством слогов.
- Не рекомендуется использовать длинные предложения. Долгое предложение целесообразно разбить на 2 предложения, особенно если оно содержит новую информацию.
- Громоздкие абзацы могут вводить читателей в заблуждение, особенно при указании нежелательных реакций. Более подходящим в таких случаях является использование нумерованных списков. По возможности рекомендуется использовать не более 5 - 6 позиций в списке.
- Нежелательные реакции рекомендуется указывать в порядке уменьшения частоты возникновения (начиная с наибольшей частоты).
- При наличии серьезной нежелательной реакции, ее следует выделить и поместить в начало раздела ЛВ, независимо от ее частоты, но с ее указанием.



ОХЛП текстовый вариант ЛВ

Стиль

- В предложениях рекомендуется использовать активный (действительный) залог вместо пассивного залога. Например: "примите 2 таблетки" вместо "должно быть принято 2 таблетки"; "Вы должны..." вместо "необходимо...".
- При указании пациентам о предпринимаемых действиях необходимо указывать их причину. Сначала необходимо дать инструкции, затем их обоснование, например: "если у вас астма, соблюдайте осторожность при применении препарата X, поскольку он может вызвать приступ".
- Вместо повторения торгового наименования препарата следует указывать «препарат», «данный препарат» и т.д., если из контекста понятно, что именно он имеется в виду.
- По возможности не следует использовать аббревиатуры и сокращения. При первом упоминании в тексте их необходимо полностью расшифровать. Следует избегать использования математических символов (например, > или <), если они плохо понимаемы.
- Медицинские термины следует перевести на понятный пациентам язык. Необходимо соблюсти преемственность объяснения терминов, приводя сначала непрофессиональное описание, а затем соответствующий медицинский термин. В последующем, по всему тексту ЛВ для достижения удобочитаемости допускается использовать наиболее подходящий из терминов (непрофессиональный или медицинский).



Шаблон ЛВ

- Шаблон позволяет обеспечить представление требуемых сведений в правильном порядке. Следование шаблону ЛВ обеспечивает определенную степень однородности ЛВ зарегистрированных лекарственных средств.
- Шаблоны не учитывают вопросы дизайна и верстки, а также не содержат рекомендаций по обеспечению понятности представленной информации для пациента. Представленный в приложении № 15 шаблон, относится к текстовой версии ЛВ.

Во всех случаях при необходимости следует использовать стандартные заголовки и фразы, содержащиеся в шаблоне. В отдельных случаях для учета специфичных для препарата требований заявитель может не использовать эти заголовки (фразы) и использовать другие альтернативные заголовки или фразы (например, для препаратов, вводимых медицинскими работниками, слово "принимайте" или "применяйте" можно заменить словом "дается" или "вводится").

Заявителю необходимо обосновать использование альтернативных заголовков (например, ссылкой на результаты пользовательского тестирования).

Для некоторых препаратов не применимы все элементы шаблона ЛВ, в этом случае соответствующий заголовок указывать не следует.

NB! Предложение:

в текстовом варианте ЛВ:

- использовать шрифт Times New Roman кегль 12 пт (по аналогии с ОХЛП);
- не применять к заголовкам разделов полностью заглавные буквы; к заголовкам разделов и подзаголовкам применить полужирный шрифт.

В рассматриваемом шаблоне, введены следующие правила использования скобок:

- {текст} - в поле между скобками вносится информация исходя из состава и особенностей лекарственного препарата;
- <текст> - в поле между скобками текст выбирается или удаляется из предложенных стандартных формулировок в зависимости от лекарственного препарата;
- "XXXX" - наименование лекарственного препарата.



Заголовок



Предложение:

**Листок-вкладыш - информация для <пациента>
<потребителя>**

NB! в каких случаях указывается «для пациента», в каких «для потребителя»?

Варианты:

Приложение 15

- **Листок-вкладыш - информация для <пациента>
<потребителя>**

Приложение 16

- **Листок-вкладыш: Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для
#<пациента> <потребителя>**



Подзаголовок



Предложение (Приложения №15, №16):

Торговое наименование®, дозировка, лекарственная форма

Действующее вещество (Действующие вещества):

В данном подзаголовке необходимо указать торговое наименование лекарственного препарата (далее – препарат), затем дозировку и лекарственную форму (также как в ОХЛП)

Они выделяются полужирным шрифтом.

Далее следует указать действующие вещества, информацию о которых можно представить строкой ниже.

В оставшейся части документа торговое наименование не следует выделять полужирным или подчеркнутым шрифтом, и в целом следует избегать частого указания торгового наименования в тексте.

Вариант:

Приложение № 12

4.2.1. наименование лекарственного препарата, за которым следует дозировка и лекарственная форма и (если применимо), следует особо отметить предназначен ли лекарственный препарат для применения у младенцев, детей или лиц пожилого (старческого) возраста. Если лекарственный препарат содержит только одно активное (действующее) вещество, то его МНН (при отсутствии - общепринятое наименование) необходимо указать в скобках сразу за торговым наименованием данного лекарственного препарата (оно отличается от торгового наименования); для лекарственных препаратов, содержащих несколько активных (действующих) веществ их, следует указать в виде перечня под наименованием;

Различные торговые наименования не указываются.



Информация по мониторингу безопасности



Только в отношении препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности, необходимо указать в листке-вкладыше специальный символ и пояснения. Специальный символ представляет собой черный перевернутый равнобедренный треугольник «▼», символ должен быть пропорционален кеглю шрифта последующего стандартизованного текста, при этом минимальная длина каждой стороны треугольника должна составлять не менее 5 мм.

Предложение:

«▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша».

Варианты:

Приложение № 15

#1. <(рисунок не приводится) Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.>

Приложение № 16

#<(рисунок не приводится) Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений по безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности).

Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.>#



Для лекарственных препаратов, отпускаемых исключительно по рецепту



<Перед <приемом> <применением> препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими. *(не следует включать данное указание, если препарат предназначен только для стационарного применения)*
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.>

NB! отсутствуют рекомендации по выбору: обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>.

Рекомендуется:

По тексту листка-вкладыша обращаясь к пациенту применять написание с заглавной буквы: Вам, Вы, Вашему и т.п.

Затруднения: **<приемом> <применением>**



Для лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта

<Перед <приемом> <применением> препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.>

- Всегда <принимайте> <применяйте> препарат в точности с листком-вкладышем или рекомендациями <лечащего врача> <,> <или> <работника аптеки> <,> <или> <медицинской сестры>.
- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если Вам нужны дополнительные сведения или рекомендации, обратитесь к работнику аптеки.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.>
- Если состояние не улучшается или оно ухудшается, <через {число} дней> Вам следует обратиться к врачу.>

NB! отсутствуют рекомендации по выбору: обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>.



Содержание листка-вкладыша

Тестирование показало, что большинству пациентов необходимо представить содержание листка-вкладыша, которое должно быть четко выделено. Если листок-вкладыш стандартный, он обычно состоит из 6 основных разделов:

Рекомендуется

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат XXXX®, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата XXXX®.
3. <Прием> <применение> препарата XXXX®.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата XXXX®.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

Затруднение: <приемом> <применением>



1. Что из себя представляет препарат ХХХХ®, и для чего его применяют



Следует указать торговое наименование препарата и дополнить его, при необходимости, указанием действующих веществ (как в ОХЛП), например, «препарат ХХХХ® содержит действующее вещество Y». Необходимо указать также фармакотерапевтическую группу (как в разделе 5.1 ОХЛП), и (или) на что он действует (например, статины (для снижения содержания холестерина)).

Рекомендуется:

Показания к применению

Здесь необходимо указать показания к применению, в соответствии с разделом 4.1 ОХЛП. Необходимо указать, в каких возрастных группах показано применение препарата с указанием возрастного диапазона, например:

<препарат X применяется для лечения {указать показание} у <взрослых в возрасте от 18 лет>
<новорожденных> <младенцев> <детей> <подростков> <в возрасте {от x до y}> <лет> <месяцев>.

Сведения о пользе применения препарата

- В данном подразделе допускается в индивидуальном порядке указать сведения о пользе применения препарата при условии соответствия информации в ОХЛП, полезности для пациента и отсутствия любых элементов рекламного характера. Данные допускается представить под отдельным подзаголовком, например, «**Способ действия препарата ХХХХ®**».
- Сведения необходимо изложить четко и кратко.
В любом случае сведения должны соответствовать информации в ОХЛП (особенно разделу 5.1 ОХЛП);
- сведения о времени, необходимом для наступления эффекта препарата (обезболивающий препарат, антидепрессант и т. д.), если это значимо для пациента.

Обязательной является следующая формулировка:

<Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение <через {число} дней>, необходимо обратиться к врачу.>



2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ®



- В данный раздел необходимо включить информацию, о которой должны знать пациенты (потребители) до начала приема препарата и на протяжении всего курса его применения.
- Вследствие большого размера данного раздела ЛВ у пациентов (при их тестировании) возникали наибольшие затруднения.
Для удобства нахождения нужной информации полезно включение дополнительных подзаголовков с соблюдением последовательности указания информации в соответствии с ее важностью:

Противопоказания

Особые указания и меры предосторожности

Дети <и подростки>

Другие препараты и препарат ХХХХ®

**Препарат ХХХХ® с <пищей> <, > <и> <, > <напитками> <, > <и>
<алкоголем>**

Беременность <и> <, > грудное вскармливание <и фертильность>

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

**Препарат Х содержит {наименование вспомогательных(ого)
веществ(а)}>**



2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ®



Противопоказания

Стандартная фраза

Не <принимайте> <применяйте> препарат ХХХХ® <:;>

- <если у Вас аллергия на {действующее(ие) вещество(а)} или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе б листка-вкладыша).> *В этом предупреждении также указывают остаточные примеси, если это применимо.*
- В данном подразделе необходимо указать все противопоказания, перечисленные в разделе 4.3 ОХЛП, в том же порядке и редакции, что и в ОХЛП.

Особые указания и меры предосторожности

Обязательная фраза

- <Перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ® проконсультируйтесь с лечащим врачом <или> <,> <работником аптеки> <,> <или>, <медицинской сестрой>>.

В данном подразделе необходимо изложить все особые указания и меры предосторожности при применении препарата, включенные в раздел 4.4 ОХЛП (в том же порядке, что и в ОХЛП, *но на доступном для пациента языке и в нужном объеме*).

- кроме того, необходимо четко указать, что должен предпринять пациент (потребитель) для того, чтобы минимизировать потенциальный риск.

Для информации о дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях, которые необходимо проводить в ходе терапии, допускается предусмотреть дополнительный подзаголовок.



Особые указания и меры предосторожности.

ОХЛП

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4% пациентов при приеме дарунавира были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. DRESS синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона фиксировался редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзантематозного пустулеза. При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией и др.) прием дарунавира необходимо немедленно прекратить.

ЛВ

Немедленно обратитесь к лечащему врачу, если во время лечения у Вас появится что-либо из следующего:

- - Кожная сыпь. Обычно сыпь бывает легкой, но в редких случаях она протекает тяжело и может сопровождаться лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом и может угрожать жизни. При появлении сыпи обратитесь к лечащему врачу, чтобы он оценил Ваше состояние и решил, можете ли Вы продолжать лечение препаратом.



Особые указания и меры предосторожности

ОХЛП

Почечная недостаточность

Безопасность применения препарата ХХХХ® не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведение гемодиализа. Более того, не установлена соответствующая доза препарата. При применении препарата ХХХХ в комбинации с рибавирином или пэгинтерфероном альфа/рибавирином у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин смотрите также ОХЛП рибавирина (см. раздел 5.2).

ЛВ

Сообщите врачу:

- если у Вас есть проблемы с почками.
Проконсультируйтесь с врачом, если у Вас серьезные проблемы с почками или Вам проводится диализ, так как применение препарата ХХХХ® у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек не исследовалось в полной мере;



2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ®



Дети <и подростки>

- Если препарат показан детям, под данным подзаголовком следует изложить особые указания и меры предосторожности, специфичные для данной популяции и обозначенные в разделе 4.4 ОХЛП.
- Если препарат не показан некоторым или всем подгруппам детей, необходимо привести сведения, содержащиеся в разделе 4.2 ОХЛП, например:

Стандартная фраза

<Не давайте препарат детям в возрасте от х до у <лет> <месяцев> вследствие <риска [...]> <неэффективности> <того, что потенциальная польза не превышает риски>, <вероятной небезопасности>.

Другие препараты и препарат ХХХХ®

Обязательная фраза

<Сообщите лечащему <врачу> <или> <работнику аптеки> о том, что Вы <принимаете> <применяете>, недавно <принимали> <применяли> или можете начать <принимать> <применять> какие-либо другие препараты>.

В соответствии с разделом 4.5 ОХЛП необходимо описать влияние других препаратов на рассматриваемый препарат и рассматриваемого препарата на другие препараты, но доступном для пациента языком и в нужном объеме.

Другие препараты необходимо указывать как фармакотерапевтическую группу или МНН (необходимо указывать сначала общеупотребительные термины и МНН в скобках, если только взаимодействие не происходит с одним действующим веществом из всего класса.

В некоторых случаях можно кратко описать последствие взаимодействия, например, если препарат нельзя применять с данным препаратом, не рекомендуется или требуется определенная предосторожность.



Другие препараты и препарат ХХХХ®

ОХЛП

Антагонисты витамина К

Совместное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови.

Метотрексат

При одновременном применении метотрексата и ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и, соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных неблагоприятных явлений; в очень редких случаях эти неблагоприятные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теofilлина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел 4.4, Цитохром Р450).

ЛВ

- **Не принимайте препарат ХХХХ® вместе с тизанидином (применяемый при спазме мышц)** т.к. это может вызвать побочные эффекты, такие как низкое артериальное давление и сонливость (см. раздел 2 «Не принимайте препарат ХХХХ®»).
- Известно, что некоторые препараты взаимодействуют с препаратом ХХХХ®. Прием препарата ХХХХ® вместе с этими препаратами может влиять на терапевтический эффект данных лекарственных средств. Это также может увеличить вероятность возникновения побочных эффектов.
- **Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете:**
- Антагонисты витамина К (например, варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион) или другие пероральные антикоагулянты (для уменьшения вязкости крови).
- Пробенецид (для лечения подагры).
- Метотрексат (для лечения некоторых типов рака, псориаза, ревматоидного артрита).
- Теофиллин (для лечения проблем с дыханием).



2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ®



Препарат ХХХХ® с <пищей> <, > <и> <, > <напитками> <, > <и> <алкоголем>

- При наличии соответствующих указаний в разделе 4.5 ОХЛП. Например, пациенты не должны употреблять молоко вместе с тетрациклинами, алкоголь при лечении бензодиазепинами.
- В этом подразделе не следует давать рекомендации о приеме препарата до, во время или после еды, поскольку их следует включить в раздел 3 листка-вкладыша, но допускается перекрестная ссылка на указанный раздел листка-вкладыша.

Беременность <и> <, > грудное вскармливание <и> фертильность>

Обязательная фраза

<Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с <лечащим врачом> <или> <работником аптеки.>

Если сведения о применении препарата существенно различаются, информацию о беременности, грудном вскармливании и фертильности допускается представлять под отдельными подзаголовками.

- Необходимо включить в листок-вкладыш резюмирующие сведения, приведенные в разделе 4.6 ОХЛП.
- Обратите внимание, что если препарат противопоказан при беременности и (или) грудном вскармливании, во всех подразделах листка-вкладыша («Фертильность, беременность, лактация») следует представить одинаковую информацию («Не принимайте (применяйте) препарат Х»), а также включить информацию о тератогенности при наличии.



Беременность <и> <,> грудное вскармливание <и фертильность>

ОХЛП

Беременность

Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния «действующее вещество» на исход беременности не проводилось. Для наблюдения за влиянием на плод и организм матери создан Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com). Данный регистр является добровольным проспективным наблюдательным исследованием с целью сбора и оценки данных о влиянии приема антиретровирусных препаратов на исход беременности. Данные о применении «действующее вещество» в первом триместре беременности достаточны для оценки его влияния на увеличение риска появления врожденных дефектов плода. К настоящему времени показано, что «действующее вещество» не увеличивает риск возникновения врожденных дефектов плода. Комбинация «действующие вещества» при совместном приеме с базовой терапией оценивалась в клиническом исследовании с участием 34 беременных женщин во время второго и третьего триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации «действующие вещества» во время беременности были ниже, чем в послеродовом периоде (6-12 недель). Вирусологический ответ сохранялся в обеих группах на протяжении всего исследования. Отсутствовала вертикальная передача вируса от матери к младенцу у 29 пациенток, принимавших антиретровирусную терапию вплоть до родоразрешения. Комбинация «действующие вещества» хорошо переносилась при приеме во время беременности и в послеродовой период. Профиль безопасности в данном исследовании был сопоставим с таковым у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ и принимающих комбинацию «действующие вещества» . Комбинацию «действующие вещества» можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, способен ли «действующее вещество» проникать в грудное молоко. Исследования на крысах показали, что препарат проникает в молоко. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием на них «действующее вещество» ВИЧ-инфицированные женщины, получающие «действующее вещество» , должны воздерживаться от грудного вскармливания.

ЛВ

- **Беременность**
Если Вы беременны, Вы можете принимать препарат только в том случае, если Ваш лечащий врач рекомендовал Вам принимать его, зная о Вашей беременности.
- **Грудное вскармливание**
Не кормите ребенка грудью, так как Вы можете передать ВИЧ ребенку с молоком. Кроме того, не исключен риск серьезных побочных эффектов «действующее вещество» у ребенка.



2. О чем следует знать перед <приемом> <применением> препарата ХХХХ®

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

- При наличии в разделе 4.7 ОХЛП предупредительных рекомендаций их необходимо указать на понятном пациенту разговорном языке.
- Препараты, принимаемые детьми, могут требовать специальных рекомендаций. Например, в части безопасности дорожного движения (несмотря на то, что детям в принципе не разрешено управлять автомобилем, следует указать в листке-вкладыше могут ли дети кататься на велосипеде, самокате и т. п.).
- Рекомендации должны включать объяснения причин нежелательности управления транспортными средствами или работы с механизмами пациентам, а также указание на необходимость консультации с лечащим врачом, если пациенты все же захотят выполнять эти действия.

Пример: Препарат может вызывать головокружение. При появлении головокружения воздержитесь от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

<Препарат ХХХХ® содержит {наименование вспомогательных(ого) веществ(а)}>

- Если применимо, в данном подразделе необходимо привести особые указания о тех вспомогательных веществах, знание о которых необходимо для безопасного и эффективного применения и которые включены в Приложение № 1 и в разделах 4.3. 4.4 ОХЛП.
- Данный подраздел следует исключить, если препарат не содержит вспомогательных веществ с известным действием.
- Если приводятся ссылки на другой раздел ЛВ (например, в связи с наличием в составе алкоголя); требуется обратная ссылка из этих разделов ЛВ на особые указания о вспомогательных веществах и вызываемых ими действиях (например, влияние на способность управлять транспортным средством, беременность и грудное вскармливание, действие на детей).



3. <Прием> <применение> препарата ХХХХ®

Для лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту, должны быть сделаны следующие указания:

- <Всегда <принимайте> <применяйте> препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача <или работника аптеки>.
При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <работником аптеки>.
- **<Рекомендуемая доза: ...>**

Для лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта, должны быть сделаны указания:

- <Всегда <принимайте> <применяйте> данный препарат в полном соответствии с данным листком или с рекомендациями лечащего врача <работника аптеки> <медицинской сестры>.
При появлении сомнений посоветуйтесь с <лечащим врачом> <или> <,> <работником аптеки> <или медицинской сестрой>.>
- **<Рекомендуемая доза: ...>**

Следует указать сведения о максимальной однократной, суточной и (или) общей (курсовой) дозе при наличии. Если режим дозирования при различных показаниях или у различных популяций (например, у пожилых, пациентов с нарушением функции печени, почек) отличается, можно сделать дополнительные подзаголовки. Укажите рекомендуемую дозу и при необходимости время, в которое препарат можно или следует применять.



3. <Прием> <применение> препарата ХХХХ®

<Применение у детей <и подростков>

- Если препарат показан различным возрастным группам с различающимися дозами, способами его применения, частотой введения или продолжительностью терапии, необходимо дать инструкции по применению препарата для каждой возрастной группы.
- При наличии более подходящей для применения дозировки и (или) лекарственной формы для некоторых или всех подгрупп детей (например, раствор для приема внутрь для детей), на это следует указать, например:

Стандартная фраза: <Другая(ие) форма(ы) препарата может(гут) лучше подходить детям, проконсультируйтесь с лечащим врачом или работником аптеки>.

Путь и (или) способ введения

- При необходимости указать путь введения и дать понятные пациенту объяснения.
- Способ введения (рекомендации по правильному применению препарата (например, «Не проглатывать», «Не жевать», «Встряхнуть перед применением»)). Целесообразно указывать причину подобной рекомендации (например, «Не разламывать и не крошить таблетку(и). В противном случае возникает угроза передозировки, поскольку препарат поступит в организм очень быстро»).
- Необходимо привести описание (возможно, с иллюстрацией) способа вскрытия первичных упаковок, защищенных от детей, или других первичных упаковок, открывающихся необычным способом, если применимо.
- Необходимо привести рекомендации относительно приема препарата с едой, во время и (или) до приема пищи или четко указать, что пища не оказывает влияние на препарат и т. д., если значимо.

Продолжительность терапии

Если применимо, особенно в отношении препаратов, отпускаемых без рецепта, следует привести четкие рекомендации о:

- стандартной длительности применения;
- максимальной длительности применения;
- необходимых интервалах между курсами лечения;
- случаях, требующих ограничения длительности применения.



3. <Прием> <применение> препарата XXXX®

Может потребоваться включение некоторых дополнительных сведений (не во всех случаях).

В качестве рекомендаций можно использовать следующие заголовки:

- **<Если Вы <приняли> <применили> препарата XXXX® больше, чем следовало.>**

Необходимо описать клинические симптомы, если произошла передозировка, и способ купирования передозировки в соответствии с ОХЛП для пациента и действие пациента.

- **<Если Вы забыли <принять> <применить> XXXX® >**

Необходимо дать четкие указания пациентам, что следует делать при нерегулярном применении препарата, например, указать максимальный интервал, в течение которого можно принять забытую дозу (в соответствии с разделом 4.2 ОХЛП).

Стандартная фраза

<Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную <таблетку> <дозу> <...>

Например:

«Что делать, если Вы забудете принять таблетку, зависит от того, сколько времени пройдет до следующей дозы:

- если до следующей дозы осталось 12 часов или более, примите дозу препарата XXXX®, как только вспомните, затем примите следующую дозу в обычное время.
- если до следующей дозы осталось менее 12 часов, не принимайте пропущенную дозу, затем примите следующую дозу в обычное время.

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу».

Если Вы забыли принять препарат XXXX® вовремя, пропустите эту дозу и примите следующую в запланированное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Вместо этого дождитесь времени следующего приема препарата



3. <Прием> <применение> препарата XXXX®

<Если Вы прекратили <прием> <применение> препарата XXXX® >

Необходимо описать симптомы синдрома «отмены» и способ их минимизации в соответствии с разделом 4.2 и (или) разделом 4.4 ОХЛП.

Если применимо, следует описать возможные последствия досрочного прекращения курса лечения и необходимость предварительной консультации с лечащим врачом, работником аптеки или медицинской сестрой.

Например:

ЗАПРЕЩАЕТСЯ прекращать прием таблеток без указания лечащего врача.

Если Вы закончите лечение слишком рано, бактерии вновь начнут развиваться и станут устойчивыми к «действующее вещество».

Данный раздел следует завершить следующим информационным фрагментом:

- <При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к <лечащему врачу> <,> <или> <работнику аптеки> <,> <или> <медицинской сестре>.



3. <Прием> <применение> препарата XXXX®

Например:

«Всегда принимайте препарат XXXX® в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Препарат XXXX® будет вводиться Вам врачом или медсестрой в виде инъекции в вену в течение 2-5 минут. Доза, которую Вы получите, рассчитана на площадь поверхности Вашего тела (выражена в квадратных метрах (м²) исходя из вашего роста и веса. Обычная доза препарата XXXX® составляет 1,4 мг/м², но она может быть скорректирована врачом на основании результатов Вашего анализа крови или других факторов.

Препарат XXXX® обычно вводят в дни 1 и 8 каждого 21-дневного цикла. Ваш врач определит, сколько циклов лечения Вы должны получить. В зависимости от результатов Ваших анализов крови, врач может отсрочить введение препарата до тех пор, пока показатели не вернуться к норме. Врач также может принять решение уменьшить дозу, которую Вы получаете.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

«Всегда принимайте препарат XXXX® в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Не меняйте дозу препарата XXXX® или схему применения, предварительно не обсудив с лечащим врачом.

Не превышайте рекомендованную дозу, назначенную лечащим врачом.

Рекомендуемая начальная доза препарата XXXX® составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 1 раз в сутки.

Способ применения

Принимайте препарат XXXX® 1 раз в сутки, сразу после еды, примерно в одно и то же время.

Таблетки препарата XXXX® следует глотать целиком (перед проглатыванием таблетки нельзя разжевывать, дробить или разламывать). Поломаные, треснутые или иным образом поврежденные таблетки принимать не следует.

Продолжительность терапии

Продолжайте принимать препарат XXXX® столько времени, сколько рекомендует ваш лечащий врач. Лечение этим препаратом является длительным и может продолжаться месяцы или годы.



4. Возможные нежелательные реакции



Необходимо указать все реакции, которые могут возникнуть при стандартном применении препарата (раздел 4.8 ОХЛП), а также меры, принимаемые пациентом при их возникновении. Нежелательные реакции необходимо указывать по степени их серьезности и далее по частоте возникновения.

Обязательная фраза

<Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех>

- Данный раздел ЛВ, как правило, следует разделить на 2 части.
- Вначале необходимо выделить наиболее серьезные нежелательные реакции с указанием частоты их возникновения и дать пациентам четкие инструкции относительно принимаемых мер (например, прекратить прием препарата и (или) немедленно обратиться за медицинской помощью, при этом целесообразно использовать слово «сразу» или «немедленно»).
- Затем следует привести в ЛВ перечень всех остальных нежелательных реакций с указанием частоты их возникновения, начиная с наиболее частых (без повторения наиболее серьезных, упомянутых выше).



4. Возможные нежелательные реакции

В рамках каждого из этих разделов нежелательные реакции следует сгруппировать по их частоте. Рекомендуется следующая градация частоты:

- очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10;
- часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10;
- нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100;
- редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000;
- очень редко – могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000;
- неизвестно – исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно.

Данную градацию частоты нежелательных реакций не следует указывать перед перечнем нежелательных реакций, поскольку она, может вводить пациентов в заблуждение.

Не следует указывать названия системно-органных классов (однако если данные по частоте нежелательных реакций отсутствуют, в качестве заголовков можно использовать понятные пациенту слова, обозначающие органы человека, например, кожа, желудок и кишечник и т.д.

- Каждая нежелательная реакция указывается на отдельной строке.
- Перечень нежелательных реакций должен совпадать по частоте возникновения с информацией раздела 4.8. ОХЛП, а также должна совпадать полнота представленных побочных реакций.
- В скобках необходимо указать термин, расшифровка которого приводится.
- В случае симптомокомплекса характерные симптомы приводятся не на каждой строке.

Для всех лекарственных препаратов в конце раздела 4 листка-вкладыша необходимо указать следующий подзаголовок и текстовый фрагмент (Приложение 16).

- **Сообщение о нежелательных реакциях.**



4. Возможные нежелательные реакции

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

- **Прекратите прием препарата XXXX® и немедленно обратитесь за медицинской помощью, в случае возникновения одного из следующих признаков аллергической реакции, которая наблюдалась очень часто (может возникать у более чем 1 человека из 10):**
 - затрудненное дыхание или глотание;
 - головокружение;
 - отек лица, губ, языка или горла;
 - сильный зуд кожи, появление сыпи или волдырей.
- **Возможно развитие тяжелых побочных явлений, которые наблюдались очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10)**

Немедленно сообщите врачу, если заметите появление следующих симптомов:

- выраженная одышка, тяжелое и учащенное дыхание, головокружение, спутанность сознания и резкая слабость (признаки синдрома острой дыхательной недостаточности);
- инфекции, лихорадка, снижение артериального давления, снижение количества выделенной мочи за сутки (диуреза), учащение пульса и дыхания (признаки фебрильной нейтропении и сепсиса).
- кровавая рвота, черный или кровавый стул (признаки желудочно-кишечного кровотечения).
- **Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата XXXX**
Очень часто (могут возникать более чем у 1 человека из 10):
 - красные и пурпурные плоские точечные подкожные элементы (петехии)
 - бессонница
 - снижение артериального давления
 - изъязвления слизистой полости рта (стоматит)
 - повышение уровня сахара в крови (гипергликемия)
 - отклонения показателей анализа крови, которые могут помочь врачу оценить функцию печени: высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и (или) аспартатаминотрансферазы (АСТ)

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- скопление жидкости в легких и грудной полости, в случае выраженности приводящие к затруднению дыхания (экссудативный плеврит)
- сухость кожи
- боль в костях



5. Хранение препарата XXXX®

Стандартная фраза

Предложение:

<Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его> Приложение № 16

Вариант:

< Храните препарат в недоступном и невидном для детей месте>

Приложение № 15

Дата истечения срока годности (срока хранения)

- Если в маркировке используется специальное сокращение даты истечения срока годности, его следует продублировать в данном разделе листка-вкладыша.

Стандартные фразы

- <Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного <в> <на> <маркировке> <картонной пачке> <флаконе> <...> <после {сокращение, используемое для даты истечения срока годности}.>
- <Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.>



5. Хранение препарата ХХХХ®

- Условия хранения

Сведения должны соответствовать разделу 6.4 ОХЛП.

- Срок годности после восстановления, разведения или после первого вскрытия первичной упаковки (если применимо).

Сведения должны соответствовать разделу 6.3 ОХЛП,.

- Предупреждения о признаках непригодности препарата к применению (в соответствующих случаях).

Стандартные фразы

- <Не применяйте препарат, если Вы заметили {описание видимых признаков непригодности препарата к применению}.>
- <Не выбрасывайте (не выливайте) препарат в канализацию <водопровод>. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.>



5. Хранение препарата XXXX®

- Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.
- Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на картонной пачке, флаконе после «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.
- Храните в оригинальной упаковке
- После вскрытия храните флакон 7 дней при температуре X
- Не применяйте препарат, если Вы заметили изменение цвета раствора.
- Не выливайте препарат в канализацию, водопровод. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожить) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.



6. Содержимое упаковки и прочие сведения

{Полное перечисление действующего(их) веществ(а) и вспомогательных веществ}

<Препарат XXXX® содержит>

Необходимо указать действующие вещества (с указанием их содержания качественно и количественно) и прочие компоненты (с указанием их содержания качественно), с использованием их наименований, приведенных в части 2 и разделе 6.1 ОХЛП, на том языке, на котором составлен ЛВ.

Стандартные фразы

- <Действующим (ми) веществом (ами) является (ются) ...>
- <Каждая <таблетка> <капсула> содержит x <грамм> <миллиграмм>...{действующего вещества}>.
- <Прочими <ингредиентами> <(вспомогательными веществами)> являются...>

Если применимо, следует привести перекрестную ссылку на раздел 2 ЛВ.

<препарат XXXX® содержит {наименование вспомогательного вещества}>.



6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Внешний вид препарата ХХХХ® и содержимое его упаковки

Лекарственная форма, характер и содержимое упаковки.

- Лекарственную форму следует указать в соответствии с ОХЛП и дополнительно привести понятное пациенту объяснение (при необходимости). Если на первичной упаковке используется понятный пациенту термин, его необходимо привести в скобках.
- Рекомендуется описать физические характеристики, например, форму, цвет, вид, гравировку и т. д. в соответствии с ОХЛП (описание).
- Необходимо описать все размеры упаковок данной лекарственной формы и дозировки в соответствии с разделом 6.5 ОХЛП, с указанием всех дополнительных элементов, вложенных в упаковку, таких как иглы, тампоны и т. д. В отношении групповой упаковки необходимо четко указать содержимое упаковки, например «препарат X доступен в упаковках, содержащих Y, Z или W таблеток, и в групповой упаковке, состоящей из N картонных пачек, каждая из которых содержит M таблеток».
- Если применимо, укажите, что не все размеры упаковок могут находиться в обороте. Допускается указывать перекрестные ссылки на другие лекарственные формы и дозировки.



Держатель регистрационного удостоверения и производитель



Наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) и производителя, ответственного за выпускающий контроль качества, если они различаются.

Необходимо указать наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения в соответствии с ОХЛП и обозначить его в качестве такового, например,

<**Держатель регистрационного удостоверения** – ABC Фарм

- и т. д. (полный адрес)>
- Наименование страны и адрес предпочтительно указывать на языке, на котором составлен листок-вкладыш, однако для держателей регистрационных удостоверений, расположенных за пределами Союза следует использовать латинский алфавит. Можно указать номера телефонов, факсов и адреса электронной почты (веб-сайты и электронную почту, связывающуюся с веб-сайтами, указывать не допускается).



Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Необходимо указать наименование и адрес производителя, ответственного за выпускающий контроль качества и обозначить его в качестве такового на языке, на котором составлен листок-вкладыш, например:

<**Производитель** – ДЕФ Мед и т. д. (полный адрес)>

- При указании названия страны и адреса для держателей регистрационных удостоверений, расположенных за пределами Союза, следует использовать латинский алфавит. Указывать номера телефонов, факсов и адреса электронной почты не допускается.

Если держатель регистрационного удостоверения и производитель является одним и тем же лицом, допускается использовать общий заголовок «**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**».

- Если лекарственный препарат зарегистрирован под различными торговыми наименованиями в государствах-членах, в данном разделе также приводят перечень наименования, зарегистрированных в каждом из них.



Листок-вкладыш пересмотрен

<{ММ/ГГГГ}> <{месяц ГГГГ}>.

- Указывают дату регистрации (одобрения) последнего изменения или дополнения (в соответствии с частью 9 или 10 ОХЛП), например, последнее подтверждение регистрации (перерегистрации) по обстоятельствам, дата срочного ограничения по вопросам безопасности.
- Поле, заполняется держателем регистрационного удостоверения перед печатью листка-вкладыша.



Прочие источники информации

- В данный подраздел следует включить ссылки на другие источники информации, которые могут быть полезны пациенту. Эти источники информации должны соответствовать ОХЛП и не должны носить рекламного характера:
- а) данные о том, как пациенты могут получить доступ к информации в альтернативных форматах, таких как шрифт Брайля, аудио, цифровой диск или крупная печать листка-вкладыша. Эти данные следует указывать крупным шрифтом, чтобы пациенты с нарушением зрения знали об этих возможностях;
- б) ссылка на веб-сайт Союза, с указанием сайта:
<Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза> <Имеются также ссылки на другие веб-сайты по редким заболеваниям и видам лечения.> вторая часть данного блока применима исключительно к орфанным препаратам.
Все эти сведения в напечатанном материале должны быть отчетливо различимы и легко читаемы.



Сведения для медицинских работников



< ----- >

(линия отрыва или отреза)

<Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:>

- Препараты, вводимые медицинским работником или применяемые в условиях стационара.
- В конце ЛВ препарата, вводимого медицинским работником, можно привести сведения из ОХЛП (например, сведения по приготовлению и применению), в виде отрывной части, отделяемой до передачи ЛВ пациенту. В качестве альтернативного варианта в пачку вместе с ЛВ можно вложить полную ОХЛП.
- Для препаратов, упаковка которых предназначена для использования в стационаре (т.е. упаковка содержит более 1 флакона), по запросу следует предоставлять дополнительные ЛВ (в дополнение к вложенному в пачку ЛВ), чтобы обеспечить каждого пациента, получающего препарат, полной информацией.
- Для парентеральных препаратов и прочих препаратов, используемых преимущественно в стационарах, в исключительных случаях для экстенпоральных препаратов (при условии что они показаны детям и при отсутствии возможности разработки лекарственной формы, подходящей детям (на основании строгих научных обоснований)), в данный раздел можно включить такие значимые для медицинских работников практические сведения, как приготовление и (или) работа с препаратом, несовместимость, режим дозирования, передозировка, меры контроля, лабораторные анализы, при необходимости, с перекрестной ссылкой на раздел 3.



Текстовый вариант ЛВ – макет ЛВ

Организация представляемых данных (информационный дизайн) обеспечивает легкость использования и понимания сложной информации.

Приложение № 12

- Дизайн и расположение информации (верстка)
- Содействие пациентам в навигации по документу.
- Иные факторы, подлежащие учету при разработке ЛВ (цвет, символы и пиктограммы)

Приложение № 17

Кегль и гарнитура шрифта

- Следует выбирать гарнитуру, которая легко читается. Стилизованные гарнитуры, которые трудно читать, использовать не следует. Важно выбрать такую гарнитуру шрифта, в которой такие схожие буквы и цифры, как "я", "л", и "1" можно легко отличить друг от друга.
- Кегль шрифта должен быть как можно , чтобы помочь читателю. Минимальным считается размер кегль 8 пт шрифт Times New Roman без курсива с междустрочными интервалами, равными по меньшей мере 3 мм (для ЛВ, который будет вкладываться в индивидуальную упаковку лекарственного препарата).
- Для выделения ключевых сведений и содействия ориентированию в разделах текста следует пользоваться различными размерами текста (например, в заголовках).
- Если лекарственный препарат применяется при заболеваниях, сопровождающихся нарушением зрения, необходимо использовать более крупный шрифт.
- Не следует злоупотреблять использованием заглавных букв. Для крупных блоков текста следует использовать строчные буквы. Тем не менее, использование заглавных букв целесообразно для расстановки акцентов.
- Не следует использовать курсив и подчеркивание, поскольку они затрудняют читателю распознавание формы слов. Однако для указания латинских терминов курсив допустим.



Текстовый вариант ЛВ – макет ЛВ

Дизайн и расположение информации

- Использование выровненного по ширине текста, как правило, не допускается.
- Должны четко прослеживаться интервалы между строками. Межстрочные интервалы - важный фактор, влияющий на понимание текста. По общим правилам межстрочные интервалы по возможности не должны быть меньше чем полторный размер интервала между буквами в строке.
- Важным является наличие контраста между текстом и фоном. Следует учитывать такие факторы, как плотность бумаги, размер, цвет бумаги и текста. Небольшой контраст между текстом и фоном отрицательно сказывается на доступности информации. За текстом не следует помещать фоновые изображения, поскольку они могут снижать четкость информации и затруднять ее прочтение.
- Формат текста с несколькими колонками может способствовать облегчению ориентирования читающего. Расстояние между колонками должно быть достаточным для того, чтобы надлежащим образом разделить текст. Если место ограничено, для разделения текста допускается использовать вертикальную линию. Схожую информацию следует указывать последовательно, чтобы строки текста легко переходили с текущей колонки к следующей. Следует рассмотреть возможность использования альбомной ориентации текста, поскольку это может помочь пациентам. Если представлен ЛВ на разных языках, необходимо четко разделить языки; информация на разных языках должна быть идентичной



Текстовый вариант ЛВ – макет ЛВ

Заголовки

- Важным элементом являются заголовки, которые могут помочь пациентам ориентироваться в тексте. Следовательно, полужирный шрифт и (или) другой цвет заголовка выделяет эту информации. Расстояние до и после заголовков в ЛВ должно быть одинаковым. Для удобства читателя заголовки одного размера следует использовать последовательно (нумерованные и ненумерованные списки, цвет, отступы, гарнитура, размер, и кегль шрифта).
- К использованию большого количества заголовков разного размера следует подходить с осторожностью, поскольку использование шрифта разного размера затрудняет ориентирование читателя в тексте. Однако при необходимости доведения сложной информации может потребоваться большее количество размеров текста заголовков.
- В качестве инструмента ориентирования возможно использование линий, разделяющих различные разделы текста.
- Включать в ЛВ подзаголовки и соответствующий текст следует только в том случае, если они применимы для конкретного препарата. Например, при отсутствии информации о вспомогательных веществах с известным влиянием на организм, данный раздел ЛВ может быть исключен.

Цвет печати

- Доступность информации определяется не только размером шрифта, которым она напечатана. Символы можно напечатать в одном или нескольких цветах, что позволяет четко отличить их от остального текста. Использование шрифта разного размера или цвета - один из способов придания заголовкам или другой важной информации большей выразительности.
- Сочетаемость использованных цветов важна так же, как и сам цвет. Как правило, темный текст должен быть напечатан на светлом фоне. Однако в некоторых случаях, например, для выделения определенных предупреждений можно использовать обращение цветов (светлый текст на темном фоне). В таких случаях необходимо тщательно отслеживать качество печати, поскольку может потребоваться использование более крупного размера шрифта или выделение текста полужирным шрифтом. Не следует использовать схожие цвета для текста и фона, поскольку в этом случае снижается разборчивость текста.



Текстовый вариант ЛВ – макет ЛВ

Бумага

- Бумага должна быть достаточно плотной, чтобы снизить прозрачность, затрудняющую чтение, особенно при небольшом размере шрифта. Глянцевая бумага отражает свет, и тем самым затрудняет чтение, поэтому рекомендуется использовать матовую бумагу.
- Необходимо убедиться, что при сгибании ЛВ излом не снижает удобочитаемость информации.

Использование символов и пиктограмм

- Допускается использование изображений, пиктограмм и других графических элементов, объясняющих смысл информации, однако они не должны носить рекламный характер. Символы и пиктограммы могут быть полезны, если значение символа понятно, а размер графического элемента удобочитаем. Их следует использовать лишь для улучшения ориентации, пояснения или выделения определенных аспектов текста, они не должны заменять текст. Может потребоваться подтверждение, обосновывающее, что их значение в целом хорошо понимаемо, не вводит в заблуждение и не сбивает с толку потребителя. При наличии каких-либо сомнений относительно значения определенной пиктограммы, она признается неподходящей. Необходимо соблюдать особую осторожность при переносе и использовании символов в других языковых версиях ЛВ, поскольку может потребоваться дополнительное тестирование потребителей.



Макет ЛВ – пользовательское тестирование

Приложение N 12

Пользовательское тестирование

- Пользовательское тестирование или другие формы консультации с пациентами обеспечивают учет мнения пациентов о содержании, дизайне и верстке, что позволяет получить итоговый ЛВ, подаваемый как часть регистрационного досье, позволяющий большинству потребителей лекарственного препарата принимать безопасные и правильные решения о его применении.
- При проведении пользовательского или иного тестирования необходимо использовать полноцветный макет ЛВ лекарственного препарата, вводимого в оборот. Не допускается использовать текстовую версию, поскольку дизайн и верстка оказывают существенное влияние на способность пациента находить и понимать ключевые сведения для безопасного применения.

Приложение № 14

Стандартная методика проведения тестирования ЛВ в целевых группах.

- Описанный метод представляет собой диагностический тест, демонстрирующий, в первую очередь, как работает ЛВ на практике, а не подтверждающий качество смыслового наполнения текста.
- Этот тест позволяет определить препятствие, снижающие способность понимания и использования людьми представленной информации, а также выявить проблемные области, требующие дополнительного внимания и коррекции их.



Предоставляемые документы

Приложение № 1 к Правилам, Решение №78

Подраздел 1.3.

Пункт. 1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (при наличии).

При представлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения. Резюме необходимо представить в данном разделе модуля, по следующей форме:

- краткое описание лекарственного препарата;
- краткое описание проведенного тестирования или изучения отдельных элементов ИМП (использованная методика, пояснения по критериям выбора участников для тестирования, язык тестирования);
- использованные анкеты (опросные листы, в том числе инструкции по их заполнению и формы наблюдения);
- исходная и пересмотренная редакция ИМП;
- краткое описание и обсуждение результатов тестирования (ответы субъектов, выявленные проблемы и изменения, внесенные в соответствующие разделы ИМП);
- заключение.

Все остальные детали необходимо представить по запросу уполномоченного органа (экспертной организации).

Приложение № 14 Решение №88

При представлении уполномоченному органу государства-члена на экспертизу в модуль 1.3.4 регистрационного досье необходимо включить копии протоколов пользовательского тестирования, включая заданные вопросы, полученные ответы, наблюдения интервьюера в письменном виде и различные версии ЛВ, подвергшегося тестированию. Сведения о способе представления результатов приведены в разделе 7 Приложение №12

Необходимые документы:

1. Копию протокола пользовательского тестирования.
2. Отчет по пользовательскому тестированию.
3. Анкеты (использованные при тестировании)
4. Все версии ЛВ



Протокол пользовательского тестирования



При подготовке к исследованию необходимо для каждого препарата составлять новый протокол.

Кроме информации о препарате необходимо указать:

- наименование компании, которая будет проводить пользовательское тестирование;
- методику.

Набор

- Выбранные люди должны представлять целевую популяцию: потенциально могут иметь потребность в применении препарата, «наивные» пользователи, пациенты, специалисты по уходу за больными, родители
- Необходимо учитывать следующие параметры:
 - пол;
 - возраст (дети и люди пожилого возраста);
 - образование.

Следует помнить, что информация, которой могут воспользоваться наименее способные потребители, должна быть понятна всем потребителям.

Следует включить:

- людей, которые обычно не работают с документами (мало или редко читают);
- людей, которые считают сложным восприятие информации в письменном виде.
- Необходимо убедиться в невключении лиц, напрямую работающих с лекарственными препаратами, таких как врачи, средний медицинский персонал и аптечные работники.

Количество: необходимо предусмотреть тестирование, как минимум в 2 раундах при участии 10 человек в каждом.



Протокол пользовательского тестирования



Определение ключевой информации, важной для пациента (определяет успешность проведения тестирования, основа для формирования вопросника).

Согласно ключевой информации, необходимо составить вопросы, направленные на поиск, понимание и способность участников действовать надлежащим образом.

Вопросы должны:

- надлежащим образом освещать все критические аспекты безопасности применения лекарственного препарата;
- быть представлены в минимальном количестве, обычно достаточно 12 - 15 штук;
- выдерживать баланс общих и частных вопросов;
- быть составлены отлично от ЛВ, чтобы избежать ответов участников, основанных лишь на нахождении групп слов;
- следовать в случайном порядке (то есть в порядке, отличном от подачи информации в ЛВ);
- необходимо использовать открытые вопросы, не являющиеся наводящими и требующие развернутых ответов;
- охватывать инструкции по приготовлению (по работе с препаратом, имеющим сложноустроенные изделия для введения), необходимо по возможности прибегать к использованию муляжей первичных упаковок и активной демонстрации участниками процесса приготовления (работы).

Подготовка анкеты.

Вопросы заносятся в анкеты, там же указываются ожидаемые правильные ответы



Протокол пользовательского тестирования



Определить временные аспекты:

Сколько времени будет длиться тест, сколько времени, будет предоставляться респондентам для ответа, сколько времени будет длиться интервью? Во избежание утомления участников тест необходимо разработать таким образом, чтобы его продолжительность не превышала 45 минут.

Процедурные аспекты

Требуется небольшое число участников. Для обеспечения успеха тестирования достаточно 20 человек (не включая участников пробных испытаний). Нельзя повторять тестирование на тех участниках, которых уже оценили. Этого можно добиться путем:

- пилотного тестирования достаточно 3 - 6 участников, чтобы убедиться в том, что вопросы понятны и основные несоответствия устранены до начала тестирования;
- Предусмотреть анализ результатов в ходе тестирования и внесения всех необходимых изменений в ЛВ для обеспечения максимальной читаемости;
- повторения тестирования до получения удовлетворительных результатов в группе из 10 участников;
- заключительного тестирования еще 10 участников, чтобы проверить, что у них также соблюдены критерии успеха (полностью в общей сложности у 20 участников на конечном предлагаемом ЛВ).

Определить критерии успешности

- Удовлетворительным результатом тестирования для вышеописанного метода является ситуация, когда 90% грамотных взрослых людей способны найти запрошенную информацию в ЛВ, при этом 90% из них могут продемонстрировать понимание этой информации, то есть не менее 81% участников отвечают правильно на каждый вопрос.



Протокол пользовательского тестирования



Аспекты интервью

Проводятся однотипные индивидуальные устные интервью с заполнением подготовленной анкеты.

Инструктору(-ам), проводящему(-им) тест, необходимо дать четкие указания (например, относительно того, как получить больше информации от тестирования потребителей, допустимо или не допустимо оказывать им помощь и т.п.).

Интервьюер должен:

- убедить участников, что тестируется документ, а не они;
- дать участникам при их желании прочитать весь ЛВ; использовать в качестве памятки написанные вопросы;
- задавать вопросы устно;
- вести беседу способом, обеспечивающим тесное взаимодействие с участником;
- просить участников, после того как они нашли необходимые сведения, не читать их напрямую с ЛВ, а описать их своими словами.
- Кроме регистрации ответов на вопросы следует вести наблюдение за тем, как каждый участник обращается с ЛВ и осуществляет поиск информации, отмечая, например, терялись ли запутывались ли они. Это даст ценные сведения о способах улучшения структуры ЛВ.

Предоставить полноцветный макет ЛВ

указать: шрифт, размер шрифта, междустрочные интервалы.



Отчет пользовательского тестирования



Приложение № 12

При составлении отчета, включаемого в досье, подаваемого уполномоченным органам государств-членов, необходимо учесть опубликованные рекомендации. Кроме того, в отчет целесообразно включить следующие разделы:

1. Ключевые сведения для безопасного применения.

Необходимо описать, на основании чего получены вопросы, ориентируясь на ключевые сведения по безопасному применению.

2. Выбор участников и их демографические характеристики.

3. Временные аспекты.

4. Процедурные аспекты (вносились ли изменения в вопросник после пилотного раунда, сколько раундов было проведено).

5. Аспекты интервью.

6. Анализ по каждой протестированной группе.

7. Характеристика обратной связи со стороны участников относительно ЛВ и представление изменений, учитывающих все вопросы общего характера.

8. Резюме устных ответов.

• Дополнительно:

- все версии ЛВ;

- заполненные анкеты.

Индивидуальные сведения о тестировании каждого участника представлять не требуется. Поскольку тестированию подвергается ЛВ, а не участники, такие данные не являются значимыми.



Отчет пользовательского тестирования



Анализ по каждой протестированной группе.

- Графическое представление является надлежащим способом донесения информации, однако графики или диаграммы должны быть четко промаркированы и легко поддаваться интерпретации.
- Каждый вопрос должен выдержать соответствие критериям успеха.
- Необходимо идентифицировать вопросы, с которыми у участников возникли затруднения. Эти затруднения могут возникать при поиске и (или) понимании информации.
- Предоставить четкие критерии оценки устных ответов (каким образом устные оценки трансформированы в различные категории ответов). При использовании таких субъективных критериев, как "легко", "с затруднениями" и т.д., необходимо описать, каким образом участники находили информацию и (или) поняли ее.
- Необходимо определить слабые стороны ЛВ по результатам раундов тестирования и устранить их. Какие наблюдения и почему были проигнорированы.
- Необходимо проанализировать, насколько легкость поиска и (или) понимание информации были улучшены при внесении изменений в ЛВ.



Повторное тестирование

Приложение №12

7.3. Обстоятельства, требующие проведения тестирования

В следующих случаях заявителю (ДРУ) следует предусмотреть проведение пользовательского или аналогичного тестирования ЛВ, поскольку представление его результатов будет способствовать предупреждению возможных замечаний уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов относительно ненадлежащего качества информации, представляемой пациенту:

- лекарственные препараты, содержащие новые химические соединения или выпускаемые в принципиально новых лекарственных формах;
- лекарственные препараты, подвергшиеся изменению условий отпуска;
- лекарственные препараты, в ранее протестированный ЛВ которых внесены следующие значимые новые сведения по безопасности:
 - добавление большого количества новых клинических рекомендаций (в объеме, превышающем единичные слова или фразы) вследствие ограничений в связи с безопасностью;
 - включение новых популяций пациентов как следствие расширения показаний к применению препарата.



Повторное тестирование

- Эти изменения могут привести к смещению блоков текста зачастую с уменьшением кегля шрифта, переориентации информации, изменению дизайна и верстки зачастую с включением дополнительных колонок или переходу к формату буклета. Указанные изменения дизайна, которые не были проверены в ранее проведенном пользовательском тестировании или с помощью проведенного связующего исследования, заявителю (ДРУ) следует рассматривать как основание для представления дополнительных данных, подтверждающих соблюдение требований раздела 4
- При внесении существенных изменений в дизайн и верстку ранее протестированного ЛВ зачастую требуется скорректировать его размеры листа, чтобы соответствовать новым производственным мощностям. Если ориентация и расположение информации не изменяется, проведение дополнительного тестирования или связующего исследования не требуется. С другой стороны, изменение ориентации страницы и (или) размера текста и введение альтернативных форматов (переход на формат буклета) следует рассматривать как основание для проведения дополнительного связующего исследования, фокус-группы или в некоторых случаях полноценного пользовательского тестирования.
- Если маркировка служит целям доведения информации, указанной разделом 4, это также следует рассматривать как основание для проведения пользовательского тестирования.
- Пользовательское или аналогичное тестирование не требуется, если изменения не предполагают внесение в ЛВ нового слова или фразы в ранее протестированный раздел или когда изменения дизайна и верстки не влияют на расположение или размер представленной информации.



Общее впечатление респондентов

Содержание и формулировки

- *Очень подробная инструкция, все разжевывают как для маленьких детей.*
- *Удобная инструкция, потому что есть содержание.*
- *Доходчивая инструкция, не очень много химических формул и прочего, что непонятно простому обывателю.*
- *Все правильно выстроено, нужно просто аккуратно это читать несколько раз.*
- *Очень длинная инструкция, много как будто одного и того же написано. В нежелательных реакциях расписано слишком много.*
- *Вроде все понятно, вот что такое тремор я не помню. И про спирт абзац не очень понял.*
- *Все вроде понятно, но вот что такое фертильность я не знаю.*

Структура и дизайн

- *Разделы выделены, так легче искать нужную информацию.*
- *Содержимое и внешний вид капсул указан в конце, это странно, обычно пишут в начале.*
- *Шрифт хороший, крупный. Последовательность разделов логична.*
- *Вроде обычный дизайн, как у всех инструкций.*
- *Хорошая инструкция, написано всё четко и по делу. Обычно делают на маленьких бумажках и пишут бредятину. Здесь понятно и удобно. Из-за того что всё разжевано, такая страшная инструкция не так сильно пугает.*



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения