

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ПО УПОРЯДКУВАННЮ І ЗАТВЕРДЖЕННЮ

Інструкцій

Для медичного застосування лікарських засобів

Київ - 2010

«Методичні рекомендації по упорядкуванню і затвердженню Інструкцій для медичного застосування лікарських засобів» схвалені Президією Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України і є офіційним документом.

Інструкції для медичного застосування лікарських засобів затверджуються наказом Міністерства охорони здоров'я і не можуть бути змінені в будь-якій формі без узгодження з Державним фармакологічним центром (ДФЦ). Внесення до Інструкцій змін без узгодження з ДФЦ веде до автоматичного скасування реєстрації препаратів в Україні.

ВСТУП

На сьогоднішній день налічується близько 200 вітчизняних та спільних виробників, які постачають лікарські засоби на фармацевтичний ринок України. Більше ніж на 1 млрд. доларів США ввозиться медикаментів із зарубіжних країн. Всі вони врешті-решт потрапляють до споживача-пацієнта, і він має право на зрозумілу і вірогідну інформацію щодо властивостей лікарського засобу, яку одержує через лікаря або самостійно за допомогою різних видів інформаційного забезпечення. Кожен із лікарських засобів повинен бути зареєстрований у Міністерстві охорони здоров'я України, де одночасно з іншими супровідними документами затверджується й інформація для застосування лікарського засобу, призначена для споживача. Тільки після офіційної реєстрації лікарський засіб має реєстраційне посвідчення та потрапляє на фармацевтичний ринок.

Від початку створення в Україні власної дозвільної системи реєстрації лікарських засобів минуло більше 15 років, і настала гостра потреба уніфікувати підходи до упорядкування документів, що супроводжують цей процес. Основними документами з упорядкування є прийнятий Верховною Радою України Закон "Про лікарські засоби" (1996) та наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 (зі змінами). На основі цих документів базується ряд важливих підзаконних актів, відповідно до яких регламентується розробка, виготовлення і застосування лікарського засобу. Проте основним документом для лікаря і пацієнта щодо лікарського засобу є Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (далі-Інструкція) - один з найважливіших документів, що акумулює зусилля багатьох учених і лікарів, які брали участь у процесі розробки, доклінічних та клінічних досліджень лікарського засобу.

В Інструкції, з одного боку, повинні бути враховані всі особливості лікарського засобу при його застосуванні як профілактичного або лікувального засобу. З іншого - вона, по суті, є юридичним документом, що підтверджує відповідальність виробника/заявника за лікарський засіб щодо забезпечення його правильного, безпечного, ефективного та найзручнішого застосування хворим. Створення такого документа як Інструкція є дуже важливим етапом формування державного ставлення до всього арсеналу медикаментів в Україні та їх документального забезпечення. Тому до цього розділу виробники/заявники ліків та експертні органи повинні підходити особливо відповідально.

З метою полегшення праці розробників Інструкції та уніфікації вимог експертних органів до неї у методичних рекомендаціях щодо упорядкування Інструкцій викладені основні принципи розробки, складання цього документа та його затвердження, що повинно допомогти тим, хто займається цією проблемою.

1. Коротка історія формування вимог до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

Початок ХХІ століття характеризується бурхливим розвитком фармацевтичної науки в усьому світі. Приємно зазначити, що Україна за 18 років незалежності зробила також значний крок у розвитку галузі промисловості, яка забезпечує населення якісними ліками. За основними показниками лікарські засоби, виготовлені на фармацевтичних підприємствах країни, майже не поступаються за якістю зарубіжним аналогам. На жаль, більшість вітчизняних лікарських засобів поки що виробляється на основі імпортової сировини, але сподіваємося, що в недалекому майбутньому Україна буде спроможною, при створенні відповідних заохочувальних, у першу чергу, економічних, а також правових норм, набути розвитку, достойного її потенціалу.

Кожен лікарський засіб, вітчизняний або зарубіжний, за умов відповідної якості повинен бути застосований правильно, щоб досягти оптимального ефекту. Для цього лікарський засіб повинен мати таку супровідну документацію, яку споживач ліків – хворий-самостійно чи за допомогою лікаря міг би зрозуміти й отримати вичерпну і вірогідну інформацію щодо лікарського засобу. Ця документація повинна відповідати європейському чи світовому рівню вимог.

В Україні, згідно з наказом МОЗ (від 26.08.2005 № 426), таким супровідним документом є Інструкція.

Форма і зміст вітчизняних інструкцій для медичного застосування донедавна відрізнялися граничною стислістю. Крім того, в них, на відміну від зарубіжних аналогів, інформація подавалася нерівномірно. Повніше висвітлювалися дані про фізико-хімічні властивості основної речовини, наводилися хімічні структури активних сполук, навіть джерела, шляхи та методи одержання діючих речовин. Досить широко висвітлювалися показання до застосування і механізм дії ліків. У той же час докладні відомості щодо фармакокінетичних властивостей, побічних та несприятливих дій ліків, протипоказання до застосування були або відсутні, або вкрай обмежені, викладені дуже стисло. Деякі відомості, зокрема дані з фармакокінетики, симптоматики при передозуванні препарату, невідкладній допомозі і методів лікування при отруєннях, можливих змін фармакологічного ефекту при одночасному застосуванні декількох препаратів, у результаті взаємодії ліків на різних рівнях (фізичному, хімічному, фармацевтичному, фармакологічному та ін.) в інструкціях до останнього часу практично не наводилися. Майже не було рекомендацій щодо особливих умов застосування препаратів, наприклад, пацієнтам при керуванні автотранспортні автотранспортом, жінкам під час вагітності та годування груддю, щодо пропуску чергового прийому тощо.

Недостатня увага приділялася проблемам застосування препарату в педіатричній практиці, а саме: дозуванню відповідно до вікових груп.

Оскільки дозовий режим необхідно адаптувати до зазначених вікових груп пацієнтів, то слід рекомендувати виробникам (особливо вітчизняним) розширити асортимент лікарських форм для маленьких пацієнтів.

Накопичено чималий досвід у складанні інструкцій, відпрацьовані та перевірені часом механізми їх експертизи та затвердження, внесення до них відповідних коректив або змін. Слід зазначити, що періодичних доповнень, а інколи і повного перегляду, потребують як інструкції, що супроводжують генеричні лікарські засоби, технологія яких опановується і впроваджується вітчизняною фармацевтичною промисловістю, так і тексти інструкцій до нових лікарських засобів, створених в Україні. Актуальною проблемою є перегляд і суттєве оновлення документації на лікарські засоби, які випускаються як здавна існуючими фармацевтичними фабриками, так і новими виробниками, де рівень складання інструкцій ще не повністю відповідає сучасним вимогам. Однією з основних вимог є відповідність генеричних препаратів оригінальним.

В Україні, як і в усьому світі, лікарські засоби поділяються на рецептурні та безрецептурні. На законодавчому рівні існують проблеми, які будуть вирішуватися як шляхом накопичення власного досвіду, так і шляхом запозичення досвіду інших розвинутих країн, зокрема країн Європейського Союзу. Однак життя вимагає динамічного, інколи навіть тимчасового вирішення окремих питань, оскільки у фармацевтичній промисловості визначилися, як мінімум, дві тенденції розв'язання цієї проблеми. З одного боку – з'явилися інструкції, які майже повністю відповідають світовим стандартам. Вони містять практично всі необхідні дані щодо медичного препарату, хоча й у стислій формі. З іншого, - з'являються надто короткі витяги з Інструкції, які виробники наносять безпосередньо на упаковку, що здебільшого зручно споживачу і виробнику. Проте досить часто подібна інформація подається занадто однобічно: підкреслюються переважно позитивні якості препарату і практично майже відсутня інформація про можливу побічну дію ліків, протипоказання, взаємодію діючих речовин, вказівки щодо дозування занадто короткими та ін.

Цими передумовами обґрунтовано написання Методичних рекомендацій по упорядкуванні і затвердженню інструкцій для медичного застосування лікарських засобів вітчизняних і зарубіжних виробників.

2. Рекомендації по упорядкуванню тексту Інструкції для медичного застосування лікарського засобу

Викладення цього розділу базується на загальноприйнятих в усьому світі вимогах до інформації, що повинна супроводжувати кожен готову лікарську форму (ГЛФ) медичного препарату, яка поставляється на фармацевтичний ринок незалежно від форми власності виробника і його підпорядкованості. Загальна схема Інструкції, що рекомендується для супроводу препарату, виглядає таким чином:

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
_____ № _____
Реєстраційне посвідчення
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Назва препарату (українською та англійською/латинською мовами у називному відмінку)

Склад:

діюча(і) речовина(и): (міжнародна або в разі її відсутності скорочена хімічна назва);
склад на 1 одиницю лікарської форми;

допоміжні речовини:

Лікарська форма.

Фармакотерапевтична група. Код АТС.

Клінічні характеристики.

Показання.

Противоказання.

Спосіб застосування та дози.

Побічні реакції.

Передозування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Особливі заходи безпеки (при наявності).

Особливості застосування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакокінетика.

Фармацевтичні характеристики.

Осовні фізико-хімічні властивості:

Несумісність.

Термін придатності.

Умови зберігання.

Упаковка.

Категорія відпуску.

Виробник.

Місцезнаходження.

Дата останнього перегляду.

Нижче викладаються основні вимоги та рекомендації щодо тієї інформації, яка повинна вноситись до вказаних розділів Інструкції, та коментарі стосовно оформлення кожного розділу та Інструкції в цілому.

Затвердження та реєстрація.

Реєстрація лікарських засобів відбувається відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» від 26.05.2005 р. № 376 наказу МОЗ про державну реєстрацію лікарського засобу затверджується фармакопейна стаття або методи контролю його якості, інструкція з медичного застосування, листок-вкладиш з інформацією для пацієнта, здійснюється погодження технологічного регламенту або технології виробництва, а також присвоюється реєстраційний номер, який вноситься до Державного реєстру лікарських засобів та міжвідомчої бази даних про зареєстровані в Україні лікарські засоби. Тому вказувати в інструкції для медичного застосування, яка вкладається у вторинну упаковку лікарського засобу, номер та дату наказу МОЗ України про державну реєстрацію/перереєстрацію лікарського засобу, яким даний лікарський засіб дозволено для медичного застосування в Україні, а також номер реєстраційного посвідчення потрібно обов'язково.

У верхньому кутку Інструкції для медичного застосування має бути надруковано:

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
 _____ № _____
Реєстраційне посвідчення
 № _____

Вимоги до написання Інструкції.

Текст Інструкції для медичного застосування повинен бути викладений чітко, виразно, українською або іншою мовою міжнаціонального спілкування, яка визначена законодавством України. Це не виключає можливості надання відомостей декількома мовами, одна з яких мова виробника, за умови, що в текстах усіма мовами буде наведена ідентична інформація. У цьому разі за наявності затвердженої Інструкції для медичного застосування українською мовою узгодження не потрібно затверджувати інструкцію написаною іншою мовою у ДФЦ МОЗ України.

Інформація в Інструкції для медичного застосування, що супроводжує лікарський засіб, повинна бути викладена відповідно до короткої характеристики лікарського засобу (SPC), затвердженої в країні виробника/заявника, або на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень.

При друкуванні інструкції для медичного застосування повинен використовуватися шрифт не менше 8 пунктів Дідо з відстанню між рядками не менше 3 мм.

Інструкція для медичного застосування лікарських засобів, що відпускаються без рецепта, повинна містити дещо спрощену інформацію, яка зрозуміла різним категоріям пацієнтів, а також рекомендації щодо дій пацієнта у можливих ситуаціях передозування, виникнення побічних ефектів, заходів безпеки при застосуванні лікарського засобу.

В Інструкції для медичного застосування можуть бути розміщені символи або піктограми, які дають змогу пояснити інформацію, надану в ній, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського препарату і є корисною для санітарної просвіти, за винятком будь-яких елементів, які сприяють просуванню препарату на ринку.

Інструкція повинна бути оформлена відповідно до вимог європейських стандартів.

Заголовки повинні бути позначені жирним шрифтом, текст, який зазвичай відповідає, але не є заголовком, - курсивом.

Уникнути повторної інформації можна за допомогою перехресного посилання на інформацію, котра наведена під іншим заголовком. Тому, для полегшення посилання заголовки повинні бути пронумеровані.

При цьому Інструкція генеричного лікарського засобу має містити інформацію, ідентичну тій, яка наведена в Інструкції референтного лікарського засобу. Будь-які відмінності Інструкції генеричного лікарського засобу мають обґрунтовуватись результатами, отриманими при багатоцентрових клінічних дослідженнях.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства

охорони здоров'я України

№ _____

Реєстраційне посвідчення

№ _____

І Н С Т Р У К Ц І Я **ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ**

Назва лікарського препарату супроводжується вказівкою на узвичасну назву, якщо вона вигадана заявником /виробником і якщо лікарський засіб містить тільки один активний інгредієнт; якщо лікарський засіб можна застосовувати, у декількох лікарських формах і/або він має різну силу дії, то в назві лікарського засобу припустимо зазначити лікарську форму або цільове призначення (призначений для новонародженого, дитини або дорослого).

Власник свідоцтва має право проставляти поряд із знаком попереджувальне маркування, яке вказує на те, що цей знак зареєстровано в Україні (наявність захисту торгового знака ставиться символ R або TM).

Наприклад:

СУМАМЕД®

Зовіракс™

Склад

Діюча(і) речовина(и) – міжнародна непатентована назва (далі – МНН), рекомендована ВООЗ чи загальноприйнята назва і її кількісний вміст на одиницю лікарської форми, викладений в одиницях маси, об'єму чи одиницях дії.

Далі наводиться кількісний вміст діючої речовини в одиниці виміру лікарської форми. Наприклад: 1 таблетка (капсула, супозиторій) містить ...; 1 мл розчину (рідини) містить ..., 1 (10, 100) г порошку (грануляту, мазі, крему) містить..., 1 доза аерозолу (спрею) містить ..., 5 мл суспензії для перорального застосування, сиропу містять... . Щодо настоек, сухої рослинної сировини, то наводиться вміст 1 упаковки. Коли це настояка - наводиться її відсотковий вимір (1 флакон містить настойки плодів глоду (1:10) - 25 мл; м'яти перцевої (1:20) – 25 мл).

Коли лікарський засіб дозується у вигляді крапель, то необхідно обов'язково зазначити кількість крапель в 1 мл для відповідної лікарської форми. Для вітамінних препаратів – вказати кількість МО (міліграмів, мікрограмів) в 1 краплі;

допоміжні речовини – загальноприйнята або скорочена хімічна назва, їх перелік, а в окремих випадках – кількісний вміст, викладений в одиницях маси або об'єму на одиницю лікарської форми. Звертаємо Вашу увагу, що наповнювачі, барвники, консерванти та інші компоненти наводяться обов'язково, але їх кількісна характеристика зазначається за бажанням заявника або виробника. Однак, якщо лікарський засіб призначений для парентерального введення або для місцевого застосування, або призначений для застосування в офтальмології, повинні бути вказані всі допоміжні речовини.

Перелік допоміжних речовин додається згідно з аналітично-нормативною документацією без наведення кількісного вмісту. Назви допоміжних речовин повинні відповідати Наказу МОЗ України від 19.06.2007 р № 339.

Наприклад:

склад: діюча речовина - еналаприлу малеат 5 мг (0,005 г);

допоміжні речовини - натрію гідрокарбонат, лактоза, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, барвник Е-120.

Лікарська (фармацевтична) форма.

Надається згідно з класифікатором лікарських форм (наказ МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500).

Кожний виробник вказує свою конкретну форму випуску.

Наприклад:

Таблетки, вкриті оболонкою.

Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Код АТС. Належність лікарського засобу до конкретної групи згідно з АТС та його позначення умовним кодом.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ наводиться код АТС (www.whooc.no/atcddd).

Клінічні характеристики.

Показання.

У першу чергу, слід виділити основні показання. Перелічуються рекомендації щодо застосування лікарського засобу в аспектах профілактичної, діагностичної або багатопрофільної дії лікарського засобу. Викладаються всі доведені захворювання (згідно з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) - 10), синдром та симптоми, при яких лікарський засіб має лікувальний та профілактичний ефект. Показання повинні бути викладені чітко і лаконічно, містити цільові захворювання або умови, що визначають тип лікування (симптоматичне, у складі моно - або комбінованої терапії тощо), профілактику (первинна, вторинна) чи з метою діагностики. У разі необхідності слід визначити ті категорії хворих, яким лікарський засіб призначений. Якщо препарат призначають дітям, слід вказати вікові межі.

Для генеричних препаратів показання повинні відповідати таким, як і в референтному препараті; якщо реєстраційні документи (SPC на препарат) містять не всі показання, притаманні референтному препараті, тоді - відповідно до SPC виробника/заявника.

Не слід наводити наприкінці переліку показань словосполучення типу: «і таке інше, та інше, тощо», оскільки це зумовлює неоднозначне тлумачення патології, за якої можливе застосування препарату.

Протипоказання.

Максимально повно наводяться всі можливі, передбачувані та прогнозовані заборони із застосування лікарського засобу.

У першу чергу, зазначаються абсолютні протипоказання. За наявності відносних треба, перелічуючи їх, обумовити причину небажаного застосування препарату, даючи змогу тим самим лікарю визначити доцільність застосування даного лікарського засобу у конкретного хворого.

Обов'язково слід вказувати вікові обмеження при призначенні препарату (для дітей, осіб літнього віку); у разі категоричної заборони прийому препарату жінкам у період вагітності та годування груддю цю інформацію теж надають у даному розділі.

Спосіб застосування та дози.

Вказуються шляхи введення, дози (разова, добова, курсова, максимально допустима, токсична тощо), кількістю застосувань, тривалість застосування, можливість і доцільність перерв між курсами, кількість повторних курсів, поради, що робити, якщо пропущено черговий прийом лікарського засобу, порядок припинення лікування, перелік розчинів для розведення та спосіб приготування розчину лікарського засобу.

Інформація в цьому розділі, повинна бути розрахована як на досвідченого фахівця в цій галузі, або для самостійного застосування пацієнтів так і на лікаря-початківця, який не має достатнього професійного досвіду. Цей розділ може бути умовно поділений на такі частини:

Спосіб застосування препарату.

Цей підрозділ повинен містити не тільки інформацію щодо шляхів введення даної лікарської форми, а й докладний опис особливостей застосування препарату:

періодичність, зв'язок із прийомом їжі, відомості про кількість води або іншого напою, яким можна запивати даний препарат.

Слід зазначити, чи можна ділити таблетки, розкушувати, розламувати їх, розкривати капсули та приймати їх вміст окремо (враховуючи фізико-хімічні властивості препарату).

Для ін'єкційних препаратів слід вказати спосіб введення (підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоплевральний або ін.), необхідність розведення препарату, швидкість уведення.

Якщо препарат потребує розведення, слід вказати, який розчинник (або розчинники) слід застосовувати (якщо він не додається в комплекті з лікарським засобом), в якій кількості розводити і який об'єм вводити пацієнту одноразово. Вказати колір та прозорість розчину, що утворюється.

При внутрішньовенному застосуванні препарату необхідно обов'язково надати інформацію про характер введення: струминно або краплинно його слід уводити, з якою швидкістю, який об'єм розчину та на якому базовому розчині.

У разі призначення антибіотиків ін'єкційного застосування та анестезуючих засобів згідно наказу МОЗ України від 02.04.2002 р. №127/18 «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань», перед їх призначенням обов'язково слід проводити шкірний тест (наприклад, «Перед застосуванням препарату необхідно провести шкірний тест на підвищену чутливість за умови відсутності протипоказань до його проведення»).

Для інгаляційних препаратів необхідно описати механізм підготовки та використання інгаляційного пристрою, систему дозування (кількість натискань на дозуючий пристрій).

Для мазей, гелей, розчинів для зовнішнього застосування необхідно навести дані про попереднє гігієнічне оброблення ділянки шкіри (або слизової оболонки), кількість мазі, гелю, розчину, чітко обмежити локалізацію та вид тканин, на який розрахований даний препарат.

Прикрі випадки, які мали місце в останні роки, коли препарат, призначений для зовнішнього застосування, приймали перорально, вимагають якнайдетальнішого опису процедури й правил застосування.

Дозування

Найвідповідальнішою частиною розділу є рекомендація дози лікарського засобу.

Якщо різним показанням відповідає різний дозовий режим, слід навести його відповідно до зареєстрованих показань. Окремо наводяться лікувальні та профілактичні дози. Треба чітко визначитись, яким контингентам хворих призначений даний препарат і в якій дозі (доза наводиться або в одиницях лікарської форми (1 таблетка, кількість міліграмів, мілілітрів тощо) або дається схема перерахування на одиницю маси або поверхні тіла)).

Обов'язкове зазначення разової, добової, а також максимальної разової та добової дози. Якщо є вікові градації (діти та особи літнього віку), - слід навести їх.

Якщо доза препарату змінюється відповідно до функціонального стану різних органів і систем організму (наприклад, печінки, нирок, кровотворної системи), слід чітко обумовити дозові межі залежно від стану супутнього патологічного процесу. Критерії обмеження повинні бути кількісними (показники цукру в крові, кліренсу сечовини, печінкових проб, формули крові тощо), по можливості слід уникати якісних критеріїв стану, органів та систем.

Також слід звернути увагу на дозування препарату у вагітних та матерів, які годують груддю, якщо він показаний для застосування у цей період.

Особливу увагу в цьому розділі слід звернути на можливість застосування лікарського засобу дітьми.

У документі Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (розділ E-11) 1998 виділено 5 основних періодів дитинства:

- недоношені новонароджені діти;
- доношені новонароджені діти (від 0 до 27 днів);
- немовлята та діти, які починають ходити (від 28 днів до 23 місяців);
- діти (віком від 2 до 11 років);
- підлітки (від 12 до 16-18 років) (залежно від регіонів).

У першу чергу, слід визначити доцільність призначення даного засобу пацієнтам дитячого віку, а потім встановити вікові межі.

Згідно з підсумковим документом Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (розділ E-11) 1998, рекомендовані дози повинні бути адаптовані до різних вікових груп із вказівкою чітких меж, за необхідності основні періоди дитинства можуть бути більш деталізовані (наприклад: віком до 1 року; 1-3 роки, 4-6 років, 7-9 років, 10-12 років, старше 12 років). Для дітей раннього віку (до 1 року) слід наводити методику розрахунку дози препарату з урахуванням віку по місяцях, маси тіла, фізичного стану. Особливо слід звернути увагу на можливість призначення препарату недоношеним дітям.

Слід ретельно розрахувати рекомендовані дози, вказати, як поділити цю лікарську форму, як її давати дитині, чим розводити (водою, молоком, соком). Якщо неможливо поділити таблетку, капсулу на необхідну кількість частин (5, 7, 10), слід вказати, що в такому разі рекомендована інша форма даного лікарського засобу (сироп, розчин, краплі для внутрішнього застосування).

Якщо лікарська форма не передбачає поділу (відсутність ризику, наявність оболонки), слід рекомендувати приймання препарату в іншій, лікарській формі. При призначенні слід враховувати відповідність лікарської форми віковим групам: таблетки - 2-3 років, капсули - із 6 років. Наведена інформація повинна стосуватися тих вікових груп, для яких встановлений задовільний рівень ефективності та безпеки даного лікарського засобу.

Необхідно зазначити, що максимально припустимий рівень концентрації спирту (етанолу, етилового спирту) як пасивного інгредієнта в лікарських засобах, призначених для орального застосування, становить:

- 0,5 % спирту - для дітей віком до 6 років;
- 5 % спирту - для дітей віком від 6 до 12 років;
- 10 % спирту - для дорослих і дітей старше 12 років.

Крім того, вимагається, щоб вміст спирту вказувався безпосередньо на етикетці. Докладне визначення наведених вище питань сприятиме підвищенню безпеки та ефективності застосування лікарських препаратів пацієнтами різних вікових груп.

Побічні реакції.

У цьому розділі наводяться побічні реакції, які можуть бути зумовлені діючою(чими) речовиною(нами) при прийомі даного лікарського засобу у відповідній лікарській формі.

Слід вказати, який характер вони мають (зворотній або незворотній), чи залежать від дози, тривалості застосування, способу введення, чи потребують побічні реакції відміни препарату, зниження дози або інших спеціальних заходів щодо їх усунення*.

* Симптоматичну терапію побічних реакцій, яка б полегшила стан хворого, слід представити у розділі «Особливості застосування». Переважно це стосується препаратів, які, зазвичай, мають виражені побічні реакції, що майже завжди супроводжують

Всі побічні реакції повинні бути включені в Інструкцію для медичного застосування та в SPC:

1) якщо існує причинно-наслідковий зв'язок між побічними реакціями та застосуванням лікарського засобу, визначений відповідними методами при:

- проведенні клінічних випробувань;
- проведенні фармакоепідеміологічних досліджень;
- здійсненні післяреєстраційного нагляду (оцінці повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою застосування лікарського засобу);

2) якщо вони представлені в інформації з безпеки, на яку посилається компанія (власний перелік основних даних, складений компанією (Company Core Data Sheet (CCDS) або основна інформація з безпеки, яку має компанія (Company Core Safety Information (CCSI)) і визначені як очікувані;

3) для генеричного препарату, якщо вони зазначені в інформації з безпеки оригінального/референтного лікарського засобу;

4) якщо вони зазначені в інформації, розміщеній на офіційних сайтах суворих регуляторних агенцій, офіційних сайтах компанії;

5) якщо вони властиві для певної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи лікарських засобів.

Важливо, щоб цей розділ був сформульований оптимально стисло й конкретно. В нього не слід включати таку інформацію як твердження про відсутність певних побічних реакцій, про загальну добру переносимість, про відсутність наявності причинно-наслідкового зв'язку тощо.

Щоб надати легкодоступну та зрозумілу інформацію, її слід структурувати відповідно до таких рекомендацій:

а) Зазначається градація частоти виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); надзвичайно рідко ($< 1/10,000$), включаючи окремі повідомлення, якщо це є доцільним.

б) Надається інформація щодо проявів побічних реакцій, які найчастіше виникають при застосуванні лікарського засобу із зазначенням частоти їх виникнення, чи відсотку виникнення побічних реакцій, якщо це є можливим.

Нижче надаються приклади формулювань:

«Побічні реакції на лікарський засіб зустрічаються рідко ($< 1/1000$). На початку лікування може розвинути біль в епігастрії, нудота, діарея, головний біль або запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай середнього ступеню тяжкості й зникають через декілька днів, навіть при продовженні застосування лікарського засобу»;

або:

«Побічні реакції можуть виникнути близько у 15% пацієнтів. В основному вони мають дозозалежний характер й обумовлені фармакологічними властивостями лікарського засобу»;

або:

прийом лікарського засобу (наприклад, цитостатики). За необхідності проведення контрольних лабораторних або інструментальних досліджень з метою діагностики та моніторингу побічних реакцій, слід також про це зазначити.

«Найчастіше надходять повідомлення про такі побічні реакції як запаморочення і головний біль, які розвиваються близько у 6% пацієнтів»;
або:

"Приблизно у 30 % пацієнтів, які застосовують цей препарат, розвиваються побічні реакції. Вони, зазвичай, виникають у перші три місяці після початку лікування. Такі побічні реакції, як розлади з боку шлунково-кишкового тракту і головний біль, залежать від дози, іноді усунути чи зменшити їх прояви можна знизивши дозу».

в) Інформація щодо побічних реакцій надається відповідно до стандартної класифікації систем і органів, наприклад, за MedDRA. Класи органів та систем – це групи визначених термінів побічних реакцій, які стосуються однакових систем-органів, які повинні представлятися у відповідному порядку. У середині кожного класу систем-органів побічні реакції слід розташовувати відповідно до градації частоти виникнення побічних реакцій, зазначеної в п. а), якщо це можливо.

Терміни, що використовуються для опису кожної частотної групи, повинні відповідати стандартній термінології, відповідно до якої вони поділяються на включені (Lowest Term Level), визначені (Preferred Term Level) та загальні (High Level Terms).

За допомогою включених термінів побічна реакція описується різними, але однаковими за медичним змістом синонімами, наприклад: біль у горлі, запалення горла, тонзиліт, фарингіт стрептококовий.

Визначені терміни передбачають більш узагальнений опис побічних реакцій, об'єднуючи включені терміни, наприклад: фарингіт.

Загальні терміни представляють ще більший рівень узагальнення, об'єднуючи групу визначених термінів для якісно схожих, але кількісно відмінних проявів побічних реакцій. Наприклад, риніт і фарингіт – це два різних визначених терміна, які представлені в одній категорії загальних термінів як інфекція верхніх дихальних шляхів.

При викладенні інформації щодо побічних реакцій рекомендується використовувати визначені терміни, хоча можуть використовуватися терміни найнижчого рівня – включені терміни, або виключно загальні терміни (терміни найвищого рівня). У разі, якщо статистичні дані дозволяють, то після опису прояву побічної реакції визначеними термінами, доцільно було би конкретизувати прояви побічної реакції включеними термінами.

У кожній частотній групі побічні реакції потрібно вказувати в порядку зменшення ступеню серйозності або тяжкості.

Дані, отримані при проведенні клінічних випробувань та у післяреєстраційному періоді можна представити як окремо, так і у вигляді узагальненої інформації.

У виняткових випадках, коли вказуються більш точні дані про частоту побічних реакцій, цифрові значення щодо виникнення побічних реакцій слід супроводжувати примітками, у яких описується, як були отримані дані. Методи, які використовувалися для одержання цифрових значень можуть відрізнятися, але повинні відповідати об'єктивним даним.

Наприклад:

«Згідно зведених даних, отриманих під час клінічних випробувань за участю X пацієнтів, поділених на дві групи, одна з яких приймала лікарський засіб А, а друга –

плацебо, було виявлено, що частота виникнення побічних реакцій Z у групі, яка приймала лікарський засіб А, більше ніж у групі, яка приймала плацебо, у 2 рази;

або:

«Частота розвитку побічних реакцій при проведенні клінічних випробувань за участю X хворих, які приймали лікарський засіб В, розглядається дослідником, як можливо пов'язана з застосуванням лікарського засобу В»;

або:

«Частота розвитку побічних реакцій у післяреєстраційному періоді дорівнювала У».

Якщо у цьому розділі зазначається лише кілька побічних реакцій, не обов'язково представляти їх за класами систем і органів.

г) Зазначаються ті побічні реакції, які можуть бути зумовлені іншими складовими лікарського засобу.

д) Для комбінованого лікарського засобу зазначаються ті побічні реакції, про які повідомлялось раніше при використанні лікарського засобу з урахуванням побічних реакцій кожного з компонентів. У разі, якщо компонентам комбінованого лікарського засобу властиві однакові побічні реакції їх слід згрупувати. Окремо представляються побічні реакції, які властиві лише певному компоненту комбінованого лікарського засобу. Інформацію щодо побічних реакцій комбінованого лікарського засобу слід представити відповідно до п.п. а), б), в) та г).

Передозування.

Основні клінічні прояви при перевищенні дози або підвищеній чутливості організму. Заходи, які необхідно застосовувати при передозуванні (невідкладна допомога, патогенетична та симптоматична терапія).

Описується клініка можливого передозування (симптоми гострого або такого, що може виникнути при тривалому застосуванні), бажано зазначити, при якій дозі починаються токсичні прояви препарату. Після докладного опису слід вказати, яких лікарських заходів слід вжити для їх усунення. За наявності специфічних антидотів – навести їх та вказати шляхи застосування і дози.

Для засобів, що застосовують зовнішньо, також слід описати симптоми передозування і запобіжні засоби (чим і як промивати, чи знімати надлишки засобу, подальші терапевтичні заходи).

У розділі «Застосування в період вагітності та годування груддю» слід чітко надати рекомендації чи застереження щодо застосування лікарського засобу в цей період.

У розділі «Діти» обов'язково наводиться інформація щодо можливості застосування лікарського засобу у дітей. Якщо препарат застосовується – чітко визначити вікові обмеження.

Особливі заходи безпеки (за необхідністю).

Надається інформація щодо безпеки застосування препарату, а саме: чи потрібно контактувати з ним у рукавичках, масках, спецодязі, чи потрібно вживати інші застережені заходи, як утилізувати препарат.

Особливості застосування.

У цьому розділі надається інформація щодо доцільності застосування препарату в окремих групах хворих, для яких препарат не протипоказаний, але безпека його призначення повністю не визначена. Це застосування у хворих з певною патологією органів і систем, що обмежують застосування препарату (серцева, легенева, печінкова, ниркова недостатність, наявність змін картини крові, бронхіальна астма або інші захворювання в анамнезі). Необхідність проведення планових досліджень органів та систем організму при тривалому застосуванні препарату.

Слід зазначити можливість одночасного застосування з різними харчовими продуктами, напоями, у тому числі алкоголем, тютюном (перелік речовин, які заборонено застосовувати одночасно із засобом).

Інформація, вміщена у цьому розділі (підрозділі), дещо дублює попередню, але цей повтор є правомірним, оскільки акцентує увагу лікаря на поставлених питаннях.

У розділі «**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**» слід вказати, чи впливає засіб на здатність керувати автотранспортом або ж роботу з точними механізмами, а також навести дані про вплив алкоголю на токсичність лікарського засобу, якщо така інформація є.

У цьому розділі також описуються наявні особливості застосування, які з певних причин не були визначені в будь-якому попередньому розділі, або, на думку заявника, повинні бути викладені саме тут.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Описуються всі відомі взаємні впливи даного засобу на інші і навпаки. Треба відзначити характер взаємодії (посилення, пригнічення ефекту), оцінити доцільність (недоцільність) сумісного прийому.

Слід систематизувати, які ефекти посилюються або послаблюються, з якими лікарськими засобами не можна застосовувати даний препарат. Проводяться додаткові умови, яких треба дотримуватися при застосуванні препарату, включаючи несумісність з іншими лікарськими засобами, харчовими продуктами, час чи порядок застосування, співвідношення з прийомом страви, дієтою та ін.

Якщо взаємодія з іншими лікарськими засобами не вивчалась і невідома з літературних джерел, це слід вказати («Взаємодія з іншими лікарськими засобами не описано»)

Фармакологічні властивості.

Цей розділ містить два підрозділи: «*фармакодинаміка*» та «*фармакокінетика*». У підрозділі «*фармакодинаміка*» викладається механізм дії та особливості фармакологічного ефекту діючої речовини, яка входить до складу лікарського засобу. Висвітлюються фармакологічні, біохімічні, морфологічні властивості та механізми впливу препарату на органи та системи організму або його окремі субстанції, які зумовлюють той чи інший прояв хвороби.

Якщо препарат складний комбінований - наводиться опис характеру дії як окремих компонентів, так і препарату загалом.

У цьому розділі немає необхідності надавати статистичні викладки та детальний аналіз доклінічних і клінічних випробувань з наведенням числа піддослідних осіб.

Наведена інформація не повинна містити елементів реклами.

Підрозділ “*Фармакокінетика*” містить матеріал щодо шляхів введення, характеру і місця всмоктування, розподілу діючої речовини, біотрансформації і шляхів виведення. Зазначаються фактичні терміни перебігу цих процесів, описуються основні метаболіти, їх характеристика, час і шляхи перетворення. Наводяться дані щодо максимальної концентрації, часу її досягнення, тривалості періоду напіввиведення.

Якщо препарат комплексний і вивчення фармакокінетики комплексу загалом не проводилось, це має бути відображено у цьому розділі. Неправильно наводити дані щодо фармакокінетики окремих компонентів, оскільки в комплексі фармакокінетика буде зовсім іншою, обумовленою взаємодією окремих складових.

Дані з фармакодинаміки та фармакокінетики слід наводити відносно тільки заявленої лікарської форми засобу, а не препарату загалом у всіх формах випуску.

Так, наприклад, при викладенні фармакологічних властивостей таблетованої форми не слід наводити дані щодо розчину або мазі.

Якщо даних з фармакокінетики немає, вказуємо, що вона не вивчалася. Щодо препаратів рослинного походження, цей підрозділ взагалі не зазначається.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості.

Наводиться опис лікарської форми згідно з аналітично-нормативною документацією – форма, колір, смак, запах та ін.

Несумісність

Зазначається перелік розчинників та надається інформація, які препарати не можна змішувати в одному шприці (для розчинів та порошку для приготування розчинів для ін'єкцій).

Термін придатності.

Указати термін придатності у роках. Не слід писати, що він зазначений на упаковці. Треба також вказати, скільки і в яких умовах даний засіб може зберігатися після порушення цілісності упаковки (краплі, рідина, сироп) або після розведення (для ін'єкційних/інфузійних розчинів).

Умови зберігання.

Наводяться точні температурні межі (параметри), при яких необхідно зберігати лікарський засіб для збереження фармакологічних властивостей. Наводять термін придатності лікарського засобу.

У разі необхідності обов'язково вказати, що препарат слід зберігати у місці, недоступному для дітей та про термін зберігання засобу після відкриття упаковки.

Упаковка.

Кількість одиниць лікарської форми в упаковці та назва упаковки згідно реєстраційного посвідчення.

Категорія відпуску.

Вказується умова відпуску лікарського засобу:

- за рецептом;
- без рецепта;
- для застосування тільки у стаціонарі (за необхідністю вказується «під безпосереднім наглядом лікаря»).

Якщо різні упаковки препарату мають відповідно різні умови відпуску, наприклад, № 10 та № 100, це слід вказати (Наказ МОЗ України від 02.11.2009 р. № 793 «Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів»).

Виробник.

Наводиться логотип, назва та країна виробника та/або заявника.

Місцезнаходження.

Обов'язковим є зазначення точної адреси (поштова адресата номери або коди телефонів, факсу, електронної пошти, сайту в інтернеті) виробника/заявника лікарського засобу, за якою можна отримати, за необхідності, додаткові дані щодо лікарського засобу.

Дата останнього перегляду Інструкції.

Дата отримання першого реєстраційного посвідчення (при реєстрації)/дата його подовження (при перереєстрації)/дата перегляду тексту інструкції для медичного застосування (при внесенні змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення).

Ця дата зазначається при друкуванні інформації для застосування лікарського засобу, що вкладається в упаковку, і є датою відповідного наказу МОЗ України, що затверджує таку інформацію.