СОВЕТ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ
от 3 ноября 2016 г. N 87

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 81 приложения N 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 108 "О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза" Совет Евразийской экономической комиссии решил:

1. Утвердить прилагаемые Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее - Правила).

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 10 календарных дней с даты вступления в силу Протокола, подписанного 2 декабря 2015 года, о присоединении Республики Армения к Соглашению о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, но не ранее чем по истечении 10 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

Раздел 4 Правил вступает в силу с 1 января 2017 г.

Абзац пятый подпункта 7.2.1 пункта 7.2 и пункт 7.4 раздела 7 Правил вступают в силу с 1 июня 2016 г.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
В.ГАБРИЕЛЯН	В.МАТЮШЕВСКИЙ	А.МАМИН	О.ПАНКРАТОВ	И.ШУВАЛОВ

Утверждены
Решением Совета Евразийской
экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. N 87

ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

1. Определения

Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

"важная отсутствующая информация" (important missing information) - значимые пробелы в имеющихся знаниях об определенных аспектах безопасности лекарственного препарата или

группах пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

"важный идентифицированный риск", "важный потенциальный риск" (important identified risk and important potential risk) - идентифицированный риск или потенциальный риск, который может оказать влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата или иметь последствия для общественного здоровья;

"валидированный сигнал" (validated signal) - сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения наличия новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена необходимость осуществления комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;

"воздействие, связанное с родом занятий" (occupational exposure) - воздействие лекарственного препарата, которому подвергся человек в результате выполнения деятельности как профессиональной, так и не связанной с профессиональной деятельностью;

"дата окончания сбора данных" (data lock point) - дата завершения сбора данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности;

"деятельность по минимизации риска (меры по минимизации риска)" (risk minimization activity (risk minimization measure)) - комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее развития;

"завершенное клиническое исследование" (completed clinical trial) - исследование, по которому подготовлен заключительный отчет о клиническом исследовании;

"закрытый сигнал" (closed signal) - сигнал, оценка которого была завершена в отчетный период составления периодического обновляемого отчета по безопасности;

"злоупотребление лекарственным препаратом" (abuse of a medicinal products) - постоянное или разовое чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

"идентифицированный риск" (identified risk) - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

"индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (отчет о нежелательной реакции (на лекарственный препарат))" (individual case safety report (ICSR) (adverse (drug) reaction report)) - информация, передаваемая в соответствии с установленными формой и содержанием, об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени;

"источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного препарата по запросу" (solicited sources of individual case safety reports) - организованные системы по сбору данных, которые включают в себя клинические испытания (исследования), реестры, пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного препарата, другие программы по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей или сбор информации об эффективности терапии и приверженности пациентов к лечению;

"качество системы фармаконадзора" (quality of a pharmacovigilance system) - все характеристики системы фармаконадзора, которые в соответствии с оценкой вероятности приводят к результатам, соответствующим целям системы фармаконадзора;

"клиническое исследование" (clinical trial (study)) - клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий:

назначение субъекту клинического изучения конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой (то есть шаблонными (однотипными) медицинскими диагностическими и лечебными процедурами, технологиями или мероприятиями, которые выполняются для данной группы пациентов или данного стандарта оказания медицинской помощи) в государстве - члене Евразийского экономического союза, исследовательские центры которого принимают участие в данном

клиническом изучении;

решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение;

субъектам клинического изучения, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга;

"контроль и обеспечение качества системы фармаконадзора" (quality control and assurance) - мониторинг, оценка, обеспечение эффективности и соответствия структурных элементов и процессов системы фармаконадзора установленным требованиям;

"лекарственное средство" (medicinal product)" - средство, представляющее собой либо содержащее вещество или комбинацию веществ, предназначенные для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояния человека;

"лекарственный препарат" (drug, remedy) - лекарственное средство в виде лекарственной формы, вступающее в контакт с организмом человека;

"мастер-файл системы фармаконадзора, МФСФ" (pharmacovigilance system master file (PSMF)) - подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения в отношении данных об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах;

"международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата, МДОРЛС" (development international birth date (DIBD)) - дата первого одобрения (или авторизации) проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира;

"международная дата регистрации, МДР" (international birth date (IBD)) - дата первой регистрации (одобрения к применению) в любой стране мира лекарственного препарата, содержащего определенное действующее вещество;

"надлежащая практика фармаконадзора, НПФ" (Good Pharmacovigilance practices (GVP)) - руководство по осуществлению фармаконадзора в государствах - членах Евразийского экономического союза;

"нежелательная реакция" (adverse reaction) - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата. Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии с одобренной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению или с их нарушением либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением общей характеристики лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению включают в себя применение, не соответствующее общей характеристике или инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки;

"нежелательное явление" (adverse event) - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата;

"неинтервенционное исследование" (non-interventional studies) - исследование, которое соответствует следующим условиям:

лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;

решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но рутинной клинической практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Неинтервенционные исследования определяются применяемым методологическим подходом, а не научными целями. Неинтервенционные исследования включают в себя исследования базы данных или пересмотр медицинских карт, в которых уже описаны все рассматриваемые явления (в частности исследования "случай - контроль", перекрестные и когортные исследования). Неинтервенционные исследования также включают в себя исследования, подразумевающие сбор первичных данных (в частности проспективные неинтервенционные исследования и реестры, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при выполнении вышеизложенных условий.

В данном контексте могут проводиться интервью, опросы и отбираться пробы крови в рамках обычной клинической практики;

"неправильное применение" (misuse) - намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарата, которое не соответствует действующей общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению;

"непредвиденная нежелательная реакция" (unexpected adverse reaction) - нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата;

"новый идентифицированный сигнал" (newly identified signal) - сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки;

"основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения, ОИБК" company core safety information (CCSI)) - информация, имеющая отношение к безопасности лекарственного препарата, содержащаяся в перечне основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата, разработанная им и представляемая по его заявлению в уполномоченные органы государств - членов Евразийского экономического союза, на рынках которых реализуется данный лекарственный препарат, за исключением случаев, когда в информацию вносятся изменения по требованию этих уполномоченных органов. ОИБК представляет собой информацию справочного характера, которая определяет статус перечисленных и неперечисленных нежелательных реакций с целью составления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата, но не определяет ожидаемые и неожиданные нежелательные реакции для выполнения требований по незамедлительному представлению сообщений о нежелательных реакциях;

"отсутствующая информация" (missing information) - недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми;

"отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата, РООБ" (development safety update report (DSUR)) - периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата, находящегося в разработке;

"ошибка применения лекарственного препарата" (medication error)" - любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке, введении или приеме лекарственного препарата;

"передозировка" (overdose) - применение лекарственного препарата за 1 прием либо в течение дня в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу в соответствии с действующей общей характеристикой лекарственного препарата. Учитывается также кумулятивный эффект, связанный с передозировкой;

"перечень основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения, ПОДЛС" company core data sheet (CCDS)) - документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, содержащий наряду с информацией по безопасности материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке, фармакологическим свойствам, и другую информацию, касающуюся лекарственного препарата;

"периодический обновляемый отчет по безопасности, ПООБ" (periodic safety update report

(PSUR)) - отчет для представления оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата в определенный период времени в течение пострегистрационного этапа;

"план управления рисками" (risk management plan) - подробное описание системы управления рисками;

"пострегистрационное исследование безопасности, ПРИБ" (post-authorisation safety study (PASS)) - исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками. Пострегистрационное исследование безопасности может быть интервенционным клиническим исследованием или может проводиться как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна;

"потенциальный риск" (potential risk) - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений на наличие взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

"потребитель" (consumer) - лицо, не являющееся работником системы здравоохранения, например, пациент, адвокат, друг или родственник (родитель), ребенок пациента;

"применение "вне инструкции" (off-label) - намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

"проблема по безопасности" (safety concern) - важный идентифицируемый риск, важный потенциальный риск или важная отсутствующая информация;

"продолжающееся клиническое исследование" (ongoing clinical trail) - исследование, в которое началось включение пациентов, либо которое проводится на текущий момент времени, либо по которому завершен анализ, но финального отчета о клиническом исследовании не имеется;

"риски, связанные с применением лекарственного препарата" (risks related to use of a medicinal product) - риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или населения или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду;

"серьезная нежелательная реакция" (serious adverse reaction) - нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат также считается серьезной нежелательной реакцией;

"сигнал" (signal) - информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Как правило, для генерирования сигнала требуется более 1 единичного сообщения в зависимости от серьезности нежелательного явления и качества информации;

"сигнал, по которому выполняется работа" (ongoing signal) - сигнал, который был выявлен до отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности и на дату окончания сбора данных находился в процессе оценки;

"система качества системы фармаконадзора" (quality system of a pharmacovigilance system) - организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора, включая надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие нормам регулирования;

"система управления рисками" (risk management system) - комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение

или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий и деятельности;

"система фармаконадзора" (pharmacovigilance system) - система, организуемая держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов и уполномоченными органами государств - членов Евразийского экономического союза для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная для контроля безопасности лекарственных препаратов, своевременного выявления всех изменений в оценке соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

"соотношение "польза - риск" (risk-benefit balance) - оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения);

"спонтанное сообщение (спонтанное извещение)" (spontaneous report (spontaneous notification)) - добровольная передача работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства - члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения лекарственного препарата или другой уполномоченной организации (в том числе Всемирной организации здравоохранения, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных;

"справочная информация по безопасности лекарственного препарата" (reference safety information) - информация, включенная в основную информацию по безопасности держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

"существенные изменения показаний к медицинскому применению" (significant change in indication) - изменения показаний к применению, которые включают в себя изменение разрешенных показаний к применению лекарственного препарата, при котором новая целевая популяция существенно отличается от той, для которой первоначально было разрешено применение лекарственного препарата, включение нового нозологического показания к применению, новой возрастной группы (например, педиатрические показания), изменение степени тяжести показания от более тяжелого состояния к менее тяжелому, переход от второй линии терапии к первой линии и иные изменения, существенно влияющие на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата;

"требования к уровню качества" (quality requirements) - характеристики системы качества, которые с определенной вероятностью приводят к достижению требуемых результатов или целей;

"фармаконадзор" (pharmacovigilance) - вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов;

"целевая популяция" (target population (treatment) (treatment population target)) - пациенты, которым может назначаться лекарственный препарат в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, предусмотренными действующей общей характеристикой лекарственного препарата.

2. Требования к системе качества

2.1. Система качества

2.1.1. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система качества должна охватывать организационную структуру, области ответственности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества должна включать в себя надлежащее управление ресурсами, контроль соответствия требованиям законодательства государств - членов Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-

члены, Союз) международных договоров и актов, составляющих право Союза, и управление документацией.

2.1.2. Система качества предусматривает:

создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);

выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);

контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение качества);

корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

2.1.3. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

выполнение требований законодательства государства-члена, международных договоров и актов, составляющих право Союза, и обязанностей по фармаконадзору;

предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;

обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

2.2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

2.2.1. Для выполнения общих целей качества, указанных в пункте 2.1.3 настоящих Правил, следует придерживаться следующих принципов при разработке систем и процессов, а также при выполнении всех задач и обязанностей:

обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;

вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;

вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;

организация ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форме структур и процессов таким образом, чтобы обеспечивать активную, соответствующую уровню риска, непрерывную работу по фармаконадзору;

учет и оценка всех имеющиеся доказательных данных о соотношении "польза - риск". Для принятия дальнейших решений должны рассматриваться и оцениваться все данные, которые могут оказать влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата;

содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, уполномоченными органами государств-членов, учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными сторонами в соответствии с законодательством государств-членов.

2.3. Ответственные за систему качества

2.3.1. За обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества несут ответственность все специалисты, выполняющие работу по организации системы качества. Необходимо обеспечить системный подход к внедрению и поддержанию системы качества на надлежащем уровне. Организация должна обеспечить достаточное количество компетентных и обученных специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

2.3.2. Руководителями организации должен быть обеспечен системный подход к обеспечению качества. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за:

обеспечение документирования системы качества в соответствии с требованиями настоящих Правил;

обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

обеспечение возможности обучения;

обеспечение требуемыми ресурсами (в том числе необходимыми помещениями, оборудованием и т.д.);

выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться корректировочные и предупредительные мероприятия;

обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых и выпускаемых лекарственных препаратов;

обеспечение своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

обеспечение проведения регулярных аудитов системы.

2.4. Обучение персонала

2.4.1. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов, связанных с фармаконадзором, и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала.

2.4.2. В организации должен быть разработан и должен выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение должно быть направлено на повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур, связанных с фармаконадзором. Все специалисты должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

2.4.3. Действующие в организации процессы по проведению обучения должны предусматривать элементы контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору.

2.4.4. В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых может повлиять на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает в себя в том числе проведение клинических исследований, работу с жалобами, подготовку медицинской информации, продажу и маркетинг, подготовку регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

2.5. Средства и оборудование для фармаконадзора

2.5.1. Достижение требуемого уровня качества осуществления процессов фармаконадзора и получаемых результатов связано также с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

2.5.2. Средства и оборудование должны располагаться, быть сконструированными, адаптированными и обслуживаемыми таким образом, чтобы соответствовать поставленной цели согласно целям качества в фармаконадзоре. Средства, оборудование и их функциональные свойства, важные для осуществления фармаконадзора, подлежат соответствующей проверке, квалификации и (или) валидации для подтверждения соответствия предназначенной цели. Для определения масштаба проверки, квалификации или валидации следует использовать документированную оценку риска. Этот метод управления рисками необходимо применять в

течение всего срока эксплуатации средств и оборудования с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пациента и качество данных, а также сложность соответствующих средств и оборудования.

2.6. Обеспечение держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.6.1. В целях обеспечения соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов должны выполняться процессы по обеспечению качества системы, целями которых являются:

выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);

выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся в том числе при применении не в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата (далее - ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) (далее - ИМП (ЛВ));

выполнение требований законодательства государства-члена по представлению в уполномоченный орган государства-члена информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственных препаратов. С целью надлежащего выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений должны быть разработаны и внедрены соответствующие стандартные операционные процедуры;

обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченными органами государств-членов, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;

обеспечение соответствия информации о лекарственных препаратах (ОХЛП, ИМП (ЛВ)) современному уровню научных знаний;

обеспечение медицинских работников и пациентов информацией по безопасности.

2.7. Обеспечение уполномоченными органами государств-членов соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.7.1. Уполномоченные органы государств-членов должны иметь соответствующую систему обеспечения качества процессов в целях:

оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;

оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с требованиями законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

обеспечения гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;

эффективного информирования пациентов, медицинских работников, держателей регистрационных удостоверений и общества в целом;

проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

2.7.2. Независимость в выполнении деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех регуляторных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья.

2.8. Управление документацией

2.8.1. Система управления документацией является частью системы качества, распространяется на все документы системы фармаконадзора и обеспечивает возможность поиска данных и прослеживаемость выполняемых процедур, включая процедуры оценки новых данных по безопасности в отношении времени выполнения оценки и принятых решений.

2.8.2. Система управления документацией должна обеспечивать:

качество данных по фармаконадзору, включая их полноту, точность и целостность;

эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;

хранение документов, имеющих отношение к системам фармаконадзора и осуществлению фармаконадзора по каждому из лекарственных препаратов, согласно применимым срокам хранения.

2.8.3. Держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата (далее - держатель регистрационного удостоверения) должен обеспечить надлежащее документирование, обращение и хранение всей информации по фармаконадзору с целью выполнения процедур точного репортирования, интерпретации и верификации данных. Держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена система прослеживаемости и последующей оценки сообщений о нежелательных реакциях.

В рамках настоящих Правил "репортирование" означает процесс передачи в установленной форме информации о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государства-члена или подчиненные им экспертные организации в сферу компетенции которых включен фармаконадзор.

2.8.4. Система управления документацией должна включать в себя комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов в соответствии с требованиями законодательства государства-члена. Указанные меры должны включать в себя строгое ограничение, согласно которому доступ к документации и базам данных имеется только у уполномоченных лиц.

2.8.5. Система управления документацией должна включать в себя процессы обеспечения защиты информации по фармаконадзору от потери и разрушения.

2.9. Документация системы качества

2.9.1. Все элементы, требования и положения системы качества должны быть документированы и систематизированы соответствующим образом в виде таких руководств и процедур в письменной форме, как план по качеству, руководство по качеству и отчеты по качеству.

2.9.2. План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые должны быть внедрены для достижения поставленных целей. Процедуры по качеству представляют собой описание установленного порядка выполнения процессов и могут иметь форму стандартных операционных процедур и рабочих инструкций или руководств. Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процессы системы качества и их взаимосвязь. Отчеты по качеству включают в себя полученные результаты работы системы либо подтверждения выполняемой деятельности.

2.9.3. Система качества должна быть отражена в следующих документах:

документация по организационной структуре и обязанностям персонала;

план обучения и отчеты по проведенному обучению;

инструкции по соответствию процессов управления;

инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса;

индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторирования надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;

отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

2.9.4. Документация по системе качества должна также включать в себя:

методы мониторирования эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее способность выполнения задач системы качества;

отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий;

документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий, предусмотренных соответствующими требованиями, протоколами и процедурами;

отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

2.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения

В дополнение к требуемой документации по системе качества держатель регистрационного удостоверения должен утвердить в виде документа в письменной форме организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами.

2.11. Дополнительная документация по системе качества уполномоченных органов государств-членов

В дополнение к требуемой документации по системе качества уполномоченный орган государства-члена должен документировать организационную структуру, распределение задач и ответственности всего персонала, а также определить контактные лица для обеспечения взаимодействия между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационных удостоверений и лицами, представляющими информацию о рисках, связанных с лекарственными препаратами.

2.12. Критические процессы в фармаконадзоре

2.12.1. Критические процессы в фармаконадзоре включают в себя:

непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения "польза - риск" зарегистрированных лекарственных препаратов;

внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска;

процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработку, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификацию, выявление повторных сообщений, оценку и своевременное представление;

выявление, изучение и оценку сигналов;

разработку, подготовку (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценку периодических обновляемых отчетов по безопасности;

выполнение обязательств при вызове уполномоченными органами государств-членов и представление ответов на запросы уполномоченных органов государств-членов, включая представление в уполномоченные органы государств-членов правильной и полной информации;

обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных препаратов;

информирование уполномоченных органов государств-членов обо всех изменениях в оценке соотношения "польза - риск" зарегистрированных лекарственных препаратов;

информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке соотношения "польза - риск" с целью обеспечения безопасности и эффективного применения лекарственных препаратов;

обеспечение соответствия информации о лекарственном препарате, включая общую характеристику лекарственного препарата для медицинского применения, современному уровню научных медицинских знаний, включая сделанные заключения об оценке и рекомендации уполномоченных органов государств-членов;

выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности.

2.12.2. План обеспечения непрерывности процесса должен включать в себя:

определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации, с другими организациями, выполняющими функции по фармаконадзору, с другими разработчиками, держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов.

2.13. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества

2.13.1. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора должны включать в себя:

обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;

аудиты;

контроль соответствия требованиям;

инспекции;

оценку эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов.

2.13.2. В целях выполнения мониторинга в организации должны быть заранее определены индикаторы, по которым выполняется оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора с точки зрения требований качества.

2.13.3. Аудит системы качества, основанный на оценке риска, должен выполняться регулярно через определенные интервалы времени с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и определения эффективности. Аудит системы качества должен включать аудит системы фармаконадзора, имеющей интегрированную систему качества. Аудит должен выполняться специалистами, не вовлеченными в выполнение функций и процедур, подлежащих аудиту. По результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита должен составляться отчет, подлежащий оценке лицами, ответственными за организацию соответствующих аудируемых процессов. В случае необходимости по результатам аудита должны приниматься корректирующие и предупредительные меры.

2.13.4. Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить мониторинг выполнения держателями регистрационных удостоверений функций и обязанностей по фармаконадзору. В число мер по обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателей регистрационных удостоверений со стороны уполномоченных органов государств-членов.

2.14. Уполномоченное лицо по фармаконадзору

2.14.1. Держатель регистрационного удостоверения должен назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (далее - УЛФ) в государствах-членах, обладающее требуемой квалификацией. Держатель регистрационных удостоверений сообщает фамилию и контактную информацию об УЛФ в уполномоченные органы государств-членов. При изменении данной информации держатель регистрационных удостоверений должен проинформировать уполномоченные органы государств-членов в срок,

устанавливаемый законодательством государств-членов.

2.14.2. В каждой системе фармаконадзора может быть только одно УЛФ. Услуги УЛФ может использовать более одного держателя регистрационных удостоверений в общих или отдельных системах фармаконадзора, или лицо может выполнять функции УЛФ более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационных удостоверений при условии, что УЛФ в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к назначению УЛФ уполномоченные органы государств-членов вправе требовать назначения контактного лица по фармаконадзору на национальном уровне, подчиненного УЛФ. Контактное лицо на национальном уровне может выполнять функции УЛФ.

2.14.3. Обязанности УЛФ должны определяться должностной инструкцией.

2.14.4. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также соответствующие полномочия и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле. Полномочия, касающиеся системы фармаконадзора и мастер-файла системы фармаконадзора, должны позволять УЛФ вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

2.14.5. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие всех систем и процессов, позволяющих УЛФ выполнять возложенные на него обязанности. С этой целью держатель регистрационного удостоверения разрабатывает механизмы, при помощи которых УЛФ получает всю необходимую информацию и имеет доступ ко всем данным, которые ему могут потребоваться, например:

информация о чрезвычайных ситуациях по изменениям профиля безопасности и другая информация в отношении оценки соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

информация о продолжающихся и закончившихся клинических исследованиях и прочих исследованиях, о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных препаратов;

информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, например, источников, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;

процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

2.14.6. УЛФ получает информацию от руководящего персонала о результатах постоянных обзоров системы качества и предпринятых мерах, данные о соответствии требованиям, планируемым аудитам системы фармаконадзора. УЛФ имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоставляет УЛФ копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, чтобы УЛФ могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

2.14.7. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения информации УЛФ из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

2.15. Квалификация лица, уполномоченного по фармаконадзору в Союзе

2.15.1. УЛФ должно иметь соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору. УЛФ должно иметь навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспертизы или иметь доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика.

2.15.2. Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора перед тем, как УЛФ займет должность уполномоченного лица.

Обучение и его результаты должны надлежащим образом документироваться.

2.16. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору в Союзе

2.16.1. Квалифицированное лицо, уполномоченное по фармаконадзору в Союзе, является физическим лицом.

2.16.2. УЛФ, назначенное держателем регистрационных удостоверений, должно иметь квалификацию в соответствии с пунктом 2.15 настоящих Правил и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений. УЛФ должно проживать и работать в одном из государств-членов. УЛФ отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений и, следовательно, имеет достаточно полномочий для оказания влияния на осуществление деятельности по фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействие, соблюдение и повышение уровня соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Следовательно, УЛФ должно обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора с тем, чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

2.16.3. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений, УЛФ имеет следующие обязанности:

выполнять обзор профилей безопасности лекарственных препаратов и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности;

владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений, и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению лекарственных препаратов;

владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;

принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено уполномоченным органом государств-членов, включая результаты таких исследований;

дополнять планы управления рисками;

обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представлять все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту, данных по фармаконадзору, представляемых в уполномоченные органы государств-членов;

представлять полные и своевременные ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска лекарственных препаратов;

представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения "польза - риск", в уполномоченные органы государств-членов;

оказывать помощь в подготовке регуляторных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченных органов государств-членов, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового доступа.

2.16.4. УЛФ осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и

своевременности, представлению периодических обновляемых отчетов по безопасности, отчетов об аудитах и к обучению персонала по фармаконадзору). УЛФ должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия. УЛФ также должно располагать информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность по фармаконадзору).

УЛФ может делегировать выполнение специфических заданий под своим наблюдением лицам с соответствующей квалификацией и обучением, например, осуществление деятельности в качестве экспертов по безопасности определенных лекарственных препаратов, при условии, что УЛФ будет осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций должно быть надлежащим образом документировано.

2.17. Специфические процессы системы качества у держателей регистрационных удостоверений в Союзе

2.17.1. Держатель регистрационных удостоверений разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества с целью:

представления данных о нежелательных реакциях в базы данных государств-членов и Союза в сроки, установленные законодательством государств-членов, международными договорами и актами, составляющими право Союза;

сохранения документов, в которых описана система фармаконадзора, до тех пор, пока существует система, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора, в течение не менее 5 лет после прекращения ее существования;

сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным лекарственным препаратам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной регистрации;

обновления информации о лекарственных препаратах согласно последним научным знаниям, включая оценку профиля безопасности и соотношение "польза - риск", а также рекомендациям, размещенным на сайтах уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет". С этой целью держатель регистрационных удостоверений постоянно проверяет сайты уполномоченных органов государств-членов на наличие соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и соотношения "польза - риск", включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры регуляторного характера.

2.17.2. В течение периода хранения документации держатели регистрационных удостоверений обеспечивают восстанавливаемость документов.

2.17.3. Документы можно хранить в электронном формате при условии надлежащей валидации электронной системы и существования договоренностей по защите системы, доступу и резервному копированию данных. В случае перевода документов из бумажного формата в электронный процесс перевода должен гарантировать сохранение всей информации в оригинальном формате и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего времени хранения средствами, используемыми для хранения.

2.17.4. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационных удостоверений все документы должны быть переданы и сохранены в полном объеме.

2.18. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационных удостоверений выполняемых функций по фармаконадзору

2.18.1. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать все или часть своих задач по фармаконадзору, включая функции УЛФ, другой организации или лицу (если к такому лицу могут быть применены такие же требования, как к организации). При этом ответственность

за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору, обеспечение качества и целостность системы фармаконадзора несет держатель регистрационного удостоверения.

2.18.2. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения другой организации держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за применение эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования к системе фармаконадзора, определяемые надлежащей практикой фармаконадзора, также применяются к другой организации, которой делегированы задачи.

2.18.3. При делегировании задач другой организации держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей между держателем регистрационного удостоверения и другой организацией с описанием договоренностей по делегированным задачам и ответственности каждой из сторон. Описание делегированной деятельности и (или) услуг должно быть включено в мастер-файл системы фармаконадзора. Другая организация может подвергаться проверкам по усмотрению уполномоченного органа в соответствующем государстве-члене.

2.18.4. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуется выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым были делегированы функции по фармаконадзору.

2.19. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках международных договоров и актов, составляющих право Союза

2.19.1. Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за выполнение задач по фармаконадзору, возлагаемых на них законодательством государства-члена, международными договорами и актами, составляющими право Союза. С этой целью каждый уполномоченный орган государства-члена обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую эффективную систему качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

2.19.2. Государства-члены сотрудничают с целью постоянного совершенствования систем фармаконадзора по достижению высоких стандартов защиты здоровья общественности, включая использование объединенных ресурсов в целях оптимизации использования имеющейся ресурсной базы в рамках Союза.

2.19.3. Государства-члены определяют контактные точки с целью упрощения взаимодействия уполномоченных органов государств-членов, держателей регистрационных удостоверений и лиц, представляющих информацию по фармаконадзору.

2.20. Функции уполномоченных органов государств-членов

2.20.1. Каждое государство-член должно назначить уполномоченный орган, ответственный за осуществление фармаконадзора.

2.20.2. Каждый уполномоченный орган государства-члена должен внедрить и обеспечить эффективное функционирование системы фармаконадзора при выполнении своих задач и участии в деятельности по фармаконадзору в рамках Союза. В данном контексте уполномоченный орган государства-члена отвечает за контроль безопасности каждого лекарственного препарата, зарегистрированного на территориях государства-члена.

2.20.3. Задачи и обязанности уполномоченных органов государств-членов по фармаконадзору включают в себя сотрудничество при обнаружении сигналов и применение мер минимизации риска при принятии соответствующих решений.

2.20.4. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за проверку осуществления держателями регистрационных удостоверений фармаконадзора лекарственных препаратов на своей территории, включая выполнение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. Уполномоченный орган каждого государства-члена обеспечивает представление всех данных по каждой из процедур по фармаконадзору в уполномоченные органы других государств-членов в соответствии с законодательством государства-члена, международными договорами и актами, составляющими право Союза.

2.21. Планирование готовности к фармаконадзору при возникновении экстренных ситуаций в общественном здравоохранении

2.21.1. Системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов должны быть адаптированы к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении. По мере необходимости должны быть разработаны планы готовности.

Экстренная ситуация в общественном здравоохранении представляет собой угрозу общественному здоровью, признанную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) либо уполномоченными органами государств-членов.

Требования фармаконадзора к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении оцениваются уполномоченными органами государств-членов на индивидуальной основе. О требованиях фармаконадзора сообщается держателям регистрационных удостоверений и общественности. Уполномоченные органы государств-членов публикуют уведомления об экстренных ситуациях на своих официальных сайтах.

3. Мастер-файл системы фармаконадзора

3.1. Структуры и процессы

3.1.1. Мастер-файл системы фармаконадзора предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Мастер-файл позволяет надлежащим образом осуществить планирование и проведение аудитов системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирований уполномоченными органами государств-членов. Мастер-файл включает в себя обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что позволяет сделать ее общую оценку уполномоченными органами государств-членов на регистрационном и пострегистрационном этапах.

3.1.2. Составление мастер-файла и актуализация информации, содержащейся в нем, позволяют держателю регистрационного удостоверения и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

подтвердить соответствие системы действующим требованиям;

получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;

получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору.

3.1.3. Использование мастер-файла способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в форме мастер-файла, а также хронология внесения соответствующим органом изменений облегчают планирование и эффективное проведение уполномоченными органами государств-членов инспекций на основании метода оценки рисков.

3.2. Регистрация и поддержание мастер-файла

3.2.1. Местонахождение.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен находиться на территориях государств-членов, либо в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечает за осуществление фармаконадзора, независимо от

формата (бумажный или электронный). Уполномоченный орган государства-члена должен быть проинформирован о месте расположения мастер-файла, а также должен незамедлительно информироваться о любых изменениях места его расположения. Требуемая информация по расположению мастер-файла включает в себя указание на местонахождение (адрес) держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны по соглашению. Этот адрес может отличаться от адреса заявителя или держателя регистрационного удостоверения, например, в случае указания адреса другого офиса держателя регистрационного удостоверения или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной по соглашению. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения должен учитывать наилучшее местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Держатель регистрационных удостоверений должен иметь соответствующее обоснование для принятия решения о расположении мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Союза или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением мастер-файла является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

3.2.2. Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.2.2.1. Передачу или делегирование обязанностей и деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора необходимо оформлять документально и контролировать с целью подтверждения выполнения держателем регистрационных удостоверений своих обязанностей. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть проинформировано об изменениях, вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора в целях выполнения им полномочий по внесению изменений с целью совершенствования системы. Типы изменений, о которых следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по фармаконадзору:

изменения, вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, или изменение его местонахождения, сведения о которых должны сообщаться в уполномоченные органы государств-членов;

добавление корректирующих и (или) предупредительных мероприятий в мастер-файл системы фармаконадзора (например, по результатам проведения аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

изменения, вносимые в содержащуюся в мастер-файле информацию, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);

изменения установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов.

3.2.2.2. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно в письменном виде подтвердить его уведомление в отношении следующих изменений:

включение лекарственных препаратов в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномоченное лицо по фармаконадзору;

передача обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

3.3. Описание систем фармаконадзора

В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана система фармаконадзора 1 или более лекарственных препаратов держателя регистрационных удостоверений. К разным категориям лекарственных препаратов держатель регистрационных удостоверений может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном мастер-файле системы фармаконадзора. Эти мастер-файлы должны в целом охватывать все лекарственные препараты держателя регистрационных удостоверений, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

В случае если у держателя регистрационных удостоверений функционирует более чем 1 система фармаконадзора, например, специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных препаратов (вакцины, санитарно-гигиеническая продукция и т.д.) или

система фармаконадзора охватывает лекарственные препараты более 1 держателя регистрационных удостоверений, представляется 1 мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему.

Держателем регистрационного удостоверения должно быть назначено уполномоченное лицо по фармаконадзору, ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

Если 1 система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационных удостоверений, каждый держатель регистрационных удостоверений несет ответственность за наличие мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать через письменное соглашение (например, партнеру по лицензии или субподрядчику) часть деятельности или всю деятельность по фармаконадзору, за надлежащее выполнение которой несет ответственность держатель регистрационного удостоверения. В этом случае мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения может иметь перекрестную ссылку на мастер-файл или на часть мастер-файла системы фармаконадзора, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основании соглашения о доступе к данной информации со стороны держателя регистрационного удостоверения и уполномоченных органов государств-членов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие содержания ссылочных файлов системе фармаконадзора, применимой к лекарственному препарату.

В соответствующих случаях в приложении указывается перечень мастер-файлов системы фармаконадзора, поддерживаемых одним держателем регистрационных удостоверений. В прилагаемую информацию включаются данные о местонахождении мастер-файлов, информация об УЛФ и соответствующих лекарственных препаратах.

В краткой информации, представляемой в уполномоченные органы государств-членов, не может быть указано несколько мест нахождения одного мастер-файла системы фармаконадзора.

При делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее мастер-файлу держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за систему фармаконадзора, представление информации о расположении мастер-файла системы фармаконадзора, ведении мастер-файла системы фармаконадзора и его представлении в уполномоченные органы государств-членов по запросу. В наличии должны быть письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора.

При использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационных удостоверений рекомендуется, чтобы партнеры согласовали совместное ведение соответствующих разделов в рамках своих мастер-файлов в системе. О доступности мастер-файла системы фармаконадзора для держателей регистрационных удостоверений и его представлении в уполномоченные органы государств-членов должно быть указано в письменных соглашениях. Важно, чтобы держатель регистрационных удостоверений убедился в том, что система фармаконадзора, распространяемая на их продукцию, соответствует необходимым требованиям.

3.4. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора

Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать в себя документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание мастер-файла системы фармаконадзора должно отражать доступность информации по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах. Мастер-файл должен иметь оглавление с целью обеспечения возможности ориентирования в документе.

3.4.1. Раздел мастер-файла об УЛФ.

Информация об УЛФ в мастер-файле должна включать в себя:

описание обязанностей, гарантирующих наличие у УЛФ соответствующих полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;

краткое резюме с основной информацией о роли УЛФ;

контактную информацию об УЛФ, которая должна включать в себя фамилию, почтовый адрес, номера телефона, факса, электронную почту и рабочий адрес;

информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия УЛФ. В случае делегирования определенных задач УЛФ иному исполнителю перечень делегированных задач должен быть включен в приложения с указанием описания делегированной деятельности и лиц, которым она была делегирована;

описание квалификации и опыта УЛФ, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору.

3.4.2. Раздел мастер-файла об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения.

3.4.2.1. Необходимо представить описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Описание должно давать четкое представление о задействованных организациях, основных структурных подразделениях, занимающихся фармаконадзором, и взаимоотношениях между организациями и структурными подразделениями, имеющими отношение к выполнению деятельности по фармаконадзору. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть представлена следующая информация:

организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения УЛФ в организации;

адрес места нахождения, по которому осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением предрегистрационных и пострегистрационных исследований и управление изменениями, вносимыми в информацию по безопасности лекарственного препарата.

3.4.2.2. Раздел мастер-файла о деятельности по фармаконадзору, передаваемой на аутсорсинг.

3.4.2.2.1. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать описание деятельности и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору, переданных на аутсорсинг.

3.4.2.2.2. Информация в разделе должна содержать подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами (например, соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата, соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками, а также иные коммерческие соглашения). Необходимо указать местонахождение и описать систему имеющихся соглашений о деятельности по фармаконадзору, передаваемой на аутсорсинг. Описание системы соглашений может быть составлено в виде перечня или таблицы. При описании системы соглашений в виде таблицы приводятся сведения об участвующих сторонах, принятых обязательствах, лекарственных препаратах по которым осуществляется фармаконадзор и территориях государств-членов, на которых осуществляется фармаконадзор. При описании системы соглашений в виде перечня его структурируют по видам используемых услуг (например, представление медицинской информации, аудиторские услуги, обеспечение программ поддержки пациентов, обработка данных об исследованиях), видам коммерческих соглашений (соглашение о дистрибьюции лекарственных препаратов, соглашение о совместном маркетинге, соглашение о совместных правах на регистрационное удостоверение, и т.д.) и видам технического обеспечения деятельности по фармаконадзору (размещение компьютерных систем на серверах провайдера, архивирование и хранение данных по фармаконадзору и т.д.). Копии отдельных соглашений представляются по запросу уполномоченных органов государств-членов или в ходе проведения инспекции и аудита, их перечень приводится в приложениях.

3.4.2.2.3. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать копии подписанных соглашений о такой значимой деятельности, переданной на аутсорсинг, как:

оказание услуг по фармаконадзору (уполномоченное лицо по фармаконадзору, ввод данных по безопасности, подготовка периодического обновляемого отчета по безопасности, представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде, оценка данных по безопасности и т.д.);

делегирование деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.4.3. Раздел мастер-файла об источниках получения данных по безопасности.

3.4.3.1. Описание основных отделов, касающихся сбора индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, должно включать в себя все стороны, ответственные за сбор сообщений, получаемых по запросу, и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные на территориях государств-членов. В описание должны быть включены места нахождения медицинской информации, а также дочерние офисы организации. Эта информация может быть составлена в форме списка с указанием государства, характера деятельности и лекарственных препаратов (если данная деятельность зависит от вида лекарственного препарата). Информация о третьих сторонах (партнерах по лицензии, местным дистрибьюторским или маркетинговым соглашениям) также включается в раздел, в котором описаны соглашения.

3.4.3.2. Источники информации по безопасности также должны включать в себя список текущих исследований, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения. В списке должен быть описан (на мировом уровне) статус каждого исследования или программы, соответствующее государство, лекарственные препараты и основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования должны быть указаны по отдельности согласно действующему веществу лекарственных препаратов. Список должен содержать все исследования (программы), текущие исследования (программы), а также исследования (программы), завершенные в течение последних 2 лет.

3.4.4. Раздел мастер-файла о компьютерных системах и базах данных.

3.4.4.1. В мастер-файле системы фармаконадзора должно быть описано расположение, функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации по безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам.

3.4.4.2. В случае использования ряда компьютерных систем или баз данных должна быть описана их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Кроме того, должны быть описаны статус валидации основных аспектов функциональных возможностей компьютерной системы, а также смена контроля, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных данных, необходимые для соблюдения требований фармаконадзора, и имеющаяся документация. Что касается систем на бумажных носителях (когда электронная система используется только для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях), необходимо описать управление данными, механизмы, используемые для обеспечения целостности и доступа к данным.

3.4.5 Раздел мастер-файла о процессах.

3.4.5.1. Важным компонентом системы фармаконадзора является наличие на месте осуществления деятельности стандартных процедур в письменной форме. В подразделах 2.6, 2.9 - 2.12 настоящих Правил описан требуемый минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, руководства и т.д.), типы данных (например, тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и способ ведения записей (например, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

3.4.5.2. В мастер-файл системы фармаконадзора должно быть включено описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, которые должны включать в себя следующие аспекты:

постоянный мониторинг соотношения "польза - риск" лекарственного препарата, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах, процесс генерирования, верификации и оценки сигналов, получение выходных данных из баз данных по безопасности, обмен данными с клиническими отделами и т.д.;

система управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков. В случае если в этом процессе задействовано несколько подразделений, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;

сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление

информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций. В процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

планирование, составление и представление периодических обновляемых отчетов по безопасности;

представление потребителям, медицинским работникам и в уполномоченные органы государств-членов информации о проблемах по безопасности;

внесение изменений, касающихся безопасности, в ОХЛП и ИМП (ЛВ). Процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными.

3.4.5.3. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения должен быть способен представить подтверждение функционирования у него системы своевременного принятия надлежащих решений и действий.

3.4.5.4. Должны быть представлены данные о других направлениях деятельности, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. К таким данным, в частности, относятся данные о функциях и обязанностях УЛФ, реагировании на запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении информации, литературном поиске, контроле изменений в базах данных по безопасности, соглашениях об обмене данными по безопасности, архивировании данных по безопасности, аудите фармаконадзора, контроле системы качества и обучении. В ходе обзора можно использовать таблицу со всеми процедурными документами фармаконадзора (включающую их наименования и номера).

3.4.6. Раздел мастер-файла о применении системы фармаконадзора.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать в себя подтверждение непрерывного проведения мониторинга функционирования системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов, а также описание методов мониторинга и как минимум содержать:

описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Должны быть представлены рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями законодательства государств-членов;

описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. К таким показателям относятся информация, полученная от уполномоченных органов государств-членов, в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПООБ или другие представляемые данные;

анализ своевременности представления ПООБ в уполномоченные органы государств-членов (должны быть отражены последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);

анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с установленными конечными сроками, а также дату и описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы в уполномоченный орган;

в соответствующих случаях - анализ выполнения обязательств согласно плану управления рисками либо других обязательств или требований, имеющих отношение к фармаконадзору.

Необходимо описать и пояснить цели применения системы фармаконадзора. В соответствующих случаях необходимо приложить к мастер-файлу системы фармаконадзора список показателей деятельности по фармаконадзору.

3.4.7. Раздел мастер-файла по фармаконадзору о системе качества.

В разделе представляется описание системы управления качеством в рамках структуры организации и применения системы качества в фармаконадзоре.

3.4.7.1. Процедурные документы.

Список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору, с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур. Список должен содержать номер документа, наименование, дату вступления в силу (для стандартных операционных процедур, рабочих инструкций, руководств и т.д.) и описание доступа к документам. Должны быть указаны стандартные операционные процедуры, принадлежащие провайдерам услуг и другим третьим сторонам.

3.4.7.2. Обучение.

Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору:

организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору, включая ссылку на место хранения квалификационных документов;

список мест нахождения персонала;

краткое описание контекста обучения, включая ссылку на место хранения документов об обучении;

инструкции по критическим процессам.

Персонал должен быть соответствующим образом обучен осуществлению деятельности по фармаконадзору. Это касается не только персонала в подразделениях фармаконадзора, но и лиц, которые могут получать сообщения по безопасности.

3.4.7.3. Аудит.

Информация об аудите системы обеспечения качества в системе фармаконадзора должна быть включена в мастер-файл системы фармаконадзора. В приложение необходимо включить описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора и механизмов репортирования, а также список запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора. Этот список должен содержать даты, область проведения и состояние завершения аудитов провайдерами услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что в перечне проведенных аудитов должны быть указаны результаты, которые были оценены как существенные или критические, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных действий с конечными сроками исполнения. Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документы с планом корректирующих и предупредительных мер.

Комментарии, корректирующие и предупредительные меры, а также информация о нахождении отчета о проведении аудита должны быть включены в мастер-файл системы фармаконадзора до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и (или) предупредительные действия, то есть комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы результаты осуществления корректирующих действий и (или) представлено подтверждение (в том числе независимой стороны) значительного улучшения системы.

В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции, мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

3.4.8. Приложение к мастер-файлу.

Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора должно содержать следующие документы:

перечень лекарственных препаратов, которые зарегистрированы держателем регистрационного удостоверения в государствах-членах и в третьих государствах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая наименования лекарственных препаратов, международные непатентованные наименования действующих веществ и наименование государства, в котором действует регистрационное удостоверение, номера регистрационных удостоверений.

Перечень должен быть структурирован согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях должен содержать указание на существование специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (например, введение мер минимизации рисков, описанных в плане управления рисками).

В случае совместных систем фармаконадзора должен быть включен перечень лекарственных препаратов и держателей регистрационных удостоверений, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в мастер-файле системы фармаконадзора, таким образом,

чтобы в наличии был полный перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора;

перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие лекарственные препараты и территории;

перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору;

список всех завершенных за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов;

перечень показателей деятельности по фармаконадзору (когда это применимо);

перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других мастер-файлов системы фармаконадзора (когда это применимо).

3.5. Контроль изменений, версии и архивирование

3.5.1. Уполномоченные органы государств-членов могут запросить информацию о важных изменениях в системе фармаконадзора, которые могут включать в себя в том числе следующие изменения:

а) изменения в базе (базах) данных по безопасности системы фармаконадзора, которые могут включать в себя изменения в самой базе данных или во взаимосвязанных базах данных, изменения в статусе валидации базы данных, а также изменения в информации о передаваемых или переносимых данных;

б) изменения в оказании значимых услуг по фармаконадзору, особенно если речь идет о важных контрактных договоренностях по представлению данных по безопасности;

в) такие организационные изменения, как поглощение одной компании другой, слияние, изменение места осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование (передача) управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

3.5.2. Поскольку мастер-файл системы фармаконадзора включает в себя перечни лекарственных препаратов и видов деятельности, которые могут периодически меняться, держатели регистрационных удостоверений должны применять системы контроля изменений и разработать надежные способы постоянной осведомленности о соответствующих изменениях с целью надлежащего пересмотра мастер-файла системы фармаконадзора. Помимо этого, изменения, вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, должны регистрироваться таким образом, чтобы в наличии постоянно была история изменений (с указанием даты и контекста изменений). Такую постоянно обновляемую информацию, как перечни лекарственных препаратов, стандартные операционные процедуры или данные по соответствию требованиям, можно регистрировать через историю изменений, которые могут включать в себя данные контролируемых систем (например, электронные системы управления данными или правовые базы данных). Таким образом, можно управлять замененными версиями документов за пределами текстового наполнения мастер-файла системы фармаконадзора при условии учета истории изменений и их представления уполномоченным органам государств-членов по запросу. Существенные или важные описательные изменения текстового наполнения мастер-файла могут потребовать создания новой версии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.5.3. Держатели регистрационных удостоверений должны обосновать выбранный метод и разработать процедуры контроля документации с целью надлежащего управления процессом поддержания мастер-файла системы фармаконадзора. Основной принцип заключается в том, что, представляя собой основание для аудитов и инспекций, мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание системы фармаконадзора в текущий момент времени, но оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах может потребовать дополнительного ознакомления с системой.

3.5.4. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора также необходимо учитывать совместные системы фармаконадзора и делегированную деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений о вносимых изменениях уполномоченных органов государств-членов, УЛФ и третьих сторон.

3.5.5. Мастер-файл системы фармаконадзора должен быть составлен в читаемой и доступной форме. Необходимо представить описание процедуры архивирования на электронных

и (или) печатных носителях мастер-файла системы фармаконадзора.

3.6. Представление мастер-файла системы фармаконадзора

УЛФ должно иметь постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора. Уполномоченным органам государств-членов должен быть обеспечен постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора по запросу. Информация в мастер-файле системы фармаконадзора должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации мастер-файла и при необходимости выполнение пересмотра с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса, изменений в нормах регулирования. Держателем регистрационных удостоверений должен быть обеспечен доступ уполномоченных органов государств-членов к мастер-файлу системы фармаконадзора в течение 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса.

3.6.1. Формат и структура

Мастер-файл системы фармаконадзора может быть в электронной форме при условии сохранения возможности представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченных органов государств-членов. В любом формате мастер-файл системы фармаконадзора должен быть в читаемой, полной и доступной форме, обеспечивающей возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. Может потребоваться ограничение доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения обязанностей по управлению мастер-файлом системы фармаконадзора (в контексте контроля изменений и архивирования).

3.7. Обязанности участников системы фармаконадзора

3.7.1. Держатели регистрационных удостоверений.

3.7.1.1. Держатели регистрационных удостоверений должны разработать и внедрить систему фармаконадзора с целью контроля и наблюдения за одним или более лекарственным препаратом. Они также отвечают за создание и поддержание мастер-файла системы фармаконадзора, в котором осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегистрированных лекарственных препаратов. Держателю регистрационного удостоверения необходимо назначить одно УЛФ, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

3.7.1.2. При подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата заявитель должен иметь в своем распоряжении описание системы фармаконадзора, которая будет функционировать на территории Союза или территории отдельных государств-членов. В ходе оценки заявления на регистрацию от заявителя может потребоваться представление с целью ознакомления копии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.1.3. Держатель регистрационного удостоверения отвечает за создание мастер-файла системы фармаконадзора в государствах-членах и регистрацию местонахождения мастер-файла в уполномоченных органах государств-членов при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата. В мастер-файле системы фармаконадзора необходимо описать действующую в текущий момент времени систему фармаконадзора. Можно включить информацию о компонентах системы, которые будут внедряться в будущем и которые должны быть указаны как запланированные, а не внедренные или действующие.

3.7.1.4. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов может быть передана третьей стороне, но держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за соблюдение требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза. Поддержание мастер-файла системы

фармаконадзора в действующем и доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции) можно делегировать, но держатель регистрационного удостоверения на постоянной основе несет ответственность за обеспечение выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

3.7.1.5. В случае смены УЛФ или соответствующей контактной информации, а также местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора держатель регистрационного удостоверения представляет в уполномоченные органы государств-членов заявление о внесении соответствующих изменений. Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за обновление информации об УЛФ и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.2. Уполномоченные органы государств-членов.

3.7.2.1. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за контроль систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. Полный мастер-файл системы фармаконадзора может быть запрошен в любое время (например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора, или профилю безопасности лекарственного препарата, или при подготовке к инспекции). Информацию об изменениях в краткой информации по системе фармаконадзора или в содержании мастер-файла системы фармаконадзора также используют в ходе планирования и проведения инспекции.

3.7.2.2. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о системах фармаконадзора, в том числе в целях передачи данных в национальные программы инспекций, разработанные на основе анализа рисков. Инспекторы уполномоченных органов государств-членов сообщают о несоблюдении обязательных требований, включая требования по мастер-файлу системы фармаконадзора и системе фармаконадзора.

3.8. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора

3.8.1. Мастер-файл системы фармаконадзора поддерживают в действующем и доступном состоянии для уполномоченного лица по фармаконадзору. Он также должен быть постоянно доступен для инспекции независимо от того, было ли сделано заранее соответствующее уведомление или нет.

3.8.2. Держатель регистрационных удостоверений поддерживает и представляет по запросу уполномоченного органа государства-члена копию мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения представляет копию мастер-файла в течение 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса. Мастер-файл системы фармаконадзора представляют в читаемом виде в электронном формате или на бумажном носителе.

3.8.3. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используют более одного держателя регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), соответствующий мастер-файл системы фармаконадзора должен быть доступен для каждого из них таким образом, чтобы каждый из держателей регистрационных удостоверений имел возможность представить мастер-файл в уполномоченный орган государства-члена в течение 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса.

3.8.4. Мастер-файл системы фармаконадзора, как правило, не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение регистрации лекарственного препарата (т.е. до регистрации лекарственного препарата), но может быть запрошен в особых случаях, в частности в случае внедрения новой системы фармаконадзора или при выявлении проблем по безопасности лекарственного препарата либо вопросов по соответствию требованиям законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по фармаконадзору.

---

4. Инспектирование системы фармаконадзора

4.1. Введение

4.1.1. В целях подтверждения выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств-членов обязаны проводить инспекции по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений или иных организаций, привлеченных держателями регистрационных удостоверений для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору должны проводиться инспекторами, назначаемыми органами государств-членов, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения обязан по требованию уполномоченного органа государства-члена представлять мастер-файл системы фармаконадзора, который будет использоваться для информирования о проведении инспекций.

4.1.2. Целями инспекций по фармаконадзору являются:

а) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования, необходимых для выполнения обязательств по фармаконадзору;

б) выявление, оценка и регистрация несоответствий, которые могут представлять опасность для здоровья населения, и информирование об этом инспектируемой стороны;

в) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий (при необходимости).

4.1.3. Уполномоченный орган государства-члена вправе проводить инспекции по фармаконадзору перед регистрацией лекарственных препаратов для проверки соответствия действующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям законодательства государства-члена и настоящих Правил. Уполномоченные органы государств-членов осуществляют взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены.

4.1.4. Программы инспекций по фармаконадзору включают в себя плановые инспекции в соответствии с основанным на рисках подходе, а также внеплановые инспекции, осуществляемые с целью оценки предполагаемых несоответствий или потенциальных рисков, которые могут оказать влияние на выполнение функций по фармаконадзору определенного лекарственного препарата.

4.1.5. Результаты инспекции должны быть предоставлены инспектируемому субъекту, который получает возможность высказать свои комментарии в случае выявления несоответствия требованиям законодательства государства-члена и настоящих Правил. Держатель регистрационного удостоверения обязан своевременно устранить выявленное несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупредительных мероприятий.

4.1.6. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору уполномоченный орган государства-члена обязан информировать уполномоченные органы других государств-членов о выявленном нарушении. В случае необходимости уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие меры воздействия. Информация о проведении и результатах инспекций в рамках фармаконадзора, а также о последующем контроле и оценке последствий размещается государствами-членами на официальных сайтах соответствующих уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет".

4.2. Структуры и процессы

4.2.1. Типы инспекций.

4.2.1.1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам.

4.2.1.1.1. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ

имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, а также определения их соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным законодательством государств-членов и настоящими Правилами. В ходе выполнения данного анализа могут использоваться конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

4.2.1.1.2. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношении определенного лекарственного препарата, включают в том числе оценку и анализ мероприятий и документации, связанной с указанным лекарственным препаратом. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного препарата, также могут подлежать оценке в рамках инспекции по фармаконадзору, связанной с лекарственным препаратом.

4.2.1.2. Плановые и внеплановые инспекции системы фармаконадзора.

4.2.1.2.1. Плановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в соответствии с предварительно составленной программой инспекций. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования системы фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но можно выбрать один или несколько определенных лекарственных препаратов в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза. В программу стандартной инспекции можно, например, включить оценку состояния системы по конкретным проблемам, выявленным экспертами.

4.2.1.2.2. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы), при этом инспекция рассматривается как наиболее оптимальный способ изучения и оценки выявленной проблемы. Внеплановые инспекции направлены на оценку конкретных процессов фармаконадзора или включают в себя изучение выявленной проблемы (вопросов) и ее влияния на определенный лекарственный препарат.

В определенных случаях в зависимости от выявленной инициирующей проблемы могут выполняться инспекции с полной оценкой системы фармаконадзора. Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или нескольких из следующих инициирующих факторов.

4.2.1.2.2.1. Факторы в части соотношения "польза - риск" лекарственного препарата:

изменение соотношения "польза - риск", если представляется необходимым дальнейшая оценка системы путем проведения инспекции;

задержка в выполнении, либо ненадлежащее выполнение процедуры выявления риска или информирования об изменении соотношения "польза - риск", либо невыполнение данной процедуры;

представление информации по проблемам фармаконадзора в средства массовой информации без предварительного или одновременного уведомления уполномоченных органов государств-членов;

несоблюдение требований законодательства государства-члена, международных договоров и актов, составляющих право Союза, или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленное в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору уполномоченными органами государств-членов;

приостановление обращения или изъятие с рынка лекарственного препарата без предварительного уведомления уполномоченных органов государств-членов.

4.2.1.2.2.2. Факторы в части обязательств по представлению информации (срочных и периодических):

задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требованиями законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

низкое качество (в том числе неточность, непрослеживаемость, отсутствие целостности) либо неполнота представляемой информации;

несоответствие между представляемой информацией и другими источниками информации.

4.2.1.2.2.3. Факторы в части запросов уполномоченных органов государств-членов:

отказ от представления запрашиваемой информации в сроки, указанные уполномоченными органами государств-членов;

низкое качество представляемых данных или их ненадлежащее представление по запросам от уполномоченных органов государств-членов о представлении информации.

4.2.1.2.2.4. Факторы в части выполнения установленных обязательств:

обеспокоенность (обоснованное мнение относительно отсутствия в распоряжении держателя регистрационного удостоверения организационной структуры, ресурсной базы или системы обеспечения качества системы фармаконадзора) по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках плана по управлению рисками;

задержка или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности продукции, выявленные во время процедуры экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата;

низкое качество отчетов, представленных в ответ на запрос о выполнении установленных обязательств.

4.2.1.2.2.5. Факторы в части инспекции:

задержка во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупредительных действий;

получение при выполнении других инспекций на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик информации о несоблюдении требований законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата;

проверка информации, полученной от других уполномоченных органов государств-членов, которые могли выявить несоответствия системы фармаконадзора.

4.2.1.2.2.6. Иные факторы:

проблемы, выявленные при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;

иная информация или поступающие жалобы (претензии), указывающие на отсутствие у держателя регистрационного удостоверения системы фармаконадзора или системы обеспечения ее качества.

4.2.1.3. Дорегистрационные инспекции.

4.2.1.3.1. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи заявителю регистрационного удостоверения. Целью таких инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора в соответствии с представленным заявителем описанием системы. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора не являются обязательными, но могут потребоваться при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении дорегистрационной инспекции должны быть определены заранее и не должны являться причиной необоснованных инспектирований, которые могут задержать выдачу регистрационных удостоверений. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций следует учитывать следующие факторы:

заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территориях государств-членов или находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;

получена информация (например, история предшествующих инспекций либо уведомление (информация) других уполномоченных органов государств-членов о несоответствии) о том, что держатель регистрационного удостоверения имеет нарекания по выполнению требований к системе фармаконадзора. Если у держателя регистрационного удостоверения имеется история серьезных и (или) постоянных несоответствий системы фармаконадзора действующим требованиям, то дорегистрационная инспекция системы фармаконадзора может быть одним из механизмов подтверждения того, что система была соответствующим образом исправлена или усовершенствована;

при наличии проблем, касающихся безопасности определенных лекарственных препаратов, может быть признано необходимым оценить возможности со стороны держателя регистрационных удостоверений:

реализации мероприятия по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным

препаратом;

надлежащего выполнения особых требований по обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов, которые могут быть установлены;

надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного препарата, вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает в себя оценку рисков с комплексной оценкой вопросов, касающихся определенных лекарственных препаратов и системы.

4.2.1.3.2. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора возникает обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требования к системе фармаконадзора, установленные законодательством государства-члена и настоящими Правилами, уполномоченный орган государства-члена может принять следующие меры:

а) отказ в регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации) или иных процедурах, связанных с регистрацией;

б) выполнение повторной инспекции до выдачи регистрационного удостоверения с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;

в) выдача регистрационного удостоверения с рекомендацией проведения инспекции системы фармаконадзора на раннем пострегистрационном этапе.

4.2.1.4. Пострегистрационные инспекции.

Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по фармаконадзору. Пострегистрационные инспекции могут быть любого типа в соответствии с пунктами 4.2.1.1 и 4.2.1.2 настоящих Правил.

4.2.1.5. Объявленные и внезапные инспекции.

Большинство инспекций системы фармаконадзора будут объявленными, что предполагает уведомление инспектируемой стороны о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либо уведомление инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (например, если предварительное объявление может поставить под угрозу цели инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным с угрозой безопасности).

4.2.1.6. Повторные инспекции.

Повторные инспекции могут проводиться на регулярной основе в рамках программы плановых инспекций системы фармаконадзора. Необходимо оценить факторы риска с целью определения приоритетов повторных инспекций. Повторная инспекция на раннем этапе может проводиться в случае, если выявлено значительное число несоответствий и требуется подтверждение надлежащего выполнения действий и мероприятий, направленных на устранение замечаний, и оценки постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора, в том числе оценки изменений в системе фармаконадзора. Повторная инспекция на раннем этапе также целесообразна вскоре после проведения предыдущей инспекции в случае наличия информации о невыполнении инспектируемой стороной надлежащих корректирующих и предупредительных мероприятий по предписанию более ранней инспекции.

4.2.1.7. Дистанционные инспекции.

Дистанционные инспекции системы фармаконадзора проводятся инспекторами без выезда к держателю регистрационного удостоверения либо организации, которой делегировано выполнение функций по фармаконадзору. Указанные инспекции могут проводиться с использованием таких средств связи, как информационно-телекоммуникационная сеть "Интернет" или телефонная связь. Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей при проведении инспекции на месте в случае исключительных обстоятельств. Решение о проведении дистанционной инспекции по усмотрению инспекторов подлежит согласованию с уполномоченным органом государства-члена, выдающим

поручение на проведение инспекции. Логистические аспекты дистанционной инспекции следует согласовывать с держателем регистрационного удостоверения. В случае если в ходе проведения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки системы фармаконадзора непосредственно на месте, принимается решение о проведении инспекции с выездом на место инспектирования.

4.2.2. Планирование инспекций.

4.2.2.1. Планирование инспекций систем фармаконадзора должно основываться на системном подходе, ориентированном на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельности по контролю и обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекций, основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования.

4.2.2.2. Программы инспекций систем фармаконадзора составляются уполномоченными органами государств-членов с учетом следующих факторов:

а) факторы, связанные с инспекцией:

история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или других типов инспекций (в соответствии с надлежащими фармацевтическими практиками);

дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдущей инспекции;

б) факторы, связанные с лекарственными препаратами:

регистрация лекарственного препарата, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или мероприятия, направленные на минимизацию рисков;

регистрация лекарственного препарата, для которого назначено проведение пострегистрационных исследований по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;

регистрация и поставка лекарственного препарата с большим объемом продаж, т.е. с потенциально значимым воздействием на большую популяцию пациентов;

регистрация лекарственного препарата, не имеющего альтернативы на рынке государства-члена;

в) факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:

держатель регистрационного удостоверения, который никогда не подвергался инспекции системы фармаконадзора;

держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении значительное число лекарственных препаратов на рынках государств-членов;

держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной регистрации на территориях государств-членов;

негативная информация в отношении выполнения обязательных требований и (или) в связи с возникновением проблем по безопасности лекарственных препаратов, полученная со стороны уполномоченных органов государств-членов и иных государств, осуществляющих фармаконадзор, а также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов (т.е. соответствующих надлежащих фармацевтических практиках);

такие изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, как слияния и поглощения;

г) факторы, связанные с системой фармаконадзора:

держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций УЛФ в Союзе, представления отчетов по безопасности и т.д.) и (или) несколько организаций, привлеченных для осуществления мероприятий по фармаконадзору;

замена УЛФ с момента последней инспекции;

изменения в базе (базах) данных по безопасности лекарственных препаратов, которые могут включать в себя изменение самой базы данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных, а также информации о переданных или перенесенных данных;

изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения функций по фармаконадзору;

делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

4.2.2.3. Уполномоченные органы государств-членов вправе запрашивать требуемую

информацию у держателей регистрационных удостоверений в целях планирования инспекций на основании подхода по оценке рисков, в случае если на момент планирования она не является доступной.

4.2.3. Инспектируемые объекты.

Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, может подвергаться инспекции на подтверждение способности надлежащего выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств и соблюдения обязательных требований по фармаконадзору. Объекты для инспектирования могут быть расположены на территориях государств-членов либо за их пределами. Инспекции объектов за пределами Союза могут проводиться, если главный центр фармаконадзора, базы данных и (или) выполняемая деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Союза. Тип и количество инспектируемых объектов должны выбираться соответствующим образом, чтобы гарантировать достижение ключевых целей инспекции.

4.2.4. Объем инспекции.

Объем инспекции зависит от целей инспекции, охвата предыдущими инспекциями уполномоченными органами государств-членов, а также от типа инспекции. При планировании объема инспекции необходимо учитывать:

а) информацию, представленную в мастер-файле системы фармаконадзора;

б) информацию о функционировании системы фармаконадзора, например, данные о соответствии системы, имеющиеся у уполномоченного органа государства-члена;

в) конкретные факторы инициирования инспекции в соответствии с пунктом 4.2.1.2 настоящих Правил.

4.2.4.1. Стандартные инспекции фармаконадзора.

В процессе проведения стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение требований законодательства государства-члена и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по фармаконадзору. Если это применимо, инспектирование должно включать оценку следующих элементов системы:

а) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный препарат (далее - ИСНР):

сбор, получение и обмен сообщениями, полученными из всех источников, от объектов и организаций в рамках системы фармаконадзора, в том числе от тех организаций, которые на контрактной основе выполняют обязательства по фармаконадзору для держателя регистрационного удостоверения, а также от иных подразделений организации, не относящихся к системе фармаконадзора;

оценка сообщений, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших сообщения, используемая терминология, оценка серьезности, ожидаемости и причинно-следственной связи;

регистрация результатов последующего наблюдения и исходов (например, исход в случаях воздействия лекарственного препарата на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со стороны пациентов);

выполнение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, по представлению различных типов ИСНР в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

ведение документации и архивирование ИСНР;

б) периодические обновляемые отчеты по безопасности (если применимо):

полнота и достоверность включенных данных, обоснованность решений, относящихся к данным, которые не включены;

решение вопросов по изменению профиля безопасности, представление соответствующих анализов и мер;

оформление ПООБ в соответствии с установленными требованиями;

своевременность представления;

в) непрерывная оценка профиля безопасности:

использование всех источников информации для обнаружения сигнала;

правильное применение методологии анализа информации;

соответствие процедур расследования и последующих действий (например, внедрение рекомендаций после анализа данных);

реализация плана управления рисками или других обязательств;

своевременное выявление и представление полных и точных данных уполномоченным органам государств-членов, в частности в ответ на конкретные запросы данных;

включение утвержденных изменений в сообщения, касающиеся безопасности, и информацию о лекарственном препарате;

г) интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования:

представление сообщений о подозреваемых серьезных неожиданных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями законодательства государств-членов;

получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенционных и неинтервенционных клинических исследований;

представление результатов исследования и соответствующей информации по безопасности лекарственных препаратов в форме отчетов согласно требованиям законодательства государств-членов;

соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня информации в брошюрах исследователя или информации по безопасности для пациента;

включение данных исследования в текущую оценку профиля безопасности лекарственного препарата;

д) процедуры системы фармаконадзора:

роли и обязанности УЛФ, например, доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, показателям эффективности и индикаторам системы, отчетам по аудитам и инспекциям, а также их способность принимать меры по улучшению соответствия;

роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзора;

точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармаконадзора;

качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;

охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполнение процессов контроля качества и обеспечения качества;

пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;

соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие обязанности и мероприятия по выполнению фармаконадзора, а также надлежащее их выполнение.

Инспекция может включать в себя оценку соответствия осуществляемых мер минимизации рисков установленным требованиям.

4.2.4.2. Внеплановые инспекции.

Объем внеплановой инспекции зависит от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы могут войти указанные в пункте 4.2.4.1 настоящих Правил, а также следующие аспекты:

а) вовлечение и информированность УЛФ по вопросам, связанным с конкретным лекарственным препаратом;

б) углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и реализации мер, связанных с конкретным фактором инициирования инспекции и (или) лекарственным препаратом.

4.2.4.3. Повторные инспекции.

4.2.4.3.1. Определяя объемы работ по проведению повторной инспекции, нужно учитывать следующие аспекты:

а) анализ состояния системы и (или) плана корректирующих и предупредительных мероприятий, разработанного по результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

б) анализ значительных изменений, которые внесены в систему фармаконадзора со времени последней инспекции фармаконадзора (например, изменение базы данных фармаконадзора, слияние или поглощение компании, значительные изменения в договорных видах деятельности, замена УЛФ);

в) анализ процессов и (или) вопросов в отношении конкретного лекарственного препарата, выявленных в результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения, или не включенных в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

4.2.4.3.2. Объем повторной инспекции определяется результатами предшествующих инспекций и может быть расширен с учетом ряда факторов (например, времени от даты проведения предшествующей инспекции, объема предшествующей инспекции, если это применимо).

4.2.5. Процесс инспекции.

4.2.5.1. Инспекции фармаконадзора необходимо планировать, координировать, проводить, представлять отчеты о них, контролировать выполнение замечаний и документировать в соответствии с процедурами инспекций, выполняемых на территориях государств-членов. Совершенствованию и гармонизации проведения инспекций будут способствовать согласованные процессы и процедуры, совместные проверки, обмен опытом и обучение инспекторатов уполномоченных органов государств-членов.

4.2.5.2. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора должны включать в себя следующие процессы:

а) обмен информацией;

б) планирование инспекций;

в) дорегистрационные инспекции;

г) координация инспекций систем фармаконадзора в государствах-членах;

д) координация инспекций, проводимых в государствах, не являющихся членами Союза (в том числе инспекций подрядчиков);

е) подготовка инспекций систем фармаконадзора;

ж) проведение инспекций систем фармаконадзора;

з) отчетность по инспекциям систем фармаконадзора и последующий контроль;

и) информирование и приоритетность инспекций фармаконадзора и полученных результатов;

к) ведение учета и архивирования документов, полученных в результате инспекций систем фармаконадзора;

л) внезапные инспекции;

м) санкции и регуляторные или принудительные меры в случае серьезного несоблюдения требований законодательства государств-членов и настоящих Правил;

н) рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и обмену опытом работы.

4.2.5.3. При необходимости возможна разработка новых процедур.

4.2.6. Контроль выполнения замечаний инспекции.

В случае выявления в ходе выполнения инспекции несоблюдения обязательств по фармаконадзору требуется установление последующего контроля до полного выполнения плана корректирующих и предупредительных действий. Следует учитывать следующие методы контроля:

а) анализ плана корректирующих и предупредительных действий держателя регистрационных удостоверений;

б) анализ периодических обновляемых отчетов о ходе работ (в случае необходимости);

в) повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупредительных действий;

г) запрос о представлении ранее не представленных данных, изменений (например, в информацию о лекарственном препарате), анализа влияния (например, результат анализа ранее не включенных в анализ данных при выполнении процедуры выявления сигнала);

д) запрос о выполнении надлежащего информирования, включая внесение изменений в информацию, представляемую в рамках маркетинговой деятельности, и (или) рекламную

информацию;

е) запрос о встрече с держателем регистрационного удостоверения с целью обсуждения выявленных недостатков (несоответствий) и их влияния на план мероприятий;

ж) передача результатов инспекции другим уполномоченным органам государств-членов;

з) другие действия, связанные с лекарственным препаратом, в зависимости от влияния недостатков (несоответствий) и результатов последующих действий (сюда могут входить отзывы или действия, связанные с выдачей регистрационных удостоверений или разрешений на проведение клинических испытаний).

4.2.7. Действия и санкции уполномоченных органов государств-членов.

4.2.7.1. Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают контроль выполнения держателями регистрационных удостоверений обязанностей по фармаконадзору в соответствии с законодательством государств-членов и настоящими Правилами. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по фармаконадзору действия, которые нужно предпринять, должны определяться по каждому конкретному случаю отдельно. Какие действия предпринять, должно зависеть от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдений) на здоровье населения, но любой случай несоответствий (несоблюдений) может учитываться при применении принудительных мер. При необходимости уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие меры воздействия.

4.2.7.2. В соответствии с настоящими Правилами и при необходимости с правилами, установленными законодательством государств-членов, в случае несоблюдения обязательств по фармаконадзору возможны следующие варианты регулирования:

а) обучение и содействие: уполномоченные органы государств-членов вправе общаться с представителями держателей регистрационных удостоверений (например, на собрании), чтобы обобщить выявленные несоответствия, разъяснить установленные требования и ожидания уполномоченного органа государства-члена, а также рассмотреть корректирующие и предупредительные действия, предлагаемые держателем регистрационных удостоверений;

б) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов в рамках договоренностей по обеспечению конфиденциальности;

в) инспектирование держателей регистрационных удостоверений, которые не соблюдают обязательства или не выполняют требования, может проводиться с целью определения степени несоблюдения (невыполнения) законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, и в последующем с целью подтверждения их соблюдения (выполнения);

г) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении (невыполнении) или уведомление о нарушении, выдаваемые уполномоченным органом государства-члена с указанием нормативного правового акта, который был нарушен, с целью напоминания держателям регистрационных удостоверений об их обязательствах по фармаконадзору или мерах, которые они должны принять, а также о сроках, установленных для устранения несоответствий или нарушений;

д) рассмотрение уполномоченными органами государств-членов вопроса об опубликовании списка держателей регистрационных удостоверений, которые серьезно или постоянно нарушают требования законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

е) действия в отношении регистрационного удостоверения или заявления на регистрацию лекарственного препарата, например:

экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата;

приостановка или аннулирование регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

приостановка рассмотрения новых заявлений на получение удостоверений о государственной регистрации до реализации корректирующих и предупредительных действий;

назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

ж) отзыв лекарственного препарата с рынка (например, в случае если в информацию о

лекарственном препарате не включены важные предупреждения по безопасности);

з) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

и) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований в случае выявления изменений профиля безопасности конкретного лекарственного препарата;

к) административные штрафы в соответствии с законодательством государств-членов.

4.2.8. Квалификация и обучение инспекторов.

Инспекторы, которые участвуют в проведении инспекций систем фармаконадзора, должны быть специалистами уполномоченных органов государств-членов или лицами, назначенными в соответствии с требованиями законодательства государства-члена, а также должны соблюдать положения руководства по качеству инспектората уполномоченного органа государства-члена. Рекомендуется, чтобы назначение инспекторов основывалось на их опыте и минимальных требованиях, определенных уполномоченным органом государства-члена. Инспекторы должны пройти обучение в том объеме, который необходим для обеспечения их компетентности в тех областях, которые необходимы для подготовки и проведения инспекций, а также подготовки отчета о проведенных инспекциях. Они должны также пройти обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образом, чтобы быть способными оценить различные аспекты системы фармаконадзора в случае отсутствия соответствующего опыта.

4.2.9. Управление качеством процесса инспекции фармаконадзора.

Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется уполномоченными органами государства-члена, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного органа государства-члена, и подлежит аудиту.

4.3. Сотрудничество в рамках Союза

4.3.1. Коллективное использование информации.

Уполномоченные органы государств-членов обязаны сотрудничать, чтобы облегчить обмен информацией по инспекциям системы фармаконадзора, в частности:

а) информацией об инспекциях, которые запланированы и проведены, с целью устранения ненужных повторов и дублирования работ в Союзе, а также для оптимизации использования инспекционных ресурсов;

б) информацией об объеме инспекции с тем, чтобы планировать будущие инспекции;

в) информацией о результатах инспекции, в частности в том случае, когда результатом является выявление факта невыполнения держателем регистрационных удостоверений требований законодательства государств-членов и настоящих Правил. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о критических и существенных выявленных недостатках, а также кратким изложением корректирующих и предупредительных действий и их дальнейшим контролем.

4.4. Роль держателей регистрационных удостоверений

Держатели регистрационных удостоверений, имеющие зарегистрированные на территориях государств-членов лекарственные препараты, подлежат инспекциям системы фармаконадзора. Держатели регистрационных удостоверений обязаны:

а) всегда быть готовыми к инспекции, поскольку инспекции могут быть внезапными;

б) вести и представлять по требованию инспекторов не позднее 7 рабочих дней после получения соответствующего запроса мастер-файл системы фармаконадзора;

в) гарантировать получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, выбранных для инспекции, к которым могут относиться организации, выполняющие функции по фармаконадзору по соглашению с держателем регистрационных удостоверений;

г) представить инспекторам любую информацию и (или) документацию, которая необходима для подготовки к инспекции, в установленные сроки или во время проведения инспекции;

д) гарантировать, что соответствующий персонал, участвующий в деятельности по

фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, будет присутствовать во время инспекции и давать разъяснения по возникающим вопросам;

е) гарантировать надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупредительных мероприятий для устранения выявленных во время инспекции недостатков (несоответствий) с установлением приоритетов по критическим и существенным недостаткам (несоответствиям).

4.5. Инспекционные сборы

Сборы за проведение инспекций взимаются в соответствии с законодательством государств-членов.

5. Аудит системы фармаконадзора

5.1. Структуры и процессы

5.1.1. Аудит системы фармаконадзора и его цели.

5.1.1.1. Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора путем анализа и оценки объективных фактов, включая систему качества системы фармаконадзора.

5.1.1.2. Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами. Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддается проверке. Критерии аудита отражают стандарты выполнения и контроля деятельности, по отношению к которым выполняется оценка проверяемой стороны и ее деятельности. Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе к системе качества выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства государств-членов и настоящих Правил.

5.1.2. Основанный на риске подход к аудитам системы фармаконадзора.

Основанным на риске подходом является такой подход, при котором используются методы определения области риска. Под риском понимается вероятность наступления события, которое окажет влияние на достижение поставленных целей, с учетом серьезности его последствий и (или) вероятности не обнаружения другими методами. Основанный на риске подход к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, в том числе для системы качества системы фармаконадзора. Первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;

планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

5.1.2.1. Планирование аудита на стратегическом уровне.

5.1.2.1.1. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, проведение которых запланировано на срок более 1 года (как правило, на срок 2 - 5 лет). Стратегия аудита включает в себя перечень аудиторских

проверок, выполнение которых может быть достаточным. Стратегия аудита используется для определения области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, а также методов и допущений (включая, например, оценку риска), на которых основана программа аудита.

5.1.2.1.2. Стратегия аудита должна охватывать организацию управления процессом, управление рисками и средства внутреннего контроля всех составляющих системы фармаконадзора, включая следующие:

а) все процессы и задачи системы фармаконадзора;

б) система качества деятельности в системе фармаконадзора;

в) взаимодействие и связующие звенья с другими подразделениями (при необходимости);

г) мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (например, региональным центрам, представляющим информацию, филиалам держателя регистрационного удостоверения, таким третьим лицам, как подрядные организации и другие держатели регистрационных удостоверений).

5.1.2.1.3. Факторы риска, которые следует учитывать при выполнении процедуры оценки риска, включают в себя в том числе следующие факторы:

а) изменения в законодательстве государств-членов по фармаконадзору или настоящих Правилах;

б) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

в) изменение ключевых управленческих функций;

г) риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (например, ввиду значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, увеличения объемов работ);

д) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (например, введение новой базы данных по деятельности по фармаконадзору или значительное обновление существующей базы данных, изменения процессов и видов деятельности с учетом новых требований законодательства государств-членов);

е) первый лекарственный препарат на рынке (для держателей регистрационных удостоверений);

ж) лекарственный препарат на рынке с введенными мерами минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (например, назначение дополнительного мониторинга);

з) степень критичности процесса, в частности:

для уполномоченных органов государств-членов - насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора государств-членов и общей цели системы здравоохранения;

для держателей регистрационных удостоверений - насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита какого-либо филиала или третьего лица держатель регистрационного удостоверения должен учитывать характер и критичность мероприятий по фармаконадзору, которые проводятся в настоящее время филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного удостоверения, помимо учета других факторов, включенных в настоящей перечень;

и) результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области или процесса, результаты предыдущего аудита);

к) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деятельности или процессов;

л) другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности или процессе (например, если происходит изменение такой вспомогательной функции, как информационно-технологическая поддержка).

5.1.2.2. Планирование аудита на тактическом уровне.

5.1.2.2.1. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на 1 год. Подготовка программы аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией аудита.

Программа аудита должна быть одобрена высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

5.1.2.2.2. Программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и должна быть ориентирована на оценку следующих аспектов:

а) система качества системы фармаконадзора;

б) критические процессы в системе фармаконадзора;

в) ключевые системы контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

г) области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер минимизации риска.

5.1.2.2.3. Основанная на риске программа аудита должна также учитывать результаты предыдущих аудитов в части недостаточного охвата областей деятельности, направлений высокого риска, а также непосредственного указания руководства и (или) лиц, которые несут ответственность за систему фармаконадзора.

5.1.2.2.4. Документация программы аудита должна включать в себя краткое описание плана каждого аудита, который будет проведен, в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, которые являются частью программы аудитов, должны основываться на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке риска аудиты системы фармаконадзора должны выполняться регулярно в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза. Внесение обоснованных изменений в программу аудита должно быть надлежащим образом документировано.

5.1.2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне.

5.1.2.3.1. Планирование и сбор данных на местах.

Организация должна внедрить процедуры, принятые в виде документов в письменной форме, с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, должны быть установлены в соответствующих процедурах, связанных с проведением аудита. Организация должна обеспечить проведение аудитов в соответствии с этими процедурами согласно настоящему разделу.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках в соответствии с пунктом 5.1.2.2 настоящих Правил. При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, сопряженные с рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирования. Метод выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

5.1.2.3.2. Отчетность.

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита должен включать в себя механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, получения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам, ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, и рекомендациями по аудиту системы фармаконадзора. Результаты аудита должны представляться в соответствии с относительным уровнем риска и классифицироваться с целью указания их критичности по отношению к рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации должна быть определена в описании системы качества фармаконадзора и должна учитывать следующие пороговые значения, которые следует использовать в дальнейшей отчетности:

критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который негативно влияет на всю систему фармаконадзора и (или) права, безопасность и благополучие пациентов, и (или) представляет собой потенциальную угрозу здоровью населения и (или) серьезное нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза;

существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный

недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и (или) потенциально может сказаться на правах, безопасности и благополучии пациентов, и (или) может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и (или) представляет собой нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, которое, однако, не считается серьезным;

несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, которые, как ожидается, не могут отрицательно сказаться на всей системе фармаконадзора или процессе, и (или) правах, безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, которые необходимо решать в срочном порядке, необходимо незамедлительно информировать руководство объекта аудита и высшее руководство.

5.1.2.4. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудитов.

5.1.2.4.1. Незамедлительные действия, оперативные действия, действия в разумные сроки, а также вопросы, по которым необходимо срочное принятие решения либо срочное информирование, указанные в настоящем разделе, предназначены для выполнения в сроки, которые являются надлежащими, уместными и соответствующими относительному риску для системы фармаконадзора. Необходимо установить приоритеты корректирующих и предупредительных действий для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки действий, связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), могут варьироваться в зависимости от характера выводов и запланированного действия.

5.1.2.4.2. Руководство организации обеспечивает наличие в организации механизма, позволяющего надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора. Комплекс мероприятий должен включать в себя анализ изначальной причины выявленного недостатка, влияния выявленных результатов аудита, а также подготовку плана корректирующих и предупредительных мероприятий.

5.1.2.4.3. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны позаботиться о том, чтобы предпринять все необходимые эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий должно систематически контролироваться. Информация о ходе реализации корректировочных и предупредительных мероприятий должна периодически доводиться до сведения высшего руководства сообразно запланированным действиям. Подтверждение завершения комплекса корректировочных и предупредительных мероприятий должно надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

5.1.3. Система качества и документирования.

5.1.3.1. Компетентность аудиторов и управления качеством аудиторской деятельности.

5.1.3.1.1. Независимость и объективность аудита и работы аудиторов.

Организация должна назначить конкретное лицо, которое будет отвечать за деятельность по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора должна быть независимой. Руководство организации должно обеспечить и документировать независимость и объективность аудиторов.

Аудиторы должны быть свободны от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна направляться высшему руководству, которое несет полную ответственность за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору выполнять свои обязанности и представлять независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы могут консультироваться с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ.

5.1.3.1.2. Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудиторов.

Аудиторы должны обладать требуемой квалификацией и поддерживать ее в части знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также для участия в них. Аудиторы должны обладать навыками, умениями и знаниями в части:

а) принципов, процедур и методов аудита;

б) существующих нормативных правовых актов, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

в) мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;

г) систем управления;

д) организационных систем.

5.1.3.1.3. Оценка качества аудиторской деятельности.

Оценка качества аудиторской деятельности может осуществляться посредством текущей и периодической оценки всей аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (например, контроль качества аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур).

5.1.3.2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг.

Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на организации. В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг для выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе соответствующих требований настоящих Правил, следует соблюсти следующие требования:

а) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

б) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

в) организация должна получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;

г) внешний поставщик аудиторских услуг должен также соблюдать соответствующие требования, предусмотренные настоящими Правилами.

5.1.3.3. Хранение отчетов об аудитах.

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, должны храниться в соответствии с требованиями, указанными в разделе 2 настоящих Правил.

5.2. Требования к проведению аудита

5.2.1. Держатели регистрационных удостоверений.

5.2.1.1. Требования к проведению аудита.

Держатели регистрационных удостоверений обязаны регулярно проводить основанные на риске аудиторские проверки своей системы фармаконадзора, включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.1.1. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах.

Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора, а также представлять информацию аудиторам, имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в государствах-членах, вне зависимости от места его проведения.

5.2.1.2. Уполномоченные органы государств-членов.

5.2.1.2.1. Требования к проведению аудита.

Уполномоченный орган государства-члена должен регулярно проводить независимые проверки задач системы фармаконадзора государств-членов, регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты системы качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.2.2. Принятая методология.

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования и реализации аудитов и подготовки их отчетности аудиты, проводимые в уполномоченных органах государств-членов, должны основываться на принятой терминологии и методологии.

5.2.2. Требования к аудиторской отчетности.

5.2.2.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения.

5.2.2.1.1. Держатель регистрационного удостоверения должен включить пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указываются корректирующие и предупредительные мероприятия. После выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий в полном объеме запись в мастер-файле может быть удалена. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из мастер-файла системы фармаконадзора требуются объективные подтверждающие данные.

5.2.2.1.2. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных законодательством государств-членов, настоящими Правилами и внутренними правилами, применяемыми к отчетности. Даты и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.2.2. Отчетность уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченные органы государств-членов должны гарантировать, что они обеспечивают соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с настоящими Правилами, международными договорами и актами, составляющими право Союза, и законодательством государств-членов, а также внутренними правилами, применяемыми к отчетности.

5.2.3. Конфиденциальность.

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, следует обращаться с соблюдением требований законодательством государства-члена, в том числе в сфере защиты персональных данных и конфиденциальной информации.

6. Система управления рисками

6.1. Введение

Процесс управления рисками состоит из 3 взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

составление характеристики профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты;

планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых рисков, а также повышение общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата;

планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценка эффективности этой деятельности.

6.2. Структуры и процессы

6.2.1. Принципы управления рисками.

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это может быть достигнуто путем увеличения пользы или путем снижения рисков. Процесс управления рисками носит цикличный характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения "польза - риск" с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов характеристики и минимизации рисков, внедрению мероприятий по характеристике и минимизации рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер.

6.2.2. Ответственность за управление рисками в рамках организации.

Основными участниками процесса, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лекарственных препаратов, являются держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов, ответственные за регулирование процесса обращения лекарственных препаратов.

6.2.2.1. Держатели регистрационных удостоверений.

В отношении процесса управления рисками, связанными с выпускаемым лекарственным препаратом, держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за:

а) обеспечение постоянного контроля рисков, связанных с применением лекарственного препарата, в соответствии с требованиями законодательства государств-членов и представление получаемых результатов в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

б) принятие всех необходимых мер для минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата, а также для достижения максимально возможной пользы, включая обеспечение достоверности информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственных препаратов, ее своевременное обновление и представление новой информации по мере ее получения.

6.2.2.2. Уполномоченные органы государств-членов.

Обязанностями уполномоченных органов государств-членов в отношении процесса управления рисками являются:

а) постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственных препаратов, включая оценку сообщений о выявленных нежелательных реакциях, представленных держателями регистрационных удостоверений, медицинскими и фармацевтическими работниками, пациентами и полученных из других источников информации (при необходимости);

б) принятие соответствующих регуляторных мер по минимизации рисков, связанных с лекарственными препаратами, и обеспечение получения максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в отношении лекарственных препаратов;

в) обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на национальном уровне;

г) эффективный обмен данными с заинтересованными сторонами при наличии новой доступной информации. В этот обмен входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармацевтическим работникам, группам пациентов, научным сообществам и т.д.;

д) обеспечение принятия соответствующих мер минимизации рисков (при их определении) всеми держателями регистрационных удостоверений в отношении как оригинальных, так и воспроизведенных, биоаналогичных лекарственных препаратов;

е) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов, в том числе уведомление о любой деятельности по обеспечению безопасности в отношении лекарственного препарата, включая уведомление об изменениях в информации об оригинальном лекарственном препарате.

6.2.3. Цели плана управления рисками.

6.2.3.1. План управления рисками (далее - ПУР) содержит информацию, которая должна соответствовать следующим требованиям:

а) определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного препарата;

б) указывать, каким образом можно дополнять дальнейшую характеристику профиля безопасности лекарственного препарата;

в) документально подтверждать принятие мер по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата, включая оценку эффективности данных мероприятий;

г) документально подтверждать выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации лекарственного препарата.

6.2.3.2. Для выполнения требований, указанных в пункте 6.2.3.1 настоящих Правил, в информацию, содержащуюся в ПУР, должны быть включены:

а) описание известной и неизвестной информации о профиле безопасности лекарственного препарата;

б) указание, какова степень уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических исследований, будет достигаться в повседневной медицинской практике, и документально подтверждать возможную необходимость исследований эффективности в пострегистрационном периоде;

в) указание планируемого способа оценки эффективности мер по минимизации рисков.

6.2.3.3. ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, требующих составления ПООБ, некоторые (части) модули ПУР могут использоваться в целях составления ПООБ.

6.2.4. Структура ПУР.

ПУР включает в себя 7 информационных частей:

часть I - обзорная информация по лекарственному препарату;

часть II - спецификация по безопасности:

модуль CI - эпидемиология показаний по целевым популяциям;

модуль CII - доклиническая часть;

модуль CIII - воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований;

модуль CIV - популяции, не изученные в ходе клинических исследований;

модуль CV - пострегистрационный опыт применения;

модуль CVI - дополнительные требования к спецификации по безопасности;

модуль CVII - идентифицированные и потенциальные риски;

модуль CVIII - обобщенная информация по проблемам по безопасности;

часть III - план по фармаконадзору;

часть IV - план пострегистрационных исследований эффективности;

часть V - меры по минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков);

часть VI - резюме ПУР;

часть VII - приложения.

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, для каждого из лекарственных препаратов должна быть предусмотрена отдельная часть.

6.2.5. Подробное описание каждой части ПУР.

6.2.5.1. Часть I ПУР - обзорная информация по лекарственному препарату (лекарственным препаратам).

Данная часть должна содержать административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по лекарственному препарату (лекарственным препаратам), на которое составляется ПУР.

Указанная часть должна содержать следующую информацию:

а) информация об активном веществе:

активные фармацевтические субстанции (действующие вещества) лекарственного препарата (лекарственных препаратов);

фармакотерапевтическая группа (код АТХ (АТС));

наименование держателя регистрационного удостоверения;

дата и государство первой регистрации в мире (если применимо);

дата и государство, в котором было начато медицинское применение (если применимо);

количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР;

б) административная информация о ПУР:

дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР;

дата представления ПУР и номер версии;

перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз обновлялись и представлялись часть или модуль;

в) информация по каждому лекарственному препарату, включенному в ПУР:

торговые наименования в государствах-членах;

краткое описание лекарственного препарата (включающее в себя: химический класс, краткое описание механизма действия, важную информацию о его составе (например, происхождение активного вещества биологических лекарственных препаратов, соответствующих адъювантов для вакцин));

показания (одобренные и предлагаемые (если применимо));

режим дозирования (одобренный и предлагаемый (если применимо));

лекарственные формы и дозировка (одобренные и предлагаемые (если применимо));

общемировой регуляторный статус с указанием по странам (дата регистрации или отказа в регистрации, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

6.2.5.2. Часть II ПУР - спецификация по безопасности.

Целью данной части является представление краткого обзора профиля безопасности лекарственного препарата с указанием известной информации по безопасности, а также определения разделов профиля безопасности, по которым безопасность не является достаточно изученной. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации. Спецификация по безопасности в ПУР формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков.

Спецификация безопасности в ПУР включает в себя 8 разделов:

модуль CI - эпидемиология показаний по целевым популяциям;

модуль CII - доклиническая часть;

модуль CIII - воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований;

модуль CIV - популяции, не изученные в ходе клинических исследований;

модуль CV - пострегистрационный опыт применения;

модуль CVI - дополнительные требования к спецификации по безопасности;

модуль CVII - идентифицированные и потенциальные риски;

модуль CVIII - обобщенная информация по проблемам по безопасности.

Спецификация по безопасности может включать в себя дополнительные элементы в зависимости от свойств лекарственного препарата, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска, связанного с формой выпуска, и иных аспектов, модифицирующих профиль безопасности.

6.2.5.2.1. Модуль CI ПУР - эпидемиология показаний по целевым популяциям.

Эпидемиология показаний является предметом описания и оценки в данном модуле. Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и по возможности должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (или) этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию. Следует также предоставить информацию о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном влиянии лекарственного препарата на сопутствующую патологию. В модуль включается информация о предполагаемом назначении лекарственного препарата, например, предназначен ли лекарственный препарат для профилактики заболеваний, для предотвращения некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Должен также быть представлен краткий обзор места лекарственного препарата в

терапевтическом арсенале лекарственных препаратов.

6.2.5.2.2. Модуль CII ПУР - доклиническая часть.

Данный модуль ПУР должен содержать резюме важных данных, полученных в результате проведения доклинических исследований безопасности, например:

исследование токсичности (ключевые данные о токсичности, полученные в ходе исследования, например, о хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

данные об общих фармакологических свойствах (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT-интервала, нервную систему и т.д.);

данные о реакциях взаимодействия лекарственного препарата;

иные данные о токсичности.

В модуле должна содержаться информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного препарата, особенностям целевой популяции и опыту применения подобных соединений или подходов к терапии при применении лекарственных препаратов той же группы. Помимо этого, должны обсуждаться аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности лекарственного препарата (в частности, важная информация об активном веществе или его примесях, например, генотоксических примесях). Если лекарственный препарат предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть упомянуты данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациентов. Информацию по прочим особым группам населения необходимо приводить в зависимости от утвержденных показаний и целевой популяции, а также от необходимости наличия конкретных доклинических данных.

6.2.5.2.3. Модуль CIII ПУР - воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований.

В модуле должны быть представлены данные о пациентах, которые были включены в клинические исследования (на каких группах пациентов изучался лекарственный препарат). Данные должны быть представлены в формате, удобном для анализа, например, в форме таблиц или графиков. Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка (в виде "пациенто-лет", "пациенто-месяцев"), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного препарата. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования, также должны быть стратифицированы в зависимости от типа исследования (популяции, включенные в ослепленное рандомизированное исследование, и популяции, включенные во все клинические исследования). Стратификация популяционных подгрупп таких в случаях, как правило, включает в себя:

возраст и пол;

показания;

дозировку;

расовое происхождение.

Продолжительность воздействия должна быть изображена либо графически (путем нанесения на график точек, соответствующих количеству пациентов и времени), либо в формате таблицы.

В случае необходимости должна быть представлена информация об изучении воздействия на отдельные популяционные группы (беременные женщины, кормящие матери, пациенты с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, подгруппы населения с соответствующим генетическим полиморфизмом). Также должна быть указана степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также генетического полиморфизма).

При представлении данных о возрасте должны быть выбраны категории, которые имеют отношение к целевой популяции. Данные по педиатрическим и пожилым пациентам должны быть разделены в соответствии с принятыми возрастными категориями (например, по категориям 65 - 74 лет, 75 - 84 лет и старше 85 лет для пожилых пациентов). Для лекарственных препаратов,

обладающих тератогенным действием, стратификация должна строиться исходя из возрастных категорий женской части популяции сообразно детородному потенциалу. Итоговые результаты должны представляться в конце каждой таблицы или диаграммы (по мере необходимости).

За исключением случаев, когда это является необходимым, данные по клиническим исследованиям должны представляться в обобщенной форме с суммированием показателей по графам и разделам (если это обосновано). В случае если одна и та же группа пациентов была включена в более чем одно исследование (например, продолжение открытого наблюдения после окончания клинического исследования), она включается в таблицу по группе возраста, пола и расы один раз. В случае если между таблицами возникает несоответствие по числу пациентов, должны быть даны соответствующие разъяснения.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале данного модуля и в сводных таблицах должны быть представлены данные по новой лекарственной форме или способу введения, данные клинических исследований, специфичные для данного показания.

6.2.5.2.4. Модуль CIV ПУР - популяции, не изученные в ходе клинических исследований.

В данном модуле ПУР должна быть представлена информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования. Ограничения клинических исследований также должны быть представлены с точки зрения релевантности критериев включения и невключения в отношении целевых популяций, а также различий, которые могут возникнуть в зависимости от параметров исследований (например, больничная или общая практика). Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций должны основываться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп. Также должна быть представлена информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций по следующим причинам:

количество включенных в исследования пациентов;

кумулятивное воздействие лекарственного препарата (например, специфическая органотоксичность);

длительность применения (например, при оценке канцерогенности).

Если отсутствующая информация может представлять серьезный риск для целевых популяций, сведения об этом также следует включить в качестве проблемы по безопасности в модуль CVIII ПУР.

6.2.5.2.4.1. Рассматриваемые группы пациентов должны включать следующие популяции (но могут не ограничиваться ими):

педиатрическая популяция - дети (от рождения и до 18 лет с учетом различных возрастных категорий или (при необходимости) с учетом других групп, значимых с точки зрения развития, то есть с учетом конкретных периодов развития);

пожилые пациенты. Должны оцениваться последствия применения лекарственных препаратов у пациентов в возрасте старше 65 лет. Оценка соответственным образом должна учитывать наиболее пожилых представителей данной группы. Оценка влияния сопутствующей патологии или нарушения функции органов (например, почек, печени) применительно к данной популяционной подгруппе делается с учетом возможного одновременного наличия нескольких факторов (например, множественной сопутствующей патологии и многокомпонентной лекарственной терапии, оказывающих одновременное воздействие, модифицирующее профиль безопасности лекарственного препарата). Следует оценить необходимость проведения в плановом порядке лабораторного скрининга при назначении лекарственного препарата в данной подгруппе пациентов. В оценке должны отдельно рассматриваться нежелательные реакции, которые могут представлять особую опасность для пожилых пациентов (например, головокружение или воздействие на центральную нервную систему);

беременные или кормящие женщины. Если в целевую популяцию входят женщины детородного возраста, должны рассматриваться последствия применения лекарственного препарата в период беременности и кормления грудью. Если лекарственный препарат не предназначен специально для применения во время беременности, необходимо оценить исходы

и течение любых беременностей, которые были зафиксированы в ходе клинического исследования лекарственного препарата. Если условием включения в клиническое исследование было применение контрацептивных средств, анализ течения и исходов беременности также должен включать анализ причин, по которым принятые меры контрацепции не имели успеха (если применимо), а также последствий для использования в менее контролируемых условиях повседневной медицинской практики;

пациенты с нарушениями функции печени;

пациенты с нарушениями функции почек;

пациенты с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистой патологией, иммунодефицитными состояниями);

пациенты, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических исследований. Должен рассматриваться любой опыт применения лекарственного препарата у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, в частности, если заявляемое показание ограничено в отношении пациентов с конкретной степенью тяжести заболевания;

подгруппы пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полиморфизма. Должна быть рассмотрена степень фармакогенетического влияния, влияние применения лекарственного препарата у пациентов с неизвестными или различными генотипами, последствия использования генетических биомаркеров в целевой группе пациентов. Следует оценить возможное влияние на целевую популяцию, а также определить, насколько применение лекарственного препарата у пациентов с неизвестным или отличным генотипом может представлять собой проблему по безопасности.

Если потенциально клинически значимый генетический полиморфизм был определен, но не полностью изучен в ходе клинической программы разработки, это следует рассматривать как отсутствующую информацию и (или) потенциальный риск. Также эта информация должна быть отражена в спецификации по безопасности и в плане фармаконадзора. Определение данного явления как проблемы по безопасности оценивается исходя из клинической значимости возможных последствий;

пациенты различного расового и (или) этнического происхождения. Должны рассматриваться опыт применения на пациентах различного расового и (или) этнического происхождения, а также влияние данного различия на эффективность, безопасность и фармакокинетику в целевых популяциях. При наличии вероятности влияния различий расовой или этнической принадлежности на эффективность лекарственного препарата делается оценка возможной необходимости проведения пострегистрационных исследований эффективности.

6.2.5.2.5. Модуль CV ПУР - пострегистрационный опыт применения.

Целью данного модуля ПУР является представление информации о количестве пациентов, которым на пострегистрационном этапе применения назначался лекарственный препарат, особенностях применения в пострегистрационной медицинской практике, включая назначение особым группам пациентов, указанным в модуле CIV ПУР, о количестве пациентов, включенных в наблюдательные исследования, в ходе которых были собраны данные по безопасности и приняты регуляторные меры для приведения информации по безопасности лекарственных препаратов в соответствие с имеющимися данными.

6.2.5.2.5.1. Модуль CV ПУР. Раздел "Регуляторные действия и действия держателя регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью лекарственного препарата".

В данном разделе модуля указываются все регуляторные действия на любом рынке, предпринятые в связи с выявленными проблемами по безопасности лекарственного препарата (в том числе по инициативе держателя регистрационного удостоверения). Данный перечень должен содержать перечисление и описание предпринятых регуляторных действий с указанием страны и даты. При составлении обновлений ПУР в данной части должны быть описаны действия, предпринятые с момента последнего представления ПУР, с кратким описанием причин их принятия.

6.2.5.2.5.2. Модуль CV ПУР. Раздел "Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ходе клинических исследований".

По результатам реализации лекарственного препарата на различных рынках держатель регистрационного удостоверения представляет совокупные данные по количеству пациентов,

подвергшихся воздействию на пострегистрационном этапе. Данные должны быть стратифицированы (по возможности) по соответствующим категориям, включающим возраст, пол, показания, дозу и географический регион. В зависимости от лекарственного препарата применяются дополнительные переменные стратификации (например, количество курсов вакцинации, путь введения или продолжительность лечения). Необходимо сделать количественную и дифференцированную оценку воздействия лекарственного препарата с использованием обоснованной методики расчета воздействия исходя из особенностей применения и целевых популяций. Выполнение расчета воздействия исходя из количества реализованного лекарственного препарата в весовом или количественном измерении и соотнесения его со средней рекомендуемой дозой возможно только в случае, если лекарственный препарат во всех случаях назначается в одной дозе и имеет одинаковый фиксированный курс применения. Этот способ не является применимым для большинства лекарственных препаратов, поскольку их режимы дозирования и курсы применения, как правило, не фиксированы.

Для лекарственных препаратов с различными путями введения расчет воздействия должен быть сделан отдельно для каждого пути введения (если возможно). Уполномоченные органы государств-членов могут запросить дополнительную стратификацию данных по воздействию (например, данные по воздействию в различных возрастных группах или в рамках различных утвержденных показаний). Однако, если лекарственный препарат применяется по различным показаниям, в разных режимах дозирования, либо присутствуют иные факторы, удовлетворяющие критериям стратификации, держатель регистрационного удостоверения изначально должен представлять данные с соответствующей стратификацией (если ее проведение принципиально возможно).

6.2.5.2.5.3. Модуль CV ПУР. Раздел "Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований".

Если пострегистрационное использование лекарственного препарата было зафиксировано у особых групп пациентов, определенных в модуле CIV ПУР как подвергавшихся ограниченному воздействию или вовсе не подвергавшихся воздействию, следует представить оценку числа пациентов, подвергшихся воздействию, и указать метод расчета вне зависимости от того, использовался ли лекарственный препарат по утвержденным показаниям или вне утвержденных показаний к применению. При применении у педиатрической популяции должна быть сделана ссылка на раздел "Особые аспекты применения в педиатрии" модуля CVI ПУР. Также должна быть представлена информация в профиле безопасности лекарственного препарата в отношении этих особых групп пациентов по сравнению с остальной частью целевой популяции. В разделе должна быть представлена любая информация о возможном изменении профиля пользы (профиля эффективности) в особой группе пациентов. Любые особые группы пациентов, оказавшиеся в зоне повышенного или пониженного риска в отношении конкретного аспекта профиля безопасности, также должны быть рассмотрены в рамках оценки специфического риска в модуле CVI ПУР, но в данном разделе следует указание о рисках и группах пациентов, подверженных им.

6.2.5.2.5.4. Модуль CV ПУР. Раздел "Утвержденные показания к применению и фактическое применение".

Для обновления спецификации по безопасности должны быть сделаны конкретные ссылки на то, каким образом фактическое применение в медицинской практике отличалось от применения, прогнозируемого в модуле CVII ПУР, и от одобренных показаний и противопоказаний к применению (использование вне утвержденных показаний к применению). В данный раздел включается информация, полученная из исследований использования лекарственного препарата (или в результате других обсервационных исследований, в которые было включено исследование показаний к применению лекарственного препарата), включая исследования использования лекарственного препарата, которые проводились по запросу уполномоченных органов государств-членов для целей, отличных от управления рисками.

Применение не в соответствии с утвержденными показаниями включает, помимо прочего, неодобренное применение у педиатрических пациентов различных возрастных категорий, а также применение по неодобренным в ОХЛП показаниям в случаях, если это применение происходит не в рамках клинического исследования.

В случае если у уполномоченного органа государства-члена возникают опасения в отношении имеющегося применения лекарственного препарата по неодобренным показаниям, держатель регистрационного удостоверения должен количественно оценить данное применение с указанием использованного метода оценки получения данных.

6.2.5.2.5.5. Модуль CV ПУР. Раздел "Применение в ходе эпидемиологических исследований".

Данный раздел содержит перечень эпидемиологических исследований, которые включали (включают) сбор и оценку данных по безопасности. Должна быть представлена следующая информация: название исследования, тип исследования (например, когортное исследование, исследование "случай-контроль"), изучаемая популяция (включая наименование государства и другие популяционные характеристики), продолжительность исследования, количество пациентов в каждой категории, заболевание (при необходимости), статус исследования (завершено или продолжается). Если исследование было опубликовано, в данный раздел ПУР должна быть включена ссылка, а в приложении N 7 к ПУР представлена соответствующая публикация.

6.2.5.2.6. Модуль CVI ПУР - дополнительные требования к спецификации по безопасности.

6.2.5.2.6.1. Модуль CVI ПУР. Раздел "Потенциальный риск передозировки".

Особое внимание следует уделить лекарственным препаратам, в отношении которых существует потенциальный риск передозировки как преднамеренной, так и случайной. Примеры включают лекарственные препараты с узким терапевтическим интервалом или лекарственные препараты, которые могут вызвать обширные дозозависимые токсические реакции и (или) в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки у целевой популяции (например, при депрессии). В случае определения риска передозировки как проблемы по безопасности по данному аспекту безопасности предлагаются дополнительные меры в состав соответствующих мер минимизации рисков, изложенных в модуле V ПУР.

6.2.5.2.6.2. Модуль CVI ПУР. Раздел "Потенциальный риск передачи инфекционных агентов".

Держатель регистрационного удостоверения должен сделать оценку потенциального риска передачи инфекционных агентов. Это может быть связано с характером производственного процесса или используемыми материалами. В отношении вакцин необходимо рассмотреть любой потенциальный риск передачи живого вируса.

6.2.5.2.6.3. Модуль CVI ПУР. Раздел "Потенциальный риск злоупотребления и использования в незаконных целях".

В разделе следует сделать оценку потенциального риска злоупотребления и использования лекарственного препарата в незаконных целях. Необходимо рассмотреть целесообразность мер (при необходимости) по ограничению злоупотребления и использования лекарственного препарата в незаконных целях (например, использование специальных красителей и (или) ароматизаторов в лекарственной форме, ограничение размера упаковки и контролируемое распространение лекарственного препарата).

6.2.5.2.6.4. Модуль CVI ПУР. Раздел "Потенциальный риск возникновения ошибок при назначении или приеме лекарственных препаратов".

Держатель регистрационного удостоверения должен регулярно проводить оценку возможности возникновения ошибок при назначении или приеме лекарственных препаратов. В частности, до поступления лекарственного препарата на рынок он должен оценить общие источники ошибок при назначении или приеме лекарственного препарата. В ходе разработки и на этапе проектирования выхода лекарственного препарата на рынок заявитель должен принять во внимание возможные причины возникновения ошибок при назначении или приеме лекарственных препаратов. Должны учитываться наименование, характеристики формы выпуска (например, размер, форма и цвет лекарственной формы и упаковки), информация в ОХЛП (например, в отношении разведения, парентерального пути введения, расчета дозы) и маркировка лекарственного препарата. Необходимо следовать требованиям по обеспечению читаемости маркировки и информации для пациента. Если использование лекарственного препарата имеет потенциальный риск нанесения серьезного вреда из-за неправильного пути введения, следует также рассмотреть вопрос о том, как избежать подобного неправильного пути введения. Это опасение в особенности обоснованно, когда частью рутинной медицинской

практики является применение лекарственного препарата совместно с другими лекарственными препаратами, вводимыми каким-либо потенциально опасным путем. В данном случае риск возникновения ошибок при назначении лекарственного препарата должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

При наличии форм с различной дозировкой лекарственного препарата оценивается достаточность визуальной (или физической) дифференциации между лекарственными препаратами с различными дозировками и между лекарственными препаратами, как правило, назначаемыми или принимаемыми одновременно. В случае если на рынке имеются другие лекарственные препараты с тем же действующим веществом, для которых не была подтверждена биоэквивалентность, должны быть предложены меры предупреждения медицинских ошибок и минимизации риска.

Если лекарственный препарат предназначен для использования у слабовидящей группы населения, особое внимание необходимо уделить возможности совершения ошибки при приеме лекарственного препарата, которые при установлении риска должны рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

Оцениваются риск и меры по предотвращению случайного проглатывания или других случаев непреднамеренного использования детьми.

Ошибки при приеме лекарственного препарата, выявленные в ходе разработки продукта, включая клинические исследования, должны быть рассмотрены, а также должна быть представлена информация о самих ошибках, их потенциальных причинах и способах их устранения. В случае необходимости следует указать, каким образом все указанные риски были приняты во внимание на окончательных стадиях разработки лекарственного препарата.

В случае если в ходе пострегистрационного периода были выявлены нежелательные реакции, явившиеся результатом медицинских ошибок, они должны быть рассмотрены в обновлении ПУР и предложены пути минимизации ошибок.

В случае изменения состава и дозировки лекарственного препарата риск возникновения ошибок при приеме лекарственного препарата должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности, а меры, которые будут предприняты держателем регистрационного удостоверения для предотвращения перепутывания между старым и новым лекарственным препаратом, приводятся в рамках плана минимизации рисков. Оценивается целесообразность мероприятий по минимизации рисков в отношении изменений формы представления, размера упаковки, пути введения или прочих характеристик выпускаемого лекарственного препарата.

Если лекарственный препарат должен применяться вместе с медицинским устройством (встроенным или нет), необходимо рассмотреть все факторы опасности, которые могут представлять риск для пациента (неисправность медицинского устройства).

6.2.5.2.6.5. Модуль CVI ПУР. Раздел "Особые аспекты применения в педиатрии".

В данном разделе рассматриваются следующие аспекты использования лекарственных препаратов в педиатрии, не указанные в модуле CIV ПУР:

а) проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований. Указываются любые рекомендации по последующему длительному мониторингу безопасности и эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае если данный аспект более не является предметом опасений по безопасности, должно быть дано соответствующее объяснение и обоснование.

Предложения о проведении определенных долгосрочных педиатрических исследований необходимо рассмотреть на момент подачи заявления на введение педиатрических показаний. Если существуют сомнения в отношении необходимости данных долгосрочных педиатрических исследований, надлежит представить соответствующие обоснования;

б) потенциал для педиатрического использования вне утвержденных показаний к применению. Следует оценить риск применения лекарственного препарата вне утвержденных показаний к применению у педиатрической популяции либо какой-либо ее части, в случае если нозология, являющаяся одобренным показанием применения лекарственного препарата, также встречается и в педиатрической популяции, но применение у последней не является одобренным. Все возможные фактические направления применения лекарственного препарата следует отразить в разделе "Опыт пострегистрационного применения" модуля CV ПУР (как это указано в

пункте 6.2.5.2 настоящих Правил) и в разделе "Результаты пострегистрационного применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований" модуля CV ПУР (как это указано в пункте 6.2.5.3 настоящих Правил).

6.2.5.2.6.6. Модуль CVI ПУР. Раздел "Прогнозируемое пострегистрационное использование".

Для предрегистрационного ПУР или при подаче заявления на введение значительных изменений в показания по медицинскому применению держатель регистрационного удостоверения должен представить подробную информацию о прогнозируемом направлении применения, предполагаемом применении лекарственного препарата с течением времени, положении лекарственного препарата в терапевтическом арсенале.

Необходимо сделать оценку потенциальной возможности применения лекарственного препарата вне одобренных показаний к применению.

6.2.5.2.7. Модуль CVII ПУР. "Идентифицированные и потенциальные риски".

Данный модуль ПУР содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках, связанных с использованием лекарственного препарата, включая информацию о выявленных и потенциальных нежелательных реакциях, выявленном и потенциальном взаимодействии с другими лекарственными препаратами, продуктами питания и другими веществами, а также о фармакологических классовых эффектах.

6.2.5.2.7.1. Модуль CVII ПУР. Раздел "Новые идентифицированные риски".

В данном разделе должны быть перечислены проблемы по безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР, которые будут подробно проанализированы в соответствующем разделе модуля CVII ПУР. В данном разделе указываются причинный фактор проблемы по безопасности, информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифицированным или важным потенциальным риском, дается обоснование по возможным необходимым мерам минимизации рисков или новым специальным исследованиям по данному аспекту риска.

6.2.5.2.7.2. Модуль CVII ПУР. Раздел "Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках".

В данном разделе представляется подробная информация о наиболее важных идентифицированных и важных потенциальных рисках. Данный раздел должен быть кратким и не должен представлять собой выборку данных из таблиц и списков нежелательных реакций, возникших в результате клинических исследований, либо копировать предлагаемое или фактическое содержание раздела "Нежелательные реакции" ОХЛП.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, включая воздействие на отдельного пациента, серьезность риска и влияние на здоровье населения. Любой риск, который должен или может быть включен в противопоказания или предупреждения и меры предосторожности ОХЛП, необходимо включать в данный раздел. Взаимодействия, имеющие важное клиническое значение и важные фармакологические классовые эффекты, также следует включать в данный раздел. Кроме того, риски, которые обычно не настолько серьезны, чтобы в отношении их требовались конкретные предупреждения или меры предосторожности, но которые возникают в отношении значительной части исследуемой группы населения, влияют на качество жизни пациента, что может привести к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (например, сильная тошнота и рвота, связанная с химиотерапией или иной лекарственной терапией), следует рассмотреть на предмет включения в данный раздел.

Для некоторых лекарственных препаратов должны быть рассмотрены риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата (например, для трансдермальных пластырей). Также могут быть случаи возникновения экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного воздействия на окружающую среду (например, вещества, которые являются особенно опасными для водной флоры и фауны и которые не должны быть утилизированы на свалках).

Представление данных о рисках должно включать в себя следующую подробную информацию:

частота;

воздействие на здоровье населения (степень тяжести, серьезность, обратимость, исход);

воздействие на отдельного пациента (влияние на качество жизни);

факторы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергичные факторы);

предотвратимость (то есть предсказуемость, возможность предотвратить развитие или возможность выявления на начальном этапе);

возможный механизм развития;

источник данных и уровень доказательности.

Данные по частоте развития должны быть приведены с учетом достоверности и указанием источника данных по безопасности. Частота развития не должна оцениваться на основании данных спонтанных сообщений, поскольку данный метод не позволяет выполнять оценку параметра частоты с требуемым уровнем достоверности. Если в отношении важных идентифицированных рисков необходимо вычислить точную частоту, следует основываться на систематических исследованиях (например, клинические исследования или эпидемиологические исследования), в которых известно точное число пациентов, подвергающихся воздействию лекарственного препарата, и число пациентов, у которых отмечалось проявление соответствующего идентифицированного риска.

Должно быть указано, какой используется показатель частоты, то есть в каких единицах измерения выражен знаменатель (например, количество пациентов, пациенто-дней или эквивалентных единиц (курсы лечения, рецепты и т.д.)). Также следует указать доверительные интервалы. При использовании единицы измерения "количество пациентов в установленный промежуток времени" необходимо основываться на предположении о том, что функция опасности должна быть практически постоянной в течение последующего времени. В противном случае ее следует разбить на соответствующие категории, в рамках которых выполняется предположение о постоянстве. Это особенно важно, если длительность лечения представляет собой фактор риска. В случае необходимости следует определить период наибольшего риска. Частота идентифицированного риска должна быть представлена для популяции в целом и для соответствующих популяционных подгрупп.

Что касается важных идентифицированных рисков, необходимо представить информацию о превышении частоты развития таковых в группе сравнения. Необходимо также обобщить данные по времени до начала развития нежелательных событий с использованием методов оценки выживаемости. Может быть использована функция совокупных рисков для представления данных по кумулятивной вероятности развития нежелательных реакций.

В отношении потенциальных рисков необходимо представить данные о базисной частоте (распространенности) в целевой популяции.

В ПУР, включающем в себя единичные лекарственные препараты, риски, касающиеся непосредственно показаний к применению или состава, как правило, рассматриваются как отдельные проблемы по безопасности (например, случайное внутривенное введение может представлять собой проблему по безопасности для отдельного лекарственного препарата как для его пероральной лекарственной формы, так формы для подкожного введения).

В ПУР, включающем в себя несколько лекарственных препаратов, которые могут иметь значительные различия в отношении идентифицированных и потенциальных рисков, целесообразно классифицировать риски, чтобы показать, какой риск имеет отношение к какому лекарственному препарату. В данной классификации необходимо предусмотреть следующие заголовки:

а) риски, связанные с действующим веществом. В эту категорию могут входить важные идентифицированные или потенциальные риски, общие для всех составов лекарственных препаратов, способов введения и целевых групп населения. Вероятнее всего, в данную категорию попадет большинство рисков, характерных для большинства лекарственных препаратов;

б) риски, связанные с определенным составом или способом введения. Могут включатся в ПУР с двумя лекарственными формами лекарственного препарата (например на форму для внутримышечного введения пролонгированного действия и форму для перорального введения. При этом дополнительные риски, касающиеся случайного внутривенного введения, очевидно, не будут касаться лекарственных препаратов для перорального введения);

в) риски, связанные с целевой популяцией. Педиатрическая популяция представляет собой наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой могут проявляться

дополнительные риски, касающиеся физического, психического и полового развития, что не будет применимо к лекарственному препарату, предназначенному исключительно для взрослых пациентов;

г) риски, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

6.2.5.2.7.3. Модуль CVII ПУР. Раздел "Идентифицированные и потенциальные взаимодействия, включающие взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания".

Идентифицированные и потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия необходимо рассматривать как в отношении схем лечения по одобренным показаниям к применению, так и в отношении наиболее часто используемых в целевой популяции лекарственных препаратов. Для каждого воздействия следует обобщить имеющиеся данные и доказательную базу, подтверждающую взаимодействие и возможный механизм. Проводится оценка потенциальных рисков для здоровья, возникающих по различным показаниям и в различных группах населения. Клинически важные взаимодействия необходимо включить в раздел ПУР об идентифицированных и потенциальных рисках.

6.2.5.2.7.4. Модуль CVII ПУР. Раздел "Фармакологические классовые эффекты".

В данном разделе даются характеристика и оценка важных рисков, свойственных для фармакологического класса. Оценивается соотнесение частоты развития нежелательных реакций при применении лекарственного препарата с частотой, характерной для других лекарственных препаратов данной фармакологической группы.

Если риск, возникновение которого является общим для других лекарственных препаратов фармакологического класса, не считается проблемой по безопасности в отношении лекарственного препарата и, следовательно, не включается в перечень идентифицированных и потенциальных рисков, в данном разделе необходимо представить подтверждающие это доказательства.

6.2.5.2.8. Модуль CVIII ПУР - обобщенная информация по проблемам безопасности.

В модуле указывается обобщенная информация по определяемым проблемам по безопасности, которая классифицируется как:

а) важный идентифицированный риск;

б) важный потенциальный риск;

в) важная отсутствующая информация.

Если ПУР включает несколько лекарственных препаратов, целесообразно в данном модуле разделение обобщенной информации по проблемам по безопасности на группы (аналогично представлению данных в разделах модуля CVII ПУР). При этом допускается использовать представление информации в виде следующих групп:

проблемы по безопасности, связанные с действующим веществом;

проблемы по безопасности, связанные с определенным составом или способом введения;

проблемы по безопасности, связанные с целевой популяцией;

проблемы по безопасности, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

6.2.5.3. Часть III ПУР - план по фармаконадзору.

Целью плана по фармаконадзору является определение того, каким образом держатель регистрационного удостоверения планирует далее выявлять и (или) характеризовать риски, указанные в требованиях по безопасности. План по фармаконадзору представляет собой структурированный план, разработанный с целью:

выявления новых проблем по безопасности;

дальнейшей характеристики известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;

исследования действительного наличия потенциальных проблем по безопасности;

определения методов получения важной отсутствующей информации.

План по фармаконадзору должен быть основан на проблемах по безопасности, обобщенных в модуле CVIII части II ПУР - спецификация по безопасности.

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные мероприятия по фармаконадзору и дополнительные мероприятия по фармаконадзору. В отношении каждой

проблемы по безопасности держатель регистрационного удостоверения должен перечислить запланированные со своей стороны мероприятия по фармаконадзору. Планы по фармаконадзору должны быть соразмерны рискам применения лекарственного препарата. Если рутинные мероприятия по фармаконадзору обоснованно оцениваются как достаточные для обеспечения надлежащего пострегистрационного мониторинга безопасности и не требуют дополнительных действий (например, исследований безопасности), необходимо основываться на "рутинном фармаконадзоре", направленном на дальнейшую работу с проблемами по безопасности.

6.2.5.3.1. Часть III ПУР. Раздел "Рутинные мероприятия по фармаконадзору".

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору государств-членов. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную информацию о системах и процессах, реализуемых держателем регистрационных удостоверений для достижения указанной цели, данная информация не дублируется в ПУР.

Уполномоченный орган государства-члена вправе предложить держателю регистрационного удостоверения изменить действующие процедуры сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, полученной в рамках спонтанного репортирования. В этом случае в данном разделе держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинных мероприятиях по фармаконадзору, внесенным согласно предложениям уполномоченного органа государства-члена.

Если для выполнения рутинных мероприятий по фармаконадзору держателю регистрационного удостоверения требуется составить специальные опросники по последующему наблюдению за нежелательными реакциями или если он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, то в приложении N 6 к ПУР держатель регистрационного удостоверения должен представить копии данных опросников. Использование специальных опросников по последующему наблюдению за репортируемыми подозреваемыми нежелательными реакциями относится к рутинным мероприятиям по фармаконадзору.

6.2.5.3.2. Часть III ПУР. Раздел "Дополнительные мероприятия по фармаконадзору".

Держатель регистрационного удостоверения должен оценить ситуации, в которых требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору по причине невозможности достижения цели по надлежащей оценке и изучению риска при помощи рутинных методов фармаконадзора.

Цели дополнительных мероприятий по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены. Исследования в рамках плана по фармаконадзору должны быть связаны с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены исследования на выявление и характеристику рисков или только на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения должен включить сюда все исследования, направленные на изучение и оценку проблем по безопасности, а также исследования, которые могут предоставить полезную информацию по безопасности, хотя при этом оцениваемые в рамках ПУР проблемы по безопасности могут не входить в число приоритетов исследования. Эти исследования включают в себя пострегистрационные исследования безопасности, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования или дополнительные доклинические исследования. При проведении данных исследований следует руководствоваться международными договорами и актами, составляющими право Союза, и законодательством государств-членов.

Протоколы исследований в рамках плана по фармаконадзору и резюме отчетов по результатам исследований, выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, должны быть представлены в приложениях к ПУР.

Влияние новых данных на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата должно быть тщательно оценено, спецификация по безопасности, план по фармаконадзору и план по минимизации рисков должны быть доработаны соответствующим образом с учетом полученных данных по безопасности.

6.2.5.3.2.1. Особые ситуации по пострегистрационным исследованиям по безопасности.

Исследования эффективности мер по минимизации рисков следует включить в план по фармаконадзору вместе с особыми факторами опасности, а также подробно описать в плане по минимизации рисков. Они должны включать следующие основные аспекты (но не ограничиваться ими):

исследования использования лекарственных препаратов могут проводиться по требованию уполномоченных органов государств-членов для мониторинга использования лекарственных препаратов на определенной территории, часто в связи с оценкой механизмов компенсации государством населению средств, затрачиваемых на приобретение лекарственных препаратов. Данный тип исследований непосредственно не предназначен для изучения аспектов безопасности лекарственных препаратов, но может дать полезную информацию о том, являются ли мероприятия по минимизации рисков эффективными, а также о демографии целевых групп населения;

совместные исследования. Если проблема по безопасности распространяется более чем на один лекарственный препарат (либо на одно действующее вещество приходится несколько держателей регистрационного удостоверения), уполномоченный орган государства-члена должен предложить держателям регистрационного удостоверения провести совместное ПРИБ. Проведение совместных исследований также может быть необходимым в случаях, когда количество пациентов ограничено (редкие заболевания) или неблагоприятные реакции наблюдаются редко. Уполномоченный орган государства-члена должен способствовать соглашению заинтересованных держателей регистрационных удостоверений разработать единый протокол для ПРИБ и совместно проводить исследование. Если в течение срока, определенного уполномоченным органом государства-члена, заинтересованные держатели регистрационных удостоверений так и не смогли прийти к соглашению о создании единого протокола, уполномоченный орган государства-члена вправе назначить проведение ПРИБ и определить общий основной протокол или ключевые элементы протокола, которые держатели регистрационного удостоверения должны будут соблюдать в требуемые сроки;

регистр, который представляет собой вид проспективных неинтервенционных когортных исследований. Рекомендуется предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с этим регистр заболеваний будет являться, как правило, более предпочтительным, чем регистр, ограниченный определенным лекарственным препаратом. Протокол регистра должен предусматривать внесение в реестр данных по пациентам, которым выписаны соответствующие лекарственные препараты или которые имеют одно и то же заболевание.

6.2.5.3.3. Часть III ПУР. Раздел "Планы действий по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности".

При наличии дополнительных мероприятий по фармаконадзору, план действий в отношении каждой проблемы по безопасности должен быть представлен в соответствии со следующей структурой:

проблема по безопасности;

цель предлагаемых действий;

предлагаемые действия;

основные этапы оценки и отчетности.

Одной из составляющих мер, предлагаемых в отношении каждой проблемы по безопасности, всегда будет являться рутинный фармаконадзор. Помимо перечисления дополнительных мероприятий в пункте "Предлагаемые действия" данного раздела ПУР, в приложении N 5 к ПУР необходимо представить протоколы для проведения любых исследований (в виде проекта или другого документа).

6.2.5.3.4. Часть III ПУР. Раздел "Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору".

В данном разделе должна быть представлена сводная таблица всех дополнительных мероприятий по фармаконадзору, включая планируемые даты этапов их выполнения.

6.2.5.4. Часть IV ПУР - план пострегистрационных исследований эффективности.

Требования к пострегистрационным исследованиям по безопасности относятся исключительно к одобренным показаниям лекарственного препарата, а не к исследованиям дополнительных, не одобренных показаний. Исследования по безопасности, являющиеся

особыми обязательствами и (или) условием для получения удостоверения о государственной регистрации, необходимо также включить в данную часть ПУР.

6.2.5.4.1. Часть IV ПУР. Раздел "Представление данных об эффективности".

С целью объяснения причин предложенных исследований эффективности и включения обосновывающих данных в ПУР в данном разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного препарата, а также указание, на каких клинических исследованиях и конечных точках основана данная оценка. Должна быть выполнена оценка твердости конечных точек, на которых основана оценка эффективности.

В данном разделе приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших пострегистрационных исследований эффективности по следующим аспектам:

применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;

факторы, которые могут повлиять на эффективность лекарственного препарата в повседневной медицинской практике;

вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

В данном разделе должна быть представлена сводная таблица запланированных исследований с указанием сроков и основных этапов выполнения. Проекты протоколов для данных клинических исследований, включаются в приложение N 7 к ПУР.

6.2.5.5. Часть V ПУР - меры по минимизации рисков.

В соответствии со спецификацией по безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить, какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План по минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые должны быть проведены с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Предлагаемые меры минимизации по рисков по каждой из проблем по безопасности могут включать более одного мероприятия по минимизации рисков.

Мероприятия по минимизации рисков могут состоять из рутинных мероприятий по минимизации рисков и дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Все мероприятия по минимизации рисков должны иметь четко обозначенную цель.

6.2.5.5.1. Часть V ПУР. Раздел "Рутинные меры по минимизации рисков".

Рутинные меры по минимизации рисков включают в себя мероприятия (действия), которые проводятся в отношении каждого лекарственного препарата. Рутинные меры распространяются на:

ОХЛП;

маркировку лекарственного препарата;

ИМП (ЛВ);

размеры упаковки;

регуляторный статус лекарственного препарата.

ОХЛП и ИМП (ЛВ) являются важными инструментами минимизации риска, поскольку представляют собой контролируемый и стандартизованный формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственном препарате.

Размер упаковки, позволяющий ограничить количество единиц выписанного лекарственного препарата, является еще одним из рутинных мероприятий по минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного препарата пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через меньшие промежутки времени, что оптимизирует процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях - на одну дозированную единицу) также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

Регуляторный статус лекарственного препарата, при котором вводится контроль условий его отпуска населению, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением. Это может быть достигнуто путем регулирования условий, при которых лекарственный препарат может быть назначен, или условий, при которых пациент может получить лекарственный препарат.

В регистрационное удостоверение необходимо включить подробную информацию о любых

условиях, ограничениях поставок или использовании лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный препарат может стать доступным для пациентов. Обычно это называется "регуляторным статусом" лекарственного препарата. Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит ли лекарственный препарат продаже по рецепту или без рецепта. Он также может ограничивать места распространения (например, ограничение применением только в стационарном учреждении). В отношении лекарственных препаратов, приобрести которые можно только по рецепту, необходимо ввести дополнительные условия, а именно классифицировать их на лекарственные препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту.

Большинство проблем по безопасности могут быть соответствующим образом решены при осуществлении рутинных мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее в отношении некоторых рисков рутинные мероприятия по минимизации рисков могут быть недостаточными, поэтому могут потребоваться дополнительные мероприятия по минимизации рисков.

6.2.5.5.2. Часть V ПУР. Раздел "Дополнительные мероприятия по минимизации рисков".

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков (то есть мероприятия, которые не относятся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков) должны быть предложены, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Ряд дополнительных мероприятий по минимизации рисков основан на способах информирования, которые выходят за рамки ОХЛП и ИМП (ЛВ).

По дополнительным мероприятиям по минимизации рисков представляются детальное описание и обоснование необходимости их применения. В данный раздел ПУР необходимо включить только те мероприятия, которые связаны с безопасным и эффективным использованием, они также должны быть научно обоснованными, разработанными и выполняться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков после их согласования с уполномоченным органом государств-членов становятся условием для получения регистрационного удостоверения. В соответствующих случаях полная информация о дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (в том числе черновой вариант учебных материалов) должна быть представлена в приложении N 9 к ПУР.

Обучающие материалы не должны носить рекламный характер. Уполномоченные органы государств-членов согласовывают и утверждают обучающие материалы, разработанные в рамках плана по минимизации рисков.

Для лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество, рекомендуется разрабатывать максимально близкие по форме и содержанию обучающие материалы и материалы для пациентов.

6.2.5.5.3. Формат плана (планов) по минимизации рисков.

Каждая проблема по безопасности, определенная в спецификации по безопасности, должна быть проанализирована в данном разделе ПУР по следующей форме:

описание проблемы по безопасности;

цель предложенных действий;

рутинные меры минимизации рисков;

дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если имеются), задачи по каждому дополнительному мероприятию и обоснование необходимости;

способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения поставленных целей;

цель минимизации рисков (критерии оценки успешности принятых мер);

основные этапы оценки и отчетности.

Для рутинных мер по минимизации рисков текст, предлагаемый в ОХЛП и ИМП (ЛВ), должен быть представлен вместе с детальным описанием других рутинных мероприятий по минимизации рисков, предложенных в связи с проблемами по безопасности.

6.2.5.5.4. Обновления плана по минимизации рисков.

При обновлении ПУР должен включать оценку выполняемых рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Результаты официальной оценки мероприятий по минимизации рисков также должны быть включены в данный раздел. В рамках

данной критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен выявлять и оценивать факторы, которые либо способствуют достижению поставленных целей по минимизации риска, либо показывают низкий уровень эффективности мероприятий по минимизации рисков. Должен быть дан комментарий в отношении возможной необходимости введения дополнительных мероприятий и (или) изменения выполняемых мероприятий по минимизации рисков по каждой проблеме по безопасности.

6.2.5.5.5. Часть V ПУР. Раздел "Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков".

Мероприятия по минимизации рисков представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственный препарат. Оценку эффективности деятельности по минимизации рисков при реализации этих целей следует выполнять на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата, чтобы убедиться в том, что неблагоприятные последствия, связанные с нежелательными реакциями, минимизированы и, следовательно, соотношение "польза - риск" лекарственного препарата оптимизировано.

В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков необходимо разработать и внедрить альтернативные мероприятия. В определенных случаях в результате оценки стратегии может быть сделан вывод, что мероприятия по минимизации рисков не могут контролировать риски в требуемой степени для обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском, что означает необходимость отзыва лекарственного препарата с рынка или ограничения его применения только той подгруппой пациентов, в отношении которой польза перевешивает риски.

6.2.5.6. Часть VI ПУР - резюме плана по минимизации рисков.

Резюме ПУР для каждого лекарственного препарата должны быть доступны общественности. Резюме должно включать ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого лекарственного препарата, она должна содержать важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

Данная часть ПУР должна содержать следующие обобщенные разделы информации, основанной на модулях CI, CVIII части II ПУР и частях IV и V ПУР:

обзор эпидемиологии заболеваний;

обобщенные данные по оценке эффективности и пользы;

отсутствующая информация по эффективности и пользе;

обобщенная информация по проблемам по безопасности;

таблицы:

сводная таблица мероприятий по минимизации рисков в отношении каждой проблемы по безопасности;

планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора, включающая детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

6.2.5.6.1. Часть VI ПУР. Раздел "Обзор эпидемиологии заболевания и обобщенные данные по оценке эффективности и пользы".

Держатель регистрационного удостоверения должен обобщить данные по эпидемиологии заболевания или состояния, являющегося показанием к назначению лекарственного препарата, с учетом детального описания в модуле CI части II ПУР. При этом информация доносится до целевой популяции методом изложения фактов и на соответствующем неспециализированном языке. Если лекарственный препарат применяется в качестве диагностического средства, используется при анестезии или имеет иные сходные показания, не связанные с конкретным заболеванием или состоянием, данный раздел обзора может быть опущен.

6.2.5.6.2. Часть VI ПУР. Раздел "Обобщенная информация по проблемам по безопасности (изложенная на доступном для потребителя языке)".

В данном разделе следует кратко описать проблемы по безопасности на языке, понятном

для пациентов (лиц, осуществляющих уход за пациентами). Раздел также включает описание частоты и степени тяжести состояний, обусловленных проблемами по безопасности. Что касается важных потенциальных рисков, необходимо разъяснить причины возникновения данных рисков, а также возможных неопределенностей в их оценке (например, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях при назначении данного лекарственного препарата). В отношении важной отсутствующей информации указывается, какое влияние это может оказать на целевую популяцию и как отражается на рекомендациях (например, наличие противопоказаний, предостережений).

6.2.5.6.3. Часть VI ПУР. Раздел "Сводная таблица мероприятий по минимизации рисков в отношении каждой проблемы по безопасности".

В данном разделе необходимо перечислить проблемы по безопасности и представить резюме мероприятий по минимизации рисков, предложенных для каждой проблемы по безопасности. При наличии более одного плана минимизации рисков (представленных в части V ПУР) для каждого из них необходимо представить отдельную таблицу.

6.2.5.6.4. Часть VI ПУР. Раздел "Планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора".

В данном разделе должен быть представлен список (в табличном формате) планируемых мероприятий в отношении исследования эффективности и дальнейшего изучения проблем по безопасности. Целью является представление обзора запланированного пострегистрационного развития лекарственного препарата в отношении оценки эффективности и фармаконадзора, а также рассмотрение основных этапов, связанных с каждым исследованием или мероприятием. Данная таблица должна объединять таблицы из пунктов 6.2.5.3.4 и 6.2.5.4.1 настоящих Правил. В каждой строке таблицы указывается причина проведения исследования, название и краткое описание исследования, сроки и основные этапы выполнения.

6.2.5.6.5. Часть VI ПУР. Раздел "Резюме изменений, внесенных в план управления рисками".

В разделе представляется информация в табличной форме с перечнем всех существенных изменений, внесенных в ПУР, в хронологическом порядке. Информация должна включать, например, дату включения в план новых проблем по безопасности или исключения обозначенных ранее, даты добавления или окончания новых исследований безопасности, краткое резюме изменений, внесенных в план мероприятий по минимизации рисков, а также даты согласования данных изменений.

6.2.5.7. Часть VII ПУР - приложения к ПУР.

ПУР должен содержать следующие приложения:

приложение N 1 к ПУР: Текущая (или предлагаемая, если лекарственный препарат не зарегистрирован) версия ОХЛП и ИМП (ЛВ);

приложение N 2 к ПУР: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ клинических исследований;

приложение N 3 к ПУР: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ фармакоэпидемиологических исследований;

приложение N 4 к ПУР: Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части III ПУР;

приложение N 5 к ПУР: Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями;

приложение N 6 к ПУР: Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части IV ПУР;

приложение N 7 к ПУР: Новые доступные отчеты об исследованиях;

приложение N 8 к ПУР: Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо);

приложение N 9 к ПУР: Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал);

6.2.6. Взаимосвязь между ПУР и периодическим обновляемым отчетом по безопасности.

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПУР и ПООБ. Главной целью ПООБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные документы являются взаимодополняющими. ПООБ

рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы лекарственного препарата в установленные временные периоды, поэтому в нем будет рассматриваться общий профиль риска и пользы лекарственного препарата (в гораздо более широком диапазоне возможных нежелательных реакций). Предполагается, что лишь небольшая часть рисков будет классифицироваться как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и рассматриваться в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

В случае если ПООБ и ПУР представляются одновременно, ПУР должен отражать заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в ПООБ. Например, если в ПООБ сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесении к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный риск должен быть включен в число проблем по безопасности в обновленную версию ПУР, представляемую одновременно с ПООБ. План по фармаконадзору и план по минимизации рисков должны в этом случае быть соответствующим образом обновлены с отражением предложений держателя регистрационного удостоверения по дальнейшему изучению данной проблемы по безопасности и мерам по минимизации сопряженного риска.

6.2.7. Принципы оценки ПУР.

Основные вопросы, которые должны быть рассмотрены при подготовке или пересмотре ПУР для лекарственного препарата, включают анализ информации, выполняемый с учетом профиля соответствующего документа системы фармаконадзора, или анализ мероприятий по фармаконадзору.

6.2.7.1. Спецификация по безопасности анализируется по следующим вопросам:

были ли включены в спецификацию по безопасности все соответствующие части;

были ли пересмотрены все соответствующие данные при составлении спецификации по безопасности, то есть имеются ли важные (нерешенные) вопросы из других разделов досье, которые не были рассмотрены в спецификации по безопасности;

если часть целевой популяции не была изучена, были ли включены соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией;

какие существуют ограничения базы данных по безопасности и какую степень уверенности она обеспечивает в отношении правильности оценки профиля по безопасности лекарственного препарата;

включает ли спецификация по безопасности оценку специфических рисков, таких, например, как применение не по одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской ошибки, передачи инфекционных агентов;

представляет ли спецификация по безопасности реальное отражение проблем по безопасности (то есть важные выявленные риски, важные потенциальные риски и важная отсутствующая информация), касающихся лекарственных препаратов;

содержит ли спецификация по безопасности генерического лекарственного препарата все проблемы по безопасности, установленные для референтного лекарственного препарата;

соответствует ли указанное место лекарственного препарата в терапевтическом арсенале предполагаемому назначению и современной медицинской практике.

6.2.7.2. План по фармаконадзору анализируется по следующим вопросам:

все ли проблемы по безопасности, устанавливаемые спецификацией по безопасности, включены в план по фармаконадзору;

достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору (как это представлено в описании системы фармаконадзора) или есть необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконадзору;

дано ли четкое определение и описание деятельности по фармаконадзору в плане по фармаконадзору, является ли данная информация достаточной для идентификации, или характеристики рисков, или представления отсутствующей информации;

включает ли ПУР соответствующие и адекватные предложения для мониторинга медицинских ошибок при применении лекарственного препарата;

являются ли предложенные дополнительные исследования необходимыми и (или) полезными;

согласно представленным проектам протоколов исследований являются ли предлагаемые

исследования в плане по фармаконадзору адекватными для изучения научных вопросов и выполнимыми;

определены ли соответствующие основные сроки и этапы в отношении предлагаемых мер, представления результатов и обновления плана по фармаконадзору.

6.2.7.3. Планы пострегистрационных исследований безопасности анализируются по следующим вопросам:

соответствуют ли описание эффективности лекарственного препарата и информация об исследованиях и конечных точках, на которых она основывалась, содержанию досье;

носят ли какие-либо из предложенных исследований рекламный характер (то есть не являются ли они исследованиями, которые не ставят перед собой достоверный научный вопрос в качестве первоочередной цели и которые предназначены для повышения спроса на лекарственный препарат);

насколько надежны данные по эффективности и существует ли необходимость запроса на проведение дальнейших исследований эффективности в качестве условия получения регистрационного удостоверения.

6.2.7.4. Мероприятия по минимизации рисков анализируются по следующим вопросам:

соответствующим ли образом информация о лекарственном препарате отражает все важные выявленные риски и важную отсутствующую информацию;

необходимо ли включить в информацию о лекарственном препарате потенциальные риски, достаточно актуальные в отношении безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

соответствует ли предлагаемая формулировка о рисках и их выявлении информации и рекомендациям в ОХЛП;

рассмотрены пути снижения риска медицинских ошибок при применении лекарственного препарата;

были ли мероприятия по минимизации риска использованы при разработке ОХЛП, ИМП (ЛВ), специальных мер применения лекарственного препарата (включая разработку специальной конструкции устройства ввода и контейнеров в случае необходимости) и дизайна упаковки;

были ли предложенные мероприятия по минимизации рисков адекватными рискам и достаточными;

были ли предложены дополнительные мероприятия по минимизации рисков и могут ли они быть оценены как соразмерные рискам и адекватно обоснованные;

включено ли подробное описание предложенных методик для измерения и оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков и являются ли они целесообразными;

были ли критерии оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков определены изначально.

6.2.7.5. При оценке необходимости подготовки обновления ПУР анализируются следующие вопросы:

были ли новые данные включены в спецификацию по безопасности;

были ли в план по фармаконадзору внесены соответствующие изменения (если это необходимо с учетом новых данных);

насколько эффективными были введенные мероприятия по минимизации рисков;

были ли в случае необходимости предложены изменения в мероприятия по минимизации рисков;

свидетельствуют ли новые данные о том, что требуется официальная оценка соотношения "польза - риск" (если это еще не было сделано в ПООБ).

6.2.8. Системы качества и управление документацией.

Несмотря на то что в процесс написания ПУР может быть вовлечено много экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несут уполномоченные лица по фармаконадзору в государствах-членах. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР, когда становится доступной новая информация, и должен применять принципы обеспечения качества, изложенные в разделе 2 настоящих Правил. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления ПУР в уполномоченные органы государств-членов с

указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР. Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, могут подвергнуться проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору.

6.3. Требования к представлению

6.3.1. Ситуации, в которых должен быть представлен ПУР.

Представление ПУР или (в соответствующих случаях) его обновления могут потребоваться в любое время в течение жизненного цикла лекарственного препарата.

6.3.1.1. При первичной подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата ПУР представляется в следующих случаях:

при подаче на регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее не зарегистрированное государством-членом действующее вещество;

при подаче на регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее не зарегистрированную государством-членом комбинацию действующих веществ;

при заявлении на регистрацию лекарственного препарата биологического происхождения.

Уполномоченный орган государства-члена вправе потребовать представление ПУР при заявлении на регистрацию лекарственного препарата в иных случаях, когда обеспечение применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мероприятий по минимизации рисков.

6.3.1.2. Уполномоченный орган государства-члена вправе потребовать представление ПУР в следующих случаях:

при внесении значительных изменений в существующее регистрационное удостоверение лекарственного препарата, область применения, аспекты производственного процесса (например, новая лекарственная форма, новый способ введения, новый способ производства биотехнологических лекарственных препаратов, введение педиатрических показаний, другие значительные изменения в показаниях);

если существует проблема по безопасности, оказывающая влияние на соотношение "польза - риск";

при подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата, если в отношении лекарственного препарата имеется существующий ПУР.

6.3.1.1. Требования в особых ситуациях.

Как правило, необходимо представлять все части ПУР. Тем не менее в некоторых случаях, описанных ниже, в соответствии с концепцией пропорциональности некоторые части или модули могут быть опущены, если только уполномоченный орган государства-члена не представляет иных требований. Любые проблемы по безопасности, выявленные в отношении референтного лекарственного препарата в разделе, исключенном из общего представления ПУР, необходимо включить в модуль CVIII ПУР, за исключением случаев, когда они больше не являются актуальными.

Первичная подача на регистрацию генерических лекарственных препаратов.

В случае первичной подачи на регистрацию генерических лекарственных препаратов, для которых по оригинальным лекарственным препаратам введен ПУР, модули CII - CV спецификации по безопасности ПУР могут быть опущены. Модуль CVI спецификации по безопасности ПУР должен быть основан на представлении информации о проблемах по безопасности, установленных для оригинального лекарственного препарата, если только генерический лекарственный препарат не отличается по своим свойствам настолько существенно, что это может повлиять на профиль безопасности, либо если иное не требует уполномоченный орган государства-члена. Если в отношении оригинального лекарственного препарата не введено никаких дополнительных мероприятий по фармаконадзору или проведению исследований эффективности в качестве условия для получения регистрационного удостоверения, части III и IV ПУР и раздел о планируемом пострегистрационном развитии в части VI ПУР могут не представляться.

При представлении обновления ПУР в его необходимо включить модуль CV спецификации по безопасности ПУР.

Подача на включение нового показания по медицинскому применению лекарственного препарата, зарегистрированного на территориях государства-члена на протяжении последних 10 лет.

При подаче заявления на включение нового показания на уже зарегистрированный на протяжении последних 10 лет на территориях государств-членов лекарственный препарат данные клинических исследования, связанные с уже одобренными показаниями, могут быть исключены из модуля CIII спецификации по безопасности ПУР, а модуль CIV спецификации по безопасности ПУР должен включать информацию только в отношении целевых групп популяции по новому показанию, если только уполномоченный орган государства-члена не представляет иных требований. Тем не менее могут быть включены данные об опыте использования уже зарегистрированных лекарственных препаратов у особых групп населения, которые анализируются в модуле CIV спецификации по безопасности ПУР.

При подаче заявлений на первичную государственную регистрацию требования к представлению информации по частям ПУР приведены в таблице 1.

Таблица 1. Требования к представлению информации по частям ПУР при подаче заявления на регистрацию

Вид лекарственного препарата	Часть I	Часть II									Части				
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVIa	CVII	CVIII	III	IV	V	VI	VII
Новое действующее вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Генерический лекарственный препарат	+						+	+	+	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	§	§	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гибридный лекарственный препарат	+	+	*	*		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечания: 1. Символ "§" означает, что информация по данному разделу может не представляться в отдельных случаях (при наличии документального обоснования).

2. Символ "*" означает, что предъявляются модифицированные требования к составлению части.

Первоначальный ПУР для лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территориях государства-члена на протяжении 10 лет.

Если уполномоченный орган государства-члена не определяет иные требования, то держатели регистрационных удостоверений, которые должны представить первоначальный ПУР для реализуемых на рынке государства-члена лекарственных препаратов, могут опустить модули CII и CIV спецификации по безопасности ПУР при соблюдении всех следующих условий:

лекарственный препарат был размещен на рынке в течение последних 10 лет или ранее до установления требования к ПУР;

требование к ПУР не связано с подачей заявки на внесение значительного изменения в существующее регистрационное удостоверение, область применения, аспекты производственного процесса. Если данное условие не применимо, данные клинических исследований, связанные с этими изменениями, должны быть представлены в модуле CIII спецификации по безопасности ПУР, а модуль CIV спецификации по безопасности ПУР может быть исключен.

Обсуждение существующих пострегистрационных данных и их применимости к целевым группам пациентов должно быть подробно расписано в разделе CV спецификации по безопасности ПУР.

6.3.2. Обновления плана управления рисками.

Если ПУР был ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрации для действующего вещества, любые последующие представления должны подаваться в виде обновления за исключением случаев, когда оговаривались иные требования. Каждое представление ПУР должно иметь четкий номер версии и быть датировано. Это относится к представлению ПУР полностью или только к его части или модулю. Версии с изменениями, имеющие идентифицирующую информацию, должны быть представлены вместе с сопроводительным письмом, включающим подробное описание изменений с момента последней представленной версии.

Сроки представления обновлений ПУР устанавливаются при его введении и также являются условием сохранения регуляторного статуса. Данные установленные сроки являются максимально допустимыми и не снимают ответственность с держателя регистрационного удостоверения по контролю профиля безопасности лекарственного препарата и требований по представлению обновленного ПУР в случае выявления значительных изменений в оценке соотношения "польза - риск" соответствующих лекарственных препаратов, включенных в ПУР, вне установленного графика подачи обновлений.

Если с момента последнего представления в ПУР не было внесено никаких изменений (то есть плановое обновление происходит вскоре после окончания процедуры), держатель регистрационного удостоверения может представить письмо, в котором объясняется отсутствие изменений, и по согласованию с уполномоченным органом государства-члена не представлять обновление ПУР.

Если не оговорено иное, в случаях, когда ПООБ и ПУР являются необходимыми для лекарственного препарата, плановые обновления ПУР должны быть представлены в то же время, что и плановые обновления ПООБ.

После обновления ПУР план по минимизации рисков при необходимости должен включать оценку эффективности и результатов рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков (в соответствии с требованиями подпункта 6.2.5.5.4 настоящих Правил).

6.3.3. Прозрачность.

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают взаимную доступность отчетов о результатах оценки представляемых ПУР и резюме ПУР через интегрированную информационную систему Союза.

7. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты

7.1. Структуры и процессы

Настоящий раздел определяет основные принципы процедур сбора, регистрации и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

7.1.1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связываемых с применением лекарственных препаратов, полученных из различных источников без предварительного запроса и поступивших по запросу.

В целях обеспечения возможности сбора достаточного количества сообщений о нежелательных реакциях и их последующей научно обоснованной оценки необходимо развивать систему фармаконадзора.

Система должна быть разработана таким образом, чтобы она обеспечивала надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежелательных реакциях (в отношении подлинности, разборчивости, точности, последовательности), возможности выполнения проверки и максимальной полноте данных для их клинической оценки.

Следует структурировать систему таким образом, чтобы она позволяла своевременно валидировать отчеты о подозреваемых нежелательных реакциях и обмениваться ими с уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений в сроки, устанавливаемые законодательством государств-членов.

7.1.1.1. Сообщения, полученные не по запросу.

7.1.1.1.1. Спонтанные сообщения.

Спонтанное сообщение - это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляет в адрес уполномоченного органа государства-члена, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, региональный центр, токсикологический центр) без предварительного запроса и которое описывает одну или более подозреваемых нежелательных реакций у пациента, которому назначался один или более лекарственных препаратов. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных видов организованного сбора данных.

Первоисточником подозреваемой нежелательной реакции является лицо, которое представило информацию о случае развития нежелательной реакции. В случае если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников, в том числе от работника системы здравоохранения, пациента или потребителя, данные по всем первоисточникам должны быть включены в раздел "Первоисточник" формы сообщения о нежелательной реакции.

Получение сообщений в ответ на меры стимулирования в виде рассылки "Обращений к специалистам системы здравоохранения", публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений или судебных исков в отношении класса лекарственных средств, следует также считать спонтанными сообщениями.

Сообщения пациента или потребителя о нежелательных реакциях следует обрабатывать как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором отсутствует указание на наличие причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Таким образом, все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи.

Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание на отсутствие взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата.

7.1.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе.

Научная медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держателям регистрационных удостоверений следует быть информированными о возможных публикациях путем выполнения систематического обзора литературы, широко используемых справочных баз данных (в том числе Medline, Excerpta Medica или Embase), не реже 1 раза в неделю. Держателю регистрационного удостоверения следует удостовериться, что обзор литературы включает в себя использование баз данных, которые содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату. Помимо этого, следует предусмотреть, чтобы представительства всех компаний были осведомлены о публикациях в местных медицинских изданиях и соответствующим образом информировали о них отдел безопасности компании.

Держателям регистрационных удостоверений следует просматривать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, публикуемых в научно-медицинской литературе, в том числе важные опубликованные тезисы в материалах конференций или проекты монографий, чтобы выявлять и регистрировать сообщения о нежелательных реакциях, связанных с лекарственными препаратами, представляющие собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то соответствующему держателю регистрационного удостоверения следует рассматривать лекарственные препараты, которые определяются авторами публикации как имеющие по меньшей мере возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми нежелательными реакциями. Это относится также и к сообщениям, опубликованным в научно-медицинской литературе в государствах, в которых держатель регистрационного удостоверения имеет удостоверение о регистрации, но никогда не осуществлял коммерческое внедрение лекарственного препарата.

Сообщения, оцененные как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям законодательства государств-членов. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелательной реакции, определяется с момента, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась информация о случае нежелательной реакции, отвечающая требованиям к минимальной информации для срочного репортирования. Следует оформлять один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении представлять важную для оценки медицинскую информацию. Ссылки на публикации следует приводить как источник сообщения о нежелательной реакции.

7.1.1.1.3. Сообщения из других источников.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции из немедицинского источника, например, из непрофильных печатных изданий или других средств информации, ему следует обрабатывать его как спонтанное сообщение. Следует приложить максимум усилий, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. К данному типу сообщений применяются требования в отношении времени представления сообщений, как и для всех спонтанных сообщений.

7.1.1.1.4. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" или цифровых средств информации.

Держателям регистрационных удостоверений следует регулярно просматривать в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" или цифровых средствах информации веб-сайты, вебстраницы, блоги, видеоблоги, социальные сети, интернет-форумы, видеочаты, порталы по теме здравоохранения, находящиеся под их управлением или ответственностью, на

наличие потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их (при этом пожертвование (финансовое или иное) в адрес организации или сайта производителем лекарственных препаратов или держателем регистрационного удостоверения не является владением, при условии, что производитель лекарственных препаратов или держатель регистрационных удостоверений не контролирует окончательное содержание сайта). Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование в отношении времени представления потенциальных валидных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов, начиная с даты, когда информация была размещена.

Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется выполнение активного мониторинга специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, в том числе сайтов поддержки пациентов или групп с определенными заболеваниями, чтобы проверять, описывают ли они важные вопросы безопасности, которые могут потребовать составления сообщения в соответствии с требованиями. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации должна определяться рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций, описанные в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" или цифровых средствах информации, полученные без запроса, следует обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним требований в отношении времени репортирования, как для иных спонтанных сообщений.

В отношении случаев нежелательных реакций, описанных в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" или цифровых средствах информации, идентифицируемость составителя сообщения относится к проверке существования реального лица, то есть возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета (например, был представлен действительный адрес электронной почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то в качестве страны первоисточника следует использовать страну, где информация была получена, в зависимости от того, где выполняется мониторинг.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного репортирования.

7.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу, - это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают в себя клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников или сбор данных об эффективности или приверженности пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не следует считать спонтанными сообщениями.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований, и выполнять оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного репортирования.

7.1.2. Валидация сообщений.

7.1.2.1. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, которые имеют положительные результаты валидации. С целью выполнения этого требования все сообщения о нежелательных лекарственных реакциях до их представления в уполномоченные органы государств-членов должны быть подвергнуты валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая

информация включает в себя:

идентифицируемый репортер (первоисточник), который может быть идентифицирован по имени или инициалам, адресу или квалификации (например, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент, потребитель или другое лицо, не являющееся специалистом в сфере здравоохранения). Репортер считается идентифицируемым в случае наличия контактных данных, обеспечивающих возможность подтвердить сообщение или выполнить последующее наблюдение, если это необходимо. Следует, чтобы были идентифицируемыми все стороны, которые представляют информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу. Если репортер не желает представлять контактные данные, следует считать сообщение о нежелательной реакции валидным при условии, что организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером;

идентифицируемый пациент, который может быть идентифицирован путем указания его инициалов, идентификационного номера, даты рождения, возраста или возрастной группы и пола. Информация об идентификации пациента должна быть максимально полной;

по меньшей мере один подозреваемый лекарственный препарат;

по меньшей мере одна подозреваемая нежелательная реакция. Если первоисточником сделано утверждение в прямой форме о том, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и нежелательной реакцией, и получатель (уполномоченный орган государства-члена или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, поскольку минимальная требуемая информация является неполной. Сообщение также определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается, что пациент перенес нежелательную реакцию и не представлено указание вида нежелательной реакции или описание перенесенной нежелательной реакции.

7.1.2.2. При сборе сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях через информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет" или цифровые средства информации термин "идентифицируемый" относится к возможности проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

7.1.2.3. Отсутствие какого-либо из этих 4 элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны проявлять особую тщательность в работе по сбору недостающих элементов данных в сообщениях. Тем не менее сообщения о нежелательных реакциях, минимальная информация о которых является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора с целью их использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

7.1.2.4. Если одной стороне (уполномоченному органу государства-члена или держателю регистрационного удостоверения) становится известно, что репортер мог сообщить о подозреваемой нежелательной реакции также и другой заинтересованной стороне, такое сообщение тем не менее следует считать валидным сообщением о нежелательной реакции. Сообщение о нежелательной реакции должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

7.1.2.5. Если имеется несогласие между исследователем и держателем регистрационного удостоверения или спонсором исследования в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции при проведении пострегистрационных неинтервенционных исследований, не следует переводить случай нежелательной реакции в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о нежелательной реакции следует представить мнения исследователя и держателя регистрационного удостоверения или спонсора исследования.

7.1.3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях.

7.1.3.1. Если при первоначальном получении сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях информация в них неполная, следует проводить последующую работу с такими сообщениями, чтобы получить дополнительную подробную информацию, являющуюся важной для научной оценки случаев развития нежелательных реакций.

7.1.3.2. Применяемые методы восстановления информации следует нацелить на оптимизацию сбора недостающей информации. По возможности следует получать письменное подтверждение сведений, представленных в устной форме. Эту стандартную деятельность по фармаконадзору следует осуществлять с применением мер, поощряющих первоисточник (репортера) представлять новую информацию, важную для научной оценки репортируемого вопроса безопасности.

7.1.3.3. Если информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие нежелательной реакции, и является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на представление дополнительной информации у соответствующего медицинского работника. Если медицинский работник подтвердил (полностью или частично) случай нежелательной реакции, исходное сообщение по которому представлено потребителем или пациентом, следует точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции.

7.1.3.4. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с лекарственными препаратами биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного препарата в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового наименования лекарственного препарата и номера партии лекарственного препарата.

7.1.4. Управление данными.

7.1.4.1. Электронные данные и сообщения на бумажных носителях о подозреваемых нежелательных реакциях следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями (включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров), в соответствии с требованиями законодательства государства-члена о неприкосновенности данных. Следует хранить в тайне идентифицируемые персональные сведения о составляющих отчеты специалистах системы здравоохранения (репортерах).

7.1.4.2. Чтобы обеспечить сохранность и конфиденциальность данных по фармаконадзору, следует обеспечить строгий контроль доступа к документам и базам данных и предоставить право доступа только уполномоченному персоналу. Данное требование по обеспечению безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных. В связи с этим следует реализовать процедуры обеспечения безопасности и сохранности данных во время передачи данных.

7.1.4.3. Если передача данных по фармаконадзору происходит в пределах организации или между организациями, следует применять такой механизм, при котором имеется подтверждение того, что все уведомления получены. В данном случае следует обеспечить процесс подтверждения и (или) сверки информации. Информацией о сообщении о случае развития нежелательной реакции могут обмениваться только заинтересованные лица в анонимном формате.

7.1.4.4. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать к ним доступ уполномоченных лиц в режиме реального времени.

7.1.4.5. Процедура использования специальной терминологии при вводе данных должна мониторироваться и быть валидированной путем выполнения аудита по обеспечению качества систематически либо посредством проведения периодической выборочной оценки. Персонал должен быть проинструктирован о процедуре ввода данных с использованием терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без трансформации информации и вмешательства в ее текст, во время ввода данных или передачи электронных данных следует избегать изменений (добавления или удаления информации). Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует перекодировать с использованием соответствующей терминологии.

7.1.4.6. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость ("аудиторский след") всех введенных или измененных данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое эти данные передаются.

7.1.4.7. Следует регулярно проводить проверку базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

7.1.5. Управление качеством.

7.1.5.1. Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует разработать и внедрить систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие системы фармаконадзора необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях (например, на таких стадиях, как сбор данных, передача данных, управление данными, кодирование и архивирование данных, валидация случая, оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях). Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содержащим информацию о последующей оценке, следует проверять с помощью процедур контроля качества, которые делают возможной валидацию сохраненных данных сопоставлением с исходными данными или их изображениями. В связи с этим следует иметь постоянный доступ к данным первоисточника (например, к письмам, сообщениям, полученным (переданным) по электронной почте, записям телефонных разговоров, которые содержат подробные сведения о реакции) или изображениям данных источника.

7.1.5.2. Письменные СОП должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех участвующих в работе с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты сторон. Должно быть разработано и внедрено положение о надлежащем контроле и при необходимости об изменении системы. Данное требование распространяется на деятельность, осуществление которой производится по контракту с третьими сторонами, письменные СОП которых следует проверять, чтобы удостовериться, что такие СОП являются соответствующими и отвечают применяемым требованиям.

7.1.5.3. Следует проводить надлежащее обучение персонала, который непосредственно осуществляет деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут заниматься получением или обработкой сообщений по безопасности (например, подразделения по клинической разработке, продажам, медицинской информации, юридической работе, контролю качества) Обучение должно проводиться по соответствующим разделам законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также включать специальное обучение по выполнению обработки отчетов.

7.1.6. Особые ситуации.

7.1.6.1. Использование лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью.

7.1.6.1.1. Беременность.

Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, когда эмбрион или плод мог подвергаться воздействию лекарственных средств (посредством воздействия на мать либо передачи лекарственного средства через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии лекарственного препарата на развитие ребенка. Если действующее вещество (или 1 из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует принимать во внимание при оценке возможности воздействия лекарственного препарата на плод, в случае если лекарственный препарат принимался до зачатия.

Следует обеспечить наличие максимально подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных препаратов на организм матери и плода во время беременности с целью возможности проведения оценки причинно-следственной связи. Для оценки таких сообщений могут быть разработаны и использоваться стандартные вопросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связываемые с воздействием лекарственного препарата во время беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции, которые подлежат срочному репортированию в соответствии с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза, и законодательством государств-членов.

Такие случаи включают:

сообщения о врожденных аномалиях или отставании в развитии у плода или ребенка;

сообщения о смерти плода и самопроизвольном аборте;

сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

Не подлежат срочному репортированию такие иные случаи, как сообщения о прерывании беременности без указания информации о наличии или отсутствии врожденного порока развития, сообщения о воздействии лекарственного препарата на течение беременности без данных об исходе или сообщения, в которых содержится информация о нормальном исходе, поскольку в них не содержится однозначного указания на наличие подозреваемой нежелательной реакции. Однако данные сообщения следует обрабатывать также, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата на организм матери и плода во время беременности могут подлежать срочному репортированию. Данное требование (условие) может быть включено в ПУР и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению лекарственного препарата во время беременности или его выраженной тератогенностью и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга безопасности (например, в отношении лекарственных средств, подобных талидомиду, изотретиноину).

Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы государств-членов о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, сигнала о группе сходных аномальных исходов беременности).

7.1.6.1.2. Кормление грудью.

Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые возникают у младенцев после воздействия на их организм лекарственного препарата при его проникновении в грудное молоко.

7.1.6.2. Использование лекарственного препарата в педиатрии и у пожилых людей.

Следует предпринять все возможные меры для установления и указания возраста или возрастной группы пациента, если о случае нежелательного действия сообщает специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель, для того чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы по безопасности, специфичные для определенной возрастной группы населения.

Если использование лекарственного препарата распространено среди групп пациентов, не включенных в одобренную ОХЛП, важно, чтобы уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений осуществляли мониторинг любых последующих проблем по безопасности и принимали соответствующие меры по работе с сигналами об этих проблемах. Держателям регистрационных удостоверений и уполномоченным органам государств-членов следует поощрять специалистов системы здравоохранения составлять и представлять сообщения обо всех подозреваемых нежелательных реакциях, даже если эти реакции имеют место среди групп населения, не включенных в одобренную область применения лекарственного препарата согласно его ОХЛП.

7.1.6.3. Сообщения о передозировке, злоупотреблении и неправильном применении лекарственного препарата, а также о медицинских ошибках или воздействии лекарственного препарата, связанных с профессиональной деятельностью.

В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка или воздействие лекарственного препарата, связанные с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, сведения о них не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные следует вносить в соответствующий ПООБ и ПУР (если применимо). Если данные сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями законодательства государства-члена.

7.1.6.4. Отсутствие терапевтической эффективности.

Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать и выполнять последующую работу по получению полной информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и учитываются в ПООБ. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в

течение 15-дневного срока. К таким случаям относятся отсутствие терапевтической эффективности при применении подозреваемого лекарственного препарата для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо сопровождающиеся появлением нового устойчивого штамма микроорганизма, ранее считавшегося восприимчивым), а также в случае если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы.

Для вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

7.1.7. Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственного препарата.

Представлению в уполномоченные органы государств-членов подлежат только сообщения о нежелательных реакциях, прошедшие валидацию. Отсчет времени выполнения процедуры срочного репортирования сообщений начинается с того момента, когда информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю регистрационного удостоверения (включая медицинских представителей и подрядчиков). Эта дата считается датой начала отсчета ("день ноль").

Если держатель регистрационного удостоверения отдает часть деятельности по фармаконадзору на аутсорсинг, необходимо обеспечить наличие принятых в форме письменного документа точных процедур или заключенных соглашений о разделении обязанностей в области фармаконадзора между аутсорсинговой организацией (лицом) и держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по представлению сообщений о нежелательных реакциях в полном объеме. Данные процедуры должны определять, в частности, процессы обмена информацией по безопасности лекарственного препарата, в том числе временные интервалы представления информации и обязанность представлять сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов. Следует избегать дублирования передачи сообщений в уполномоченные органы государств-членов.

В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени ("день ноль") начинается с даты уведомления о публикации, содержащей минимальную информацию. Если с аутсорсинговым лицом или организацией установлены договорные отношения на выполнение поиска по литературным источникам и (или) составление сообщений о нежелательных реакциях, необходимо, чтобы были оформлены письменные подробные соглашения о распределении обязанностей, позволяющие гарантировать, что держатель регистрационного удостоверения сможет выполнить требования законодательства государства-члена по репортированию.

Если получена дополнительная важная информация о ранее представленном сообщении о нежелательной реакции, отсчет времени для составления последующего сообщения в отношении данной реакции начинается заново (то есть срок подачи последующего сообщения отсчитывается с даты получения важной последующей информации). При составлении сообщения важной дополнительной информацией считается новая медицинская или административная информация о подозреваемой нежелательной реакции, которая может оказать влияние на оценку или управление случаем или может изменить его классификацию по степени тяжести. Несущественная дополнительная информация включает обновленные комментарии относительно выполненной оценки случаев или исправления типографических ошибок в предыдущем сообщении о случае.

7.1.7.1. Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях.

Держатели регистрационных удостоверений в течение 15 календарных дней с даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной требуемой информации в соответствии с пунктом 7.1.7 настоящих Правил представляют в уполномоченный орган государства-члена:

сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории государства-члена;

сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территориях иных государств.

Установленный срок репортирования распространяется на первичную и дополнительную информацию о нежелательной реакции на лекарственный препарат.

В случае перевода нежелательной реакции из категории серьезной нежелательной реакции в несерьезную нежелательную реакцию данная информация должна быть представлена в уполномоченный орган государства-члена в течение 15 календарных дней.

7.1.7.2. Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях держателям регистрационных удостоверений следует представлять в уполномоченный орган государства-члена в электронном виде. Формат индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должен соответствовать формату, установленному руководством Международной конференции по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (далее - ICH) "Управление данными по клинической безопасности. Элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" (E2B).

7.1.7.3. Требования по срочному представлению иной информации по безопасности лекарственных препаратов.

Срочному представлению в течение не более 15 календарных дней подлежит следующая важная информация по безопасности, которая может свидетельствовать об изменениях в соотношении "польза - риск" лекарственного препарата:

превышение ожидаемой частоты развития серьезных нежелательных реакций, которое может оказать влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата;

ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв лекарственного препарата с рынка, непродление, аннулирование или приостановка действия регистрационных удостоверений (разрешений на маркетинг) на территориях других государств по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью лекарственного препарата, а также инициированные уполномоченными органами государств-членов или держателями регистрационных удостоверений данного лекарственного препарата;

внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территориях других государств по причинам, связанным с безопасностью лекарственного препарата;

проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного исследования, клинического исследования или доклинического исследования;

данные по безопасности, которые установлены в результате деятельности по выявлению сигнала и могут оказать влияние на соотношение "польза - риск";

проблемы по безопасности, связанные с применением лекарственного препарата не в соответствии с ОХЛП;

проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в ОХЛП, ИМП (ЛВ) или маркировке лекарственного препарата;

недостаточная эффективность лекарственных препаратов, применяемых при патологии, представляющей угрозу жизни человека, а также вакцин и контрацептивных средств (или ее отсутствие);

проблемы по безопасности, связанные с исходным сырьем для производства лекарственного препарата и (или) его поставками.

Данная информация по безопасности представляется в письменном виде в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого зарегистрирован подозреваемый лекарственный препарат. Представление указанной информации по безопасности или эффективности лекарственного препарата следует выполнять незамедлительно, после того, как о ней стало известно держателю регистрационного удостоверения или его уполномоченному представителю. В представляемой информации следует привести описание вышеуказанных данных по безопасности или эффективности подозреваемого лекарственного препарата, действия или меры, предлагаемые в отношении подозреваемого лекарственного препарата. Указанные аспекты профиля безопасности подлежат включению в соответствующие разделы ПООБ лекарственного препарата и анализу.

7.2. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

7.2.1. Обязанности государств-членов.

Уполномоченные органы каждого государства-члена должны располагать системой сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые выявляются на его территории и на которые обращают внимание специалисты системы здравоохранения, пациенты, потребители или держатели регистрационных удостоверений.

Уполномоченные органы каждого государства-члена должны применять соответствующие меры для поощрения специалистов системы здравоохранения на своей территории к представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в уполномоченный орган государства-члена. Кроме того, уполномоченный орган государства-члена вправе наложить на специалистов системы здравоохранения специальные обязательства по представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в уполномоченный орган государства-члена.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные формы бланков с возможностью их непосредственного заполнения пользователем должны находиться в свободном доступе на официальных сайтах уполномоченных органов (уполномоченных организаций) в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов должно быть обеспечено включение в единую базу данных нежелательных реакций государств-членов всех сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленных на территориях государств-членов, представленных в соответствующий уполномоченный орган государства-члена и оцененных как валидные.

Уполномоченным органам государств-членов следует применять меры "выражения признательности" за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление репортерам дополнительной информации о результатах дальнейшего рассмотрения сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты держателями регистрационных удостоверений, уполномоченные органы государств-членов, на территориях которых имела место подозреваемая нежелательная реакция, вправе привлекать держателей регистрационных удостоверений к последующей работе по данным сообщениям.

Каждое государство-член должно обеспечить, чтобы его уполномоченный орган, ответственный за контроль обращения лекарственных препаратов, был проинформирован о любой подозреваемой нежелательной реакции, на которую обратили внимание специалисты любого другого органа государственного управления, ведомства, учреждения или организации, ответственных за безопасность пациентов в данном государстве, и чтобы эти сообщения были представлены в национальную базу данных. В случаях когда сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях были направлены непосредственно в иные органы государственного управления, ведомства, организации и (или) учреждения в данном государстве-члене, уполномоченный орган государства-члена, в полномочия которого входит осуществление фармаконадзора в сфере обращения лекарственных средств, должен иметь с ними соглашения об обмене данными, для того, чтобы эти сообщения направлялись в данный уполномоченный орган государства-члена. Указанное требование распространяется также на случаи развития нежелательных реакций на лекарственные препараты, которые явились следствием медицинских ошибок.

7.2.2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений.

Каждый держатель регистрационного удостоверения должен установить и поддерживать систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, которые поступают в его распоряжение как в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и в ходе проведения пострегистрационных исследований. Держатели регистрационных удостоверений должны создать механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания

сообщений и последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателями регистрационных удостоверений распространяется в том числе на сообщения, относящиеся к лекарственным препаратам, владение которыми не может быть исключено исходя из указанных в сообщении о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственный препарат наименования действующего вещества, состава, номера партии, способа введения, государства первоисточника или государства развития подозреваемой нежелательной реакции.

7.2.2.1. Спонтанные сообщения.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территориях государств-членов или за их пределами. Такие сообщения включают все сигналы о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими подходящими способами. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать свои сайты в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" для содействия сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив на них бланки для заполнения сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для непосредственной связи.

7.2.2.2. Сообщения, полученные по запросу.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территориях государств-членов или за их пределами и выявленных в ходе пострегистрационных исследований. В данные сообщения, полученные по запросу, входят сообщения, полученные по результатам организованного сбора данных, который инициируется, управляется или финансируется держателями регистрационных удостоверений. Данные сообщения также включают сведения, поступившие в ходе выполнения неинтервенционных пострегистрационных исследований, программ использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированных программ использования незарегистрированного лекарственного препарата, других программ поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, программ поддержки пациентов и сбора информации об эффективности или приверженности пациентов лечению, а также ведения реестров.

Держатели регистрационных удостоверений должны внедрить и использовать механизмы сбора полной и всесторонней информации о случаях подозреваемых нежелательных реакций при первичном составлении сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях по результату получения спонтанных сообщений о таких реакциях в целях обеспечения возможности проведения надлежащей оценки сообщения и выполнения требований по срочному репортированию в уполномоченные органы государств-членов (если применимо).

7.2.2.2.1. Сообщения, полученные в ходе проведения неинтервенционных исследований.

Если данные о подозреваемой нежелательной реакции получены в ходе выполнения неинтервенционных исследований, следует раздельно анализировать данные исследований со сбором первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и исследованиями с такими дизайнами, которые основаны на вторичном использовании данных (например, исследования, основанные на пересмотре медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы).

Сообщение составляется, если репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие, как минимум, возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. Сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивается как сомнительная, следует включать в заключительный отчет об исследовании.

В отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых репортер или держатель регистрационного удостоверения подозревает, что имеется, как минимум, возможная причинно-следственной связь с подозреваемым лекарственным препаратом. Прочие сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых имеется подозрение, что они связаны с лекарственными препаратами,

которые не входят в число исследуемых лекарственных препаратов и в которых не установлено взаимодействие с исследуемыми лекарственными препаратами, исследователям следует направлять в уполномоченные органы государств-членов (если это применимо).

При проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявленным нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете об исследовании.

Держатель регистрационного удостоверения вправе уточнить требования по представлению сообщений о нежелательных реакциях в соответствующих уполномоченных органах государства-члена.

Держателю регистрационного удостоверения следует соблюдать законодательство государства-члена, применяемое к представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в независимые этические комитеты государств-членов и исследователям.

7.2.2.2.2. Программа использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного препарата.

Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены о факте подозреваемой нежелательной реакции или выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом:

в случае если нежелательная реакция была выявлена путем активного поиска, следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, у которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного препарата определяется первоисточником сообщения или держателем регистрационного удостоверения как возможная (как минимум). Эти сообщения следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу;

в случае если нежелательная реакция была выявлена не путем активного поиска или запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять как соответствующее сообщение.

7.2.2.2.3. Программа поддержки пациентов.

Программа поддержки пациентов являются разновидностью систем организованного сбора данных, при которых держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к использованию лекарственного препарата большими группами пациентов. Примерами пострегистрационных программ поддержки пациентов являются программы мониторинга заболеваний, мониторинга пациентов, сбора информации о приверженности пациентов лечению, мониторинга в рамках систем компенсации (возмещения).

Допускается проведение активного поиска нежелательных реакций в ходе выполнения различных видов систем организованного сбора данных, в этом случае эти нежелательные реакции следует учитывать как сообщения, полученные по запросу. Отчеты следует составлять только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения причинно-следственная связь установлена как возможная (как минимум).

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в процессе активного поиска (запроса), все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения медицинским работником или пациентом, следует рассматривать как сообщения о полученной не по запросу подозреваемой нежелательной реакции и представлять сообщение соответствующим образом.

7.2.2.3. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе.

Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять мониторинг публикаций в научно-медицинской литературе во всех государствах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных препаратов, и представлять обнаруженные

сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям международных договоров и актов, составляющих право Союза.

Срочному репортированию не подлежат следующие выявленные при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы сообщения (информация) о нежелательных реакциях:

если владение лекарственным препаратом держателем регистрационного удостоверения можно исключить на основании указанных в сообщении наименовании действующего вещества, составе, способе введения, стране первоисточника сообщения или стране происхождения подозреваемой нежелательной реакции;

сообщения на основе информации научных публикаций, которые представляют собой обобщенные анализы данных из общедоступных баз данных или содержат сведения о пациентах в виде таблиц или построчных перечислений. Данный вид научных публикаций описывает нежелательные реакции, которые развиваются в группе пациентов, принимающих определенный лекарственный препарат, с целью выявления или количественной оценки угрозы для безопасности человека, связанной с лекарственным препаратом. Данные статьи часто связаны с фармакоэпидемиологическими исследованиями, их главной целью является обнаружение или оценка определенных рисков, которые могли бы повлиять на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата в целом.

Сведения по безопасности, представленные в таких научных публикациях, следует рассматривать в соответствующих разделах ПООБ и они должны приниматься во внимание при анализе влияния этих сведений на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. О любой новой информации по безопасности, которая может повлиять на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, следует незамедлительно уведомлять уполномоченный орган государства-члена, на территории которого зарегистрирован лекарственный препарат.

7.2.2.4. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами.

Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением лекарственного препарата, фальсификация которого подозревается либо установлена, или лекарственного препарата ненадлежащего качества, данное сообщение подлежит репортированию (в случае отнесения его к валидному сообщению).

В этих случаях в целях охраны общественного здоровья может потребоваться проведение таких срочных мер, как отзыв с рынка 1 дефектной серии лекарственного препарата или более. Держателям регистрационных удостоверений следует использовать систему, обеспечивающую проведение незамедлительной оценки и расследование полученного сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, связанной с фальсифицированным лекарственным препаратом или дефектом качества лекарственного препарата. В случае подтверждения наличия дефекта качества требуется незамедлительное уведомление держателем регистрационного удостоверения непосредственного производителя лекарственного препарата и уполномоченных органов государств-членов.

7.2.2.5. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат.

Инфекционным агентом считается любой микроорганизм, вирус или инфекционная частица (например, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию), патогенные или непатогенные.

Подозрение на факт передачи инфекционных агентов через лекарственный препарат рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в соответствии с требованиями законодательства государств-членов. Данное требование распространяется также на вакцины.

Передача возбудителя инфекции может подозреваться на основании клинических признаков или симптомов, а также лабораторных результатов исследований, указывающих на наличие инфекции у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного препарата. Следует уделять особое внимание обнаружению инфекций или возбудителей инфекций, о которых имеется информации, что они способны передаваться через лекарственный препарат, но при этом следует учитывать также и риск появления неизвестных возбудителей.

Оценку подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного

препарата следует проводить с особой осторожностью и обеспечивать, насколько это возможно, разграничение причин инфицирования (например, инъекция или прием), источника инфекции (например, контаминация лекарственного препарата) и клинического состояния пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное состояние или предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию или ослабление вирулентности (аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного препарата повышает степень доказательности передачи возбудителя инфекции и подозрения на наличие дефекта качества лекарственного препарата.

7.2.2.6. Период между подачей заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о его государственной регистрации.

В период времени между подачей заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о его государственной регистрации у держателя регистрационного удостоверения может появиться информация, изменяющая соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. В обязанности держателя регистрационного удостоверения входит обеспечение незамедлительного представления данной информации уполномоченному органу государства-члена, который проводит экспертизу и регистрацию лекарственного препарата.

7.2.2.7. Период после приостановления действия или отзыва регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с рассматриваемым лекарственным препаратом, после приостановления действия его регистрационного удостоверения с выполнением репортирования в случаях, которые удовлетворяют критериям срочного репортирования.

В случае отзыва регистрационного удостоверения уполномоченные органы должны понуждать держателя регистрационного удостоверения продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат (например, для облегчения выполнения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций или для получения ретроспективных сообщений о нежелательных реакциях).

7.2.2.8. Составление отчетов в период чрезвычайных ситуаций в сфере здравоохранения.

Чрезвычайная ситуация в сфере здравоохранения - это угроза общественному здоровью, официально установленная Всемирной организацией здравоохранения. В случае чрезвычайной ситуации в сфере здравоохранения уполномоченные органы вправе вносить поправки в требования к регулярности составления отчетов о подозреваемых нежелательных реакциях. Такие поправки принимаются отдельно для каждого случая чрезвычайной ситуации и извещения о них размещаются на официальных сайтах уполномоченных органов государств-членов в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет".

7.2.2.9. Сообщения, основанные на судебных исках в отношении вреда, причиненного применением лекарственных препаратов.

С сообщениями, возникающими по результатам рассмотрения судебных исков в отношении применения лекарственных препаратов, следует работать как с сообщениями, полученными без запроса. Следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи нежелательного воздействия с подозреваемым лекарственным препаратом. В этих случаях незамедлительное репортирование осуществляется, если сообщение удовлетворяет критериям, установленным международными договорами и актами, составляющими право Союза и законодательством государств-членов.

7.3. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

7.3.1. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препаратах.

В сообщении о нежелательной реакции следует указывать наименования подозреваемых, взаимодействующих и (или) сопутствующих лекарственных препаратов, их режимы дозирования и даты начала и окончания терапии. Для комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного действующего вещества, необходимо отдельно указывать каждое действующее вещество.

Если в сообщении описываемый случай нежелательной реакции указан как связанный с терапевтическим классом лекарственных препаратов, такое сообщение считается неполным и не отвечает критериям незамедлительного представления в уполномоченные органы. В этом случае лицо, ответственное за представление сообщения в уполномоченные органы государств-членов, должно принять необходимые меры по сбору недостающей информации о подозреваемом лекарственном препарате.

7.3.2. Подозреваемая нежелательная реакция.

В сообщении о нежелательной реакции должен быть указан вид или приведено описание подозреваемой нежелательной реакции.

7.3.3. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи.

Для каждого отдельного сообщения представляется вся имеющаяся информация по развившейся нежелательной реакции. Информация о развитии нежелательной реакции должна быть представлена в логической и временной последовательности, в соответствии с хронологией изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию. Описание должно быть всесторонним и выступать как самостоятельный медицинский отчет, содержащий все известные важные клинические данные и связанные с ними сведения (лабораторные, диагностические и иные сведения), включая характеристику пациента, детализацию лечения, историю болезни, клиническое течение проявлений, диагноз, нежелательные реакции и их исход, важные лабораторные данные и любую другую информацию, которая подтверждает или опровергает подозреваемые нежелательные реакции. Должны быть обобщены важные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования (если применимо).

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений вправе сделать комментарии в отношении характера и оценки причинно-следственной связи между подозреваемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией дополнительно к оценке причинно-следственной связи, которую сделал первоисточник (репортер), если эта оценка представлена.

7.3.4. Результаты анализов и инструментальных исследований.

В описании нежелательной реакции следует фиксировать результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения реакции (явления) (включая анализы, проведенные для исследования причины, не связанной с лекарственным препаратом (например, серологические анализы на инфекционный гепатит при подозрении на гепатит, вызванный лекарственным препаратом)). Следует сообщать о положительных и об отрицательных результатах анализов и инструментальных исследований.

7.3.5. Последующая информация.

Отправителю сообщения о нежелательной реакции следует направлять последующую информацию по нежелательной реакции незамедлительно, если получена новая важная медицинская информация. Важная новая информация означает в том числе новые подозреваемые нежелательные реакции, изменение в оценке причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об изменении первоначальной (предшествующей) информации о случае, если они влияют на медицинскую оценку нежелательной реакции. Идентификация важной новой информации, требующей срочного репортирования, всегда нуждается в медицинском заключении.

Следует учитывать как значительные изменения информации о нежелательных реакциях любые ситуации, при которых по отдельным случаям нежелательных реакций происходит понижение критериев серьезности и (или) оценки причинно-следственной (например, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную или оценка причинно-следственной связи изменяется с имеющей какой-либо уровень взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) и сообщать о таких

случаях согласно требованиям к срочному представлению информации о нежелательных реакциях.

В случае если последующая информация вносит незначительные изменения в первоначальные данные и оценку нежелательной реакции, она не подлежит незамедлительному представлению. Как незначительные изменения рассматриваются изменения отдельных хронологических дат в процессе описания и оценки нежелательной реакции без влияния на оценку либо передачу случая или исправления опечаток в предыдущей версии случая. Следует тем не менее получить медицинское экспертное мнение относительно значимости последующей информации, так как формальная оценка является недостаточной (например, изменение в сообщении о нежелательной реакции даты рождения пациента представляет собой существенное изменение информации о возрасте пациента, если приводит к переносу информации о нежелательном действии лекарственного препарата на иную возрастную группу пациентов).

7.3.6. Аннулирование случаев.

Аннулированный случай - это случай, информацию о котором более не следует учитывать в процедурах оценки. Аннулирование выполняется, если было обнаружено, что вся информация о случае является ошибочной или в случае дублирования отчетов о случае нежелательной реакции. Процесс аннулирования случая выполняется посредством уведомления отправителем получателя о том, что случай более не рассматривается как действительный. Однако сообщение при этом следует сохранить в базе данных фармаконадзора отправителя.

7.4. Сотрудничество со Всемирной организацией здравоохранения

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается регулярное представление сообщений о выявленных на их территориях и подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в Сотрудничающий центр Всемирной организации здравоохранения с целью включения информации об этих случаях в базу данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения.

8. Периодический обновляемый отчет по безопасности

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю регистрационного удостоверения представить оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

Уполномоченными органами государств-членов должна выполняться оценка ПООБ с установлением возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. По результатам оценки ПООБ уполномоченный орган государства-члена определяет необходимость выполнения дальнейших исследований безопасности или эффективности лекарственного препарата, применения тех или иных действий в отношении регистрационного статуса лекарственного препарата или внесения изменений в его ОХЛП в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

8.1. Цели ПООБ

8.1.1. Основной целью ПООБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения "польза - риск" лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата. ПООБ является инструментом пострегистрационной оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата на определенных этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

8.1.2. Держателем регистрационного удостоверения должны постоянно выполняться оценка и анализ влияния новых данных на соотношение "польза - риск", проводиться переоценка данного показателя, а также определяться необходимость оптимизации соотношения "польза -

риск" путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации при выявлении новой информация по безопасности лекарственного препарата в процессе его пострегистрационного применения.

8.2. Принципы оценки соотношения "польза - риск" в ПООБ

Оценка соотношения "польза - риск" должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов посредством реализации эффективных мер по минимизации риска. Информация по безопасности и эффективности лекарственного препарата, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, которые составляют отчетные периоды, является основой для такой оценки и анализа. Оценка включает следующие этапы.

8.2.1. Критический анализ всей информации по безопасности, полученной за отчетный период, с определением возможных выявленных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках либо дополнении информацией этих сигналов уже имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам.

8.2.2. Критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации по безопасности и эффективности лекарственного препарата (как в рамках клинических исследований, так и при применении лекарственного препарата в медицинской практике) и оценка влияния этой информации на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата.

8.2.3. Выполнение интегрального анализа соотношения "польза - риск" на основании всех кумулятивных данных, начиная с даты первой регистрации лекарственного препарата или даты первого разрешения на проведение интервенционного клинического исследования в каком-либо из государств.

8.2.4. Обобщение информации по мерам минимизации риска, которые могли выполняться или планируются.

8.2.5. Определение плана оценки сигналов, рисков и (или) предложений по дополнительным мерам по фармаконадзору.

8.3. Принципы подготовки ПООБ

Держатель регистрационного удостоверения должен готовить единый ПООБ для всех производимых лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям для данных лекарственных препаратов, способам их введения, формам выпуска и режимам дозирования. В частных случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования как отдельного раздела ПООБ с соответствующим описанием и анализом аспектов профиля безопасности и без подготовки отдельного ПООБ. Подготовка отдельного ПООБ может быть обоснована в исключительных случаях (например, при наличии формы выпуска с полностью отличными показаниями к медицинскому применению данного лекарственного препарата от других его форм выпуска).

8.4. Содержание ПООБ

8.4.1. ПООБ должен включать кумулятивные данные, начиная с даты первой регистрации лекарственного препарата и выделять новую информацию, полученную за отчетный период. Кумулятивная информация рассматривается при проведении общей оценки безопасности лекарственного препарата и интегрированной оценки его соотношения "польза - риск".

ПООБ должен включать обобщающую информацию обо всех источниках получения значимых данных по эффективности и безопасности лекарственного препарата, которые должны учитываться при выполнении очередной оценки соотношения "польза - риск" и которые доступны держателю регистрационного удостоверения. Указанная информация включает:

обобщающую информацию о результатах медицинского применения лекарственного

препарата:

данные спонтанного репортирования;

данные медицинской литературы;

данные, полученные в ходе использования активных методов мониторинга (например, анализ внутренних или внешних баз данных);

сигналы по безопасности, которые еще проходят рассмотрение и оценку держателем регистрационного удостоверения;

информацию, полученную от партнеров по маркетингу или дистрибьюции;

обобщающую информацию о клинических исследованиях:

обобщение данных продолжающихся клинических исследований или иных исследований, которые выполняются держателем регистрационного удостоверения или его представителем, либо были завершены в отчетный период;

данные терапевтического применения исследуемого лекарственного препарата;

данные обсервационных или эпидемиологических исследований;

данные исследований по оценке использования лекарственного препарата;

данные доклинических исследований (токсикологических и исследований in vitro);

данные клинических исследований, выполняемых партнерами держателя регистрационного удостоверения по разработке или размещению на рынке лекарственного препарата;

данные клинических исследований, в которых была выявлена недостаточная терапевтическая эффективность, что может оказать влияние на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата;

обобщающую информацию из других источников:

данные, полученные из иных источников, имеющих отношение к оценке эффективности или безопасности лекарственных препаратов аналогической фармакотерапевтической группы;

данные иных ПООБ или отчетов по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов (например, контрактных партнеров или инициаторов исследований);

важную информацию, полученную после завершения подготовки ПООБ.

8.4.2. ПООБ должен включать следующие разделы:

8.4.2.1. Титульный лист, включая подпись лица, ответственного за подготовку ПООБ.

8.4.2.2. Краткое изложение (резюме) ПООБ.

8.4.2.3. Содержание ПООБ в табличном формате.

8.4.2.4. Введение.

8.4.2.5. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире.

8.4.2.6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными по безопасности лекарственного препарата.

8.4.2.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата.

8.4.2.8. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата:

а) общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях;

б) общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата по данным его применения на рынке.

8.4.2.9. Обобщенные табличные данные:

а) справочная информация;

б) обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;

в) обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата;

8.4.2.10. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:

а) завершенные клинические исследования;

б) продолжающиеся клинические исследования;

в) длительный последующий мониторинг состояния пациентов;

г) иное терапевтическое применение лекарственного препарата;

д) новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата в фиксированных комбинациях доз.

8.4.2.11. Данные неинтервенционных исследований.

8.4.2.12. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников.

8.4.2.13. Данные доклинических исследований.

8.4.2.14. Использованные источники литературы.

8.4.2.15. Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности.

8.4.2.16. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях.

8.4.2.17. Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ.

8.4.2.18. Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные).

8.4.2.19. Сигналы и оценка риска:

а) обобщающая информация по проблемам безопасности;

б) оценка сигнала;

в) оценка рисков и новой информации;

г) характеристика рисков;

д) эффективность мер по минимизации риска (если они применялись).

8.4.2.20. Оценка пользы:

а) важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике;

б) новая выявленная информация по эффективности, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике;

в) характеристика пользы.

8.4.2.21. Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям:

а) интегрированный анализ в контексте соотношения "польза - риск" (включая медицинскую потребность и важные альтернативы);

б) оценка процедуры анализа соотношения "польза - риск".

8.4.2.22. Заключение ПООБ и предлагаемые последующие действия в контексте сделанной оценки.

8.4.2.23. Приложения к ПООБ.

8.4.3. Титульный лист.

На титульном листе должны быть указание номера ПООБ (ПООБ должны иметь последовательную нумерацию), наименование лекарственного препарата, международная дата регистрации, отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи ПООБ по запросу уполномоченного органа государства-члена), дата составления отчета, данные держателя регистрационного удостоверения и указание на конфиденциальность информации, включенной в ПООБ. Титульный лист ПООБ должен быть заверен подписью.

8.4.4. Краткое изложение (резюме) ПООБ.

Целью краткого изложения содержания является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей ПООБ. Данный раздел должен включать следующую информацию:

введение, указание номера отчета и отчетного периода;

наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот пострегистрационный период;

перечень государств, на территориях которых разрешено применение лекарственного препарата;

обобщенная информация об оценке соотношения "польза - риск";

принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения, внесенные в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в ОХЛП на пострегистрационном этапе, или иные меры по минимизации риска;

заключение.

8.4.5. Раздел краткого изложения содержания отчета должен сопровождаться таблицей содержания ПООБ.

8.5. Требования к содержанию каждого раздела ПООБ.

8.5.1. Раздел ПООБ "Введение".

Введение должно содержать следующую информацию:

международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета;

наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата или были включены в клинические исследования;

краткое описание и разъяснение любой имеющей отношение к требуемой информации в ПООБ, которая не была включена в подаваемый ПООБ.

8.5.2. Раздел ПООБ "Регистрационный статус лекарственного препарата в мире".

В данном разделе ПООБ должна быть представлена краткая обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в государствах, одобренные показания к применению, зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих регистраций на дату подготовки ПООБ.

8.5.3. Раздел ПООБ "Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности лекарственного препарата".

В разделе представляется описание существенных мер, принятых уполномоченными органами государств-членов, держателем регистрационного удостоверения, спонсором клинических исследований, комитетом по мониторингу и оценке данных, комитетом по этике на основании данных по безопасности за отчетный период как в отношении продолжающихся клинических исследований, так и пострегистрационного применения, которые:

оказали существенное влияние на соотношение "польза - риск" зарегистрированного лекарственного препарата;

оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования или в целом на программу клинической разработки лекарственного препарата.

В разделе должны быть указаны основания для принятия данных мер и при необходимости дополнительная информация (при наличии).

8.5.3.1. Меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата, могут включать:

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования по аспектам безопасности или этическим вопросам;

б) частичная или полная приостановка клинического исследования либо полная остановка клиническая исследования ранее планируемого срока по причине выявленных данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности;

в) отзыв исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения;

г) отказ в выдаче разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отказ от подачи заявления на регистрацию;

д) введение мер по минимизации риска, включая:

изменения, вносимые в протокол исследования и обусловленные данными по безопасности или эффективности (например, изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования);

ограничения исследуемой популяции или показаний к применению:

изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;

изменения состава лекарственного препарата;

дополнительное требование уполномоченных органов государств-членов по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата;

специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников;

планирование проведения новых исследований по оценке аспектов профиля безопасности.

8.5.3.2. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата, включают:

а) отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;

б) приостановка или отзыв регистрационного удостоверения;

в) введение плана по минимизации риска, включая:

существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

существенные изменения ОХЛП, которые могут повлиять на программу разработки, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

специальное информирование медицинских работников;

требование уполномоченных органов государств-членов по проведению пострегистрационного исследования.

8.5.4. Раздел ПООБ "Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата".

В данном разделе перечисляется информация обо всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата за отчетный период. Данные существенные изменения включают в себя изменения в разделы противопоказаний, предостережений, особых указаний, дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия, важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований, важные данные доклинических исследований (например, изучение канцерогенности). Информация о данных изменениях должна быть представлена в соответствующих разделах ПООБ. В приложении к ПООБ должна содержаться версия справочной информации по безопасности лекарственного препарата с соответствующими изменениями.

Держатель регистрационного удостоверения также представляет информацию о внесенных и находящихся на этапе внесения изменениях в ОХЛП на основании обновленной версии основной информации по безопасности держателя регистрационного удостоверения с представлением ее в приложении.

8.5.5. Раздел ПООБ "Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата".

ПООБ должен содержать точную оценку числа пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного препарата, включая все данные об объеме продаж и количестве назначений. Данная оценка должна сопровождаться качественным и количественным анализом применения в реальной медицинской практике с указанием того, каким образом это может отличаться от одобренного применения, основываясь на всех данных доступных держателю регистрационного удостоверения и результатах наблюдательных исследований по оценке использования лекарственного препарата.

В данном разделе должна быть представлена оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного препарата (включая краткое описание используемого для оценки метода и указания недостатков используемого метода).

Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъекта или пациента должны использоваться во всех разделах ПООБ для одного лекарственного препарата. Если уместной является замена используемого метода оценки, оба метода и расчеты по ним должны быть представлены в ПООБ с объяснением замены.

8.5.5.1. Подраздел ПООБ "Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях".

Данный подраздел ПООБ должен содержать следующую информацию о пациентах, включенных в клинические исследования (рекомендуется использовать табличный формат):

а) кумулятивное число субъектов исследования, включенных в продолжающиеся и завершенные клинические исследования и подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, плацебо и (или) активного препарата сравнения с международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, длительное время находящихся в обращении, указанная детальная информация может быть

недоступна;

б) более детальная кумулятивная информация о субъектах исследования, подвергшихся воздействию (при наличии) (например, сгруппированная по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);

в) важные различия между исследованиями в отношении назначаемых доз, путей введения, подгрупп пациентов;

г) в случае если клинические исследования проводились на особых группах пациентов (например, беременные женщины, пациенты с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы, пациенты с клинически значимым генетическим полиморфизмом), должны быть представлены данные о воздействии;

д) при наличии существенных различий по времени воздействия между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения, или несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями необходимо провести оценку воздействия в выражении субъект-время (пациенто-дни, -месяцы или -годы);

е) данные о воздействии исследуемого препарата на здоровых добровольцев могут иметь меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного средства в целом в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности если пациенты подвергаются воздействию единичной дозы. Подобные данные должны быть представлены отдельно с пояснениями (при необходимости);

ж) в случае если в обобщенной информации о нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований, указаны серьезные нежелательные реакции, должно быть по возможности сделано соответствующее указание по оценке воздействия на пациента;

з) для определенных особо важных клинических исследований демографическая характеристика пациентов должна быть представлена отдельно.

8.5.5.2. Подраздел ПООБ "Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, по данным его применения на рынке".

По возможности должны быть представлены отдельная оценка кумулятивного воздействия (начиная с международной даты регистрации) и воздействия за определенный интервал (с даты окончания сбора данных по предшествующему ПООБ). В разделе должны быть приведены оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию, и метод, с помощью которого выполнялись определение и оценка. Должно быть представлено обоснование, если невозможно провести расчет числа пациентов, подвергшихся воздействию. Если невозможно выполнить оценку числа пациентов, должны быть представлены альтернативные варианты оценки с указанием метода их выполнения. Альтернативными показателями оценки воздействия являются показатель пациенто-дней и число назначений (выписываний). Только в тех случаях, когда данные показатели недоступны, может быть использована оценка объема продаж, выраженная в весовых единицах или дозах. Может быть применена концепция установленной суточной дозы (Defined Daily Dose, DDD) для получения данных о воздействии на пациентов.

Данные о воздействии должны быть приведены по следующим категориям использования лекарственного препарата:

8.5.5.2.1. Пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований).

Должна быть представлена общая оценка. Данные должны быть представлены с разбивкой по полу, возрасту, показаниям, дозам, формам выпуска и регионам, если это применимо. В зависимости от лекарственного препарата иные переменные могут быть приведены, как значимые (например, число выполненных вакцинаций, способ введения и продолжительность лечения).

В случае если была выявлена серия сообщений о нежелательных реакциях, предполагающая наличие сигнала, должны быть по возможности представлены данные по воздействию лекарственного препарата на соответствующую подгруппу пациентов.

8.5.5.2.2. Пострегистрационное применение у особых популяционных групп.

В случае если на пострегистрационном этапе лекарственный препарат используется у особых популяционных групп, должны быть представлены доступная информация о кумулятивном числе пациентов, подвергшихся воздействию, и используемый метод расчета.

Источники этих данных могут включать неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных по особым популяционным подгруппам, включая регистры. Популяции, включаемые в оценку по данному разделу, включают в том числе следующее:

а) педиатрическая популяция;

б) популяция пожилого возраста;

в) женщины в период беременности и кормления;

г) пациенты с нарушениями функции печени и (или) почек;

д) пациенты с иной важной сопутствующей патологией;

е) пациенты, степень тяжести заболевания которых отлична от исследуемой в ходе клинических исследований;

ж) субпопуляции с носительством генетического полиморфизма;

з) пациенты с иной расовой или этнической принадлежностью.

8.5.5.2.3. Особенности применения лекарственного препарата.

В случае если держателю регистрационного удостоверения становится известна информация об определенных особенностях применения лекарственного препарата, должно быть приведено описание данных особенностей и сделана соответствующая оценка и интерпретация данных по безопасности. К числу таких особенностей относится в частности применение лекарственного препарата в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных. Если имеются соответствующие данные, держатель регистрационного удостоверения может сделать комментарий о том, насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований либо обусловлено отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив. Должна быть представлена количественная оценка объема данного применения при наличии подобных данных.

8.5.6. Раздел ПООБ "Обобщенные табличные данные".

Целью данного раздела ПООБ является представление данных о нежелательных реакциях и явлениях, выявленных в ходе клинических исследований, в форме обобщенных табличных данных. Держатель регистрационного удостоверения может привести определенные аспекты данных в графическом виде с целью облегчения восприятия и понимания.

Отнесение сигнала к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных должно соответствовать классификации этого сигнала по результатам оценки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях с использованием критериев серьезности, установленных законодательством государств-членов и международными договорами и актами, составляющими право Союза. Оценка серьезности не должна изменяться при подготовке данных для включения в ПООБ.

8.5.6.1. Подраздел ПООБ "Справочная информация".

В данном подразделе указывается версия терминологического классификатора, используемого для анализа нежелательных явлений и реакций.

8.5.6.2. Подраздел ПООБ "Обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований".

В данном подразделе ПООБ должно быть приведено обоснование по приложению, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были выявлены в ходе клинических исследований, организованных держателем регистрационного удостоверения, начиная с международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата до даты окончания сбора данных по текущему ПООБ. Держатель регистрационного удостоверения должен дать объяснения по всем исключаемым данным (например, данные результатов клинического исследования могут быть недоступны на протяжении нескольких лет). Данные в табличной форме должны быть сгруппированы в соответствии с классификационным отнесением нежелательных реакций по органо-системным классам для исследуемого лекарственного препарата, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это является целесообразным, данные должны быть представлены в группированном виде по клиническим исследованиям, показаниям, путям введения и иным переменным.

Должны быть рассмотрены следующие аспекты:

представление оценки причинно-следственной связи по редким нежелательным реакциям. Следует представлять данные обо всех серьезных нежелательных явлениях для исследуемого лекарственного препарата и для препаратов сравнения (активных и плацебо) с тем, чтобы была возможность сделать групповое сравнение, в том числе в отношении частоты. Полезным является представление данных, отражающее взаимосвязь назначаемой дозы и частоты;

обобщенные табличные данные должны включать как ослепленные, так и разослепленные данные о серьезных нежелательных явлениях в клинических исследованиях. Разослепленные данные могут быть представлены по результатам завершенных клинических исследований и отдельным индивидуальным случаям, которые были разослеплены по определенным причинам (например, по аспектам безопасности или для выполнения требований незамедлительного репортирования). Спонсоры клинического исследования и держатели регистрационных удостоверений не выполняют разослепление непосредственно в связи с подготовкой ПООБ;

определенные нежелательные реакции могут быть исключены из обобщающей информации, но все подобные исключения должны обосновываться в ПООБ. Например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключающиеся из процедуры незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции или совпадают с конечными точками.

8.5.6.3. Подраздел ПООБ "Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата".

В данном разделе ПООБ представляется обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные о нежелательных реакциях кумулятивно за весь период и за отчетный период, от даты международной регистрации лекарственного препарата до даты окончания сбора данных, включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования, включая данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченных органов государств-членов и данных, опубликованных в медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции должны быть представлены в отдельных таблицах. В таблице данные должны быть распределены согласно классификации по органо-функциональным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

8.5.7. Раздел ПООБ "Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период".

В приложении к данному разделу держатель регистрационного удостоверения должен представить перечисление организованных им интервенционных клинических исследований, которые были завершены или продолжают выполняться в отчетный период, с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по минимизации риска.

По возможности данные следует разбить на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослую и детскую популяции), показаниям, режимам дозирования и регионам.

Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, должны быть представлены в табличной форме в разделе ПООБ "Обзор по сигналам: новые, находящиеся в работе или завершенные". Проводится оценка сигналов на предмет отнесения их к потенциальным или идентифицированным рискам. Риск должен быть оценен и характеризован в подразделах ПООБ "Оценка рисков и новой информации" и "Характеристика рисков".

В данном разделе ПООБ должна быть представлена обобщающая информация о клинически важных данных по эффективности и безопасности, полученных из следующих источников за отчетный период:

8.5.7.1. Подраздел ПООБ "Завершенные клинические исследования".

Данный подраздел ПООБ должен представлять краткую информацию о клинически важных данных по эффективности и безопасности, полученных в результате завершенных за отчетный

период клинических исследований. Данная информация должна быть представлена в сжатом виде или в форме синопсиса. Он может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

8.5.7.2. Подраздел ПООБ "Продолжающиеся клинические исследования".

В случае если держателю регистрационного удостоверения становится известна какая-либо клинически важная информация, которая была получена в ходе продолжающихся клинических исследований (например, выявленная в ходе промежуточного анализа безопасности или в результате разослепления выявленных серьезных нежелательных явлений), в данном разделе должна быть кратко изложена новая информация по безопасности. Этот подраздел также может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства новых сигналов по безопасности.

8.5.7.3. Подраздел ПООБ "Длительный последующий мониторинг состояния пациентов".

Если имеются данные о длительном последующем наблюдении пациентов, включенных в клинические исследования, в подразделе приводится информация о полученных в результате длительного последующего наблюдения значимых с точки зрения профиля безопасности данных.

8.5.7.4. Подраздел ПООБ "Иное терапевтическое применение лекарственного препарата".

Данный подраздел должен включать клинически важную информацию по безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам (например, программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа и др.).

8.5.7.5. Подраздел ПООБ "Новые данные по безопасности при использовании лекарственного препарата фиксированных комбинациях доз".

В случае если иное не определено уполномоченными органами государств-членов, в отношении комбинированной терапии должны быть представлены следующие данные:

а) в случае если лекарственный препарат одобрен для назначения в качестве компонента фиксированной лекарственной терапии или многокомпонентного режима лекарственной терапии, в подразделе должны быть обобщены важные данные по безопасности применения комбинированной терапии;

б) в случае если лекарственный препарат является комбинированным лекарственным препаратом, данный подраздел должен обобщать важную информацию по безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

8.5.8. Раздел ПООБ "Данные неинтервенционных исследований".

В данном разделе обобщается информация по безопасности или данные, которые получены по результатам неинтервенционных клинических исследований (например, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга), организованных держателем регистрационного удостоверения, стали доступны в отчетный период и влияют на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Раздел должен включать данные, имеющие отношение к аспектам профиля безопасности и полученные по результатам исследований по оценке использования лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен включать в приложение к ПООБ перечень всех неинтервенционных исследований, организованных держателем регистрационного удостоверения и выполненных с целью выявления, характеристики и количественной оценки вызывающих опасения аспектов профиля безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по минимизации риска, которые были выполнены или выполняются в отчетный период (например, пострегистрационные исследования безопасности).

Отчеты о стадии выполнения или итоговые отчеты, которые были подготовлены на протяжении отчетного периода, должны включаться в приложение к ПООБ.

8.5.9. Раздел ПООБ "Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников".

В разделе должна быть обобщена информация, которая относится к оценке соотношения "польза - риск" лекарственного препарата и получена по результатам иных клинических

исследований либо получена из иных источников, к которым у держателя регистрационного удостоверения был доступ за отчетный период (например, результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке лекарственного препарата и др.).

8.5.10. Раздел ПООБ "Данные доклинических исследований".

В разделе представляется обобщенная информация о значимых в отношении профиля безопасности данных, полученным в результате доклинических исследований in vivo и in vitro (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе ПООБ "Сигналы и оценка риска" и разделе ПООБ "Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям".

8.5.11. Раздел ПООБ "Использованные источники литературы".

В разделе представляется обобщенная информация о полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в прошедшей экспертную оценку научной литературе либо были получены из неопубликованных монографий, которые относятся к лекарственному препарату и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

Литературный поиск для подготовки ПООБ должен быть шире, чем литературный поиск индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, поскольку должен включать также исследования, в ходе которых были оценены исходы с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

Особые аспекты профиля безопасности, которые должны приниматься во внимание при поиске информации, но которые могут быть не выявлены при выполнении поиска с целью получения данных по индивидуальным случаям нежелательных реакций, включают:

исходы беременности (включая прерывание беременности), которые не сопровождались нежелательными последствиями;

применение лекарственного препарата в педиатрической популяции;

применение лекарственного препарата по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и персонализированным программам назначения;

отсутствие эффективности лекарственного препарата;

асимптоматическая передозировка, несоответствующее ОХЛП и неправильное применение лекарственного препарата;

медицинские ошибки, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений;

важные результаты доклинических исследований.

В случае если это применимо, в данном разделе также должна быть проанализирована информация о других активных веществах фармакологической группы, к которой относится лекарственный препарат.

8.5.12. Раздел ПООБ "Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности".

Данный раздел ПООБ создается только в тех случаях, когда по договоренности с уполномоченными органами государств-членов держателем регистрационного удостоверения подготавливается более 1 ПООБ на лекарственный препарат (в случае лекарственного препарата с фиксированной комбинацией доз, лекарственного препарата с множественными показаниями для применения и (или) различными формами выпуска). Как правило, держатель регистрационного удостоверения должен подготовить 1 ПООБ на 1 действующее вещество. В частных случаях по решению уполномоченных органов государств-членов держателем подготавливается серия ПООБ для одного лекарственного препарата. При этом в данном разделе каждого последующего ПООБ такой серии должны быть обобщены значимые данные по безопасности из других ПООБ, если только такое обобщение не представлено в иных разделах данного ПООБ.

При наличии доступа на основании контрактных договоренностей к данным ПООБ других держателей регистрационных удостоверений, спонсоров клинических исследований или иных партнеров на аналогичные лекарственные препараты держатель регистрационного

удостоверения должен представить в обобщенном виде значимые данные по безопасности, полученные из представляемых ими ПООБ за отчетный период.

8.5.13. Раздел ПООБ "Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях".

Если при выполнении клинических исследований для лекарственных препаратов, которые используются для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, получены данные, которые могут свидетельствовать об их недостаточной терапевтической эффективности либо недостаточной терапевтической эффективности в отношении проводимого лечения, то такие данные указывают на наличие значительного риска для целевой популяции и должны быть проанализированы и обобщены в данном разделе ПООБ.

В случае если это применимо к оценке соотношения "польза - риск", данные, которые получены при проведении клинических исследований и подтверждают недостаточную терапевтическую лекарственных препаратов, не предназначенных для лечения жизнеугрожающей патологии, должны также быть проанализированы в данном разделе ПООБ.

8.5.14. Раздел ПООБ "Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ".

В данном разделе ПООБ обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после окончания сбора данных, но до подготовки окончательной редакции ПООБ. Сюда относятся значимые клинические данные новых публикаций, значимые данные последующего наблюдения за пациентами, клинически важные токсикологические данные, а также все действия держателя регистрационного удостоверения, независимых комитетов по оценке данных, уполномоченных органов государств-членов, предпринятые в отношении проблем, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата. Новые индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях не должны включаться в раздел, за исключением случаев, когда они могут представлять принципиально важный случай, подтверждающий факт наличия нежелательной реакции (например, первый зарегистрированный случай развития важного нежелательного явления у человека) или важный сигнал по безопасности.

Данные раздела должны быть учтены при составлении подраздела "Оценка рисков и новой информации" раздела ПООБ "Сигналы и оценка риска".

8.5.15. Раздел ПООБ "Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)".

Целью данного раздела является представление максимально полного обзора выявленных сигналов (оценка которых еще не начиналась), сигналов, которые получены в период проведения оценки нежелательных реакций, а также сигналов за отчетный период, оценка которых уже завершена.

Держателем регистрационного удостоверения должны быть представлены краткое описание метода, который используется для выявления сигналов, и источников данных для выявления сигналов.

К новым выявленным сигналам относятся сигналы, которые были выявлены за отчетный период. К рассматриваемым сигналам относятся сигналы, которые проходили процедуру оценки на момент окончания сбора данных. К завершенным относятся сигналы, оценка которых была завершена за отчетный период. Сигналы, которые за отчетный период являются одновременно новыми и завершенными (в отношении процедуры проведения их оценки), должны быть отнесены в раздел завершенных сигналов.

Раздел ПООБ должен включать данные по рассматриваемым и завершенным за отчетный период сигналам, представленные в табличной форме. Таблица является приложением к ПООБ. По усмотрению держателя регистрационного удостоверения данная информация может также включать кумулятивные данные по сигналам (включая ранее завершенные сигналы), при этом должна быть указана дата, с которой отсчитывается срок выполненного обобщения по сигналам.

Детальная оценка сигналов включается в подразделы ПООБ "Оценка сигнала" и "Оценка рисков и новой информации".

8.5.16. Раздел ПООБ "Сигналы и оценка риска".

8.5.16.1. Подраздел ПООБ "Обобщающая информация по проблемам безопасности".

8.5.16.1.1. Целью подраздела ПООБ является представление базисной обобщающей

информации по важным аспектам профиля безопасности, которые являются проблемами безопасности лекарственного препарата, с указанием по каждому аспекту по безопасности сведений о том, какая новая информация и новая оценка по данным аспектам может быть сделана. При определении важности каждого из аспектов риска следует рассмотреть следующие факторы:

а) серьезность риска, связанного с лекарственным препаратом с медицинской точки зрения, включая влияние на индивидуальное состояние пациентов;

б) частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость риска;

в) потенциальное влияние на общественное здоровье (частота риска в популяции, размер популяции, подвергшийся воздействию);

г) оценка общественной приемлемости риска в случаях возможного влияния лекарственного препарата на общественное здоровье (например, отказ от программы вакцинации).

8.5.16.1.2. Обобщающая информация должна представлять имеющиеся сведения по лекарственному препарату от начала отчетного периода ПООБ и отражать:

важные идентифицированные риски;

важные потенциальные риски;

важную отсутствующую информацию.

8.5.16.1.3. В отношении лекарственных препаратов, имеющих спецификацию по безопасности, информация, включаемая в данный подраздел, должна совпадать с обобщающей информацией, представленной в текущей версии спецификации по безопасности на дату начала отчетного периода ПООБ.

В отношении лекарственных препаратов, не имеющих спецификацию по безопасности, данный подраздел должен представлять информацию о важных идентифицированных, потенциальных рисках и важной отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного препарата на основании данных предрегистрационного и пострегистрационного периода. Примеры могут включать в себя следующую информацию:

важные нежелательные реакции;

сведения о взаимодействии с другими лекарственными препаратами;

выявленные медицинские ошибки или промахи, в случаях, не сопровождающихся развитием нежелательных реакций;

взаимодействие с продуктами питания или иными веществами;

результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности;

классовые фармакологические эффекты.

Обобщение по важной отсутствующей информации должно оценить критичность пробелов в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

8.5.16.2. Подраздел ПООБ "Оценка сигнала".

8.5.16.2.1. Информация, представляемая в подразделе, должна обобщать результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период. Могут быть две основные категории:

а) сигналы, которые по результатам оценки могут быть отнесены к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности (раздел ПООБ "Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях");

б) сигналы, которые по результатам оценки были отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки имеющейся на дату проведения процедуры информации. По данной категории сигналов должно быть представлено описание каждого сигнала с целью обоснования его отклонения от категории сигнала. Данное описание может быть включено в основной текст ПООБ или в приложение к отчету.

8.5.16.2.2. Для сигналов, по которым была завершена процедура оценки за отчетный период, рекомендуется соблюдение соответствия между объемом и детализацией данных по оценке сигнала и значимостью данного аспекта профиля безопасности для общественного здоровья, а также степенью достаточности доказательной базы, которая включает в себя следующие аспекты:

а) источник или побудительный момент формирования сигнала;

б) обоснование, имеющее отношение к оценке;

в) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;

г) результаты (обобщенная информация) критического анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала;

д) обсуждение;

е) заключение, включая предлагаемые действия.

8.5.16.3. Подраздел ПООБ "Оценка рисков и новой информации".

Держатель регистрационного удостоверения должен представить критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении новых или ранее выявленных рисков (важную или иную).

Данный подраздел ПООБ должен содержать описание и оценку всех рисков, выявленных за отчетный период, а также оценку влияния новых данных на ранее выявленные риски. В раздел не включается обобщающая или повторяющаяся информация, включенная в другие разделы ПООБ, но представляется интерпретация и оценка новой информации применительно к характеристике профиля риска.

Новая информация должна быть представлена по следующим разделам:

новые потенциальные риски;

новые идентифицированные риски;

новая информация по ранее выявленным рискам (потенциальным и идентифицированным);

обновление по важной отсутствующей информации.

Представляется краткое описание важных рисков. Для рисков, относимых к иным рискам и не относимых к "важным" рискам, по которым была получена новая информация за отчетный период, уровень детализации должен соответствовать имеющейся доказательной базе по этим рискам и значимости их влияния на общественное здоровье.

Вся новая информация по влиянию лекарственного препарата на популяцию либо данные по ранее отсутствующей информации должны быть критически оценены. Указываются, какие из аспектов профилей безопасности, вызывающих опасения, и неясных аспектов профиля безопасности остались невыясненными.

8.5.16.4. Подраздел ПООБ "Характеристика рисков".

В подразделе дается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

8.5.16.4.1. С учетом источника данных информация по рискам должна включать в себя следующее (если применимо):

а) частота;

б) число выявленных случаев (числитель) и точность оценки;

в) объем назначений (знаменатель), выраженное как число пациентов, пациенто-месяцев (лет) и др. и точность оценки;

г) оценка относительного риска и ее точность;

д) оценка абсолютного риска и ее точность;

е) влияние на пациента (симптомы, качество жизни);

ж) влияние на общественное здоровье;

з) факторы риска (например, индивидуальные факторы риска (возраст, беременность, период лактации, нарушение функции печени или почек, значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и (или) этническая принадлежность, доза);

и) продолжительность лечения, период риска;

к) предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторировать состояние по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

л) обратимость;

м) потенциальный механизм;

н) уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов (при наличии).

8.5.16.4.2. При подготовке ПООБ для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам может быть обоснованным представление данных по рискам отдельно по показаниям, формам выпуска или способам введения. Могут быть представлены следующие разделы:

а) риски, характерные для действующего вещества;

б) риски, характерные для определенных форм выпуска или способов введения (включая воздействие при выполнении профессиональной деятельности);

в) риски, характерные для определенных популяций;

г) риски, связанные с применением без назначения врача (для действующих веществ, которые представлены в формах, отпускаемых по рецепту и без рецепта);

д) проблемы по безопасности, связанные с отсутствующей информацией.

8.5.16.5. Подраздел ПООБ "Эффективность мер минимизации риска (если они применялись)".

Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо снижение степени их тяжести при возникновении. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций. Меры минимизации риска включают в себя рутинные меры минимизации риска (например, изменения в ОХЛП) или дополнительные меры минимизации риска (например, прямое информирование специалистов системы здравоохранении или образовательные материалы).

В подразделе должны быть представлены результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и (или) ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты оценки за отчетный период представляются в приложении к отчету.

8.5.17. Раздел ПООБ "Оценка пользы".

8.5.17.1. Подраздел "Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике" ПООБ.

В подразделе суммируется основная информация по эффективности лекарственного препарата в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению.

Для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, целевыми популяциями и (или) способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

Для лекарственных препаратов, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать в себя достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы лекарственного препарата, отраженной в подразделе "Характеристика пользы" ПООБ. Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, может варьироваться по различным лекарственным препаратам (при необходимости) следующие аспекты:

эпидемиология и происхождение заболевания;

характеристика пользы (например, диагностическая, профилактическая, симптоматическая, болезнь-модифицирующая);

важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);

доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (например, сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования);

тенденции и (или) доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (например, возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, если это имеет отношении к оценке соотношения "польза - риск".

8.5.17.2. Подраздел ПООБ "Новая выявленная информация по эффективности, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике".

Для некоторых лекарственных препаратов за отчетный период может быть получена новая информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая должна быть представлена в подразделе. Отдельная информация по доказательной базе в отношении неодобренных показаний по применению не включается в раздел, за исключением случаев, если это имеет отношение к оценке соотношения "польза - риск".

Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, антиинфекционным и иным препаратам, для которых изменения терапевтической среды могут повлиять на соотношение "польза - риск" с течением времени.

Содержание и степень детализации информации, представляемой в данном разделе, может варьироваться в зависимости от лекарственного препарата. В случае отсутствия новой информации за отчетный период может приводится ссылка на раздел "Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике" ПООБ.

8.5.17.3. Подраздел ПООБ "Характеристика пользы".

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел "Важная базисная информация по эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике" ПООБ.

В случае если за отчетный период была получена новая информация по терапевтической пользе и не было значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводятся объединенные данные по базисной и новой информации.

В случае наличия существенных изменений профиля безопасности либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в разделе должна быть приведена краткая критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практики с указанием следующей информации:

краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе (проводится оценка сравнительного аспекта эффективности, степени выраженности эффекта, правильности статистической обработки, слабых и сильных аспектов методологии, соответствия данных в разных исследованиях;

новая информация, поставившая под сомнение суррогатные конечные точки (при наличии);

клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;

обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами (например, информация о недостаточности терапевтического эффекта по какой-либо популяционной подгруппе);

адекватность характеристики "доза - терапевтический ответ";

продолжительность эффекта;

сравнительная эффективность;

определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в клинических исследованиях, могут быть обобщены с популяцией, в которой применяется лекарственный препарат в медицинской практике.

8.5.18. Раздел ПООБ "Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям".

В разделе держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска лекарственного препарата при его применении в клинической практике. Представляется критический анализ и объединенная информация по предыдущим разделам в части пользы и риска без дублирования с информацией в подразделах "Оценка рисков и новой информации" и "Характеристика пользы" ПООБ.

8.5.18.1. Подраздел ПООБ "Интегрированный анализ в контексте соотношения "польза -

риск" (включая медицинскую потребность и важные альтернативы)".

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном препарате по одобренным показаниям и суммированно по альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным показаниям, включая отсутствие лечения).

8.5.18.2. Подраздел ПООБ "Оценка процедуры анализа соотношения "польза - риск".

Соотношение "польза - риск" имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для лекарственных препаратов, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение "польза - риск" должно быть оценено отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий соотношения "польза - риск" между подгруппами в рамках 1 показания оценка соотношения "польза - риск" должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп (если применимо).

8.5.18.2.1. Основные вопросы в отношении пользы и рисков:

ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, должна быть объединена с целью оценки их соотношения;

оценивается контекст применения лекарственного препарата (излечение, профилактика, диагностика), степень тяжести и серьезность заболевания, целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания);

в отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, обобщаемость, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы;

в отношении риска оценивается клиническая значимость (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с применением не по одобренным показаниям, новым показаниям, неправильным применением;

при формулировке оценки соотношения "польза - риск" рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

8.5.18.2.2. Представляются описание и аргументация используемой методологии для оценки соотношения "польза - риск":

а) предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения "польза - риск";

б) комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

в) если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

г) экономическая оценка (например, "стоимость - эффективность") не должна рассматриваться при оценке соотношения "польза - риск".

8.5.19. Раздел ПООБ "Заключение ПООБ и предлагаемые последующие действия в контексте сделанной оценки".

Заключительный раздел ПООБ должен содержать заключение о влиянии новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения "польза - риск" по каждому одобренному показанию, а также по подгруппам пациентов (если применимо).

Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения "польза - риск", держатель регистрационного удостоверения должен оценить необходимость изменения информации о лекарственном препарате и предложить контекст соответствующих изменений.

Заключение должно включать в себя предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценке соотношения "польза - риск" с целью их последующего обсуждения с уполномоченными органами государств-членов. Данные предложения могут включать в себя меры минимизации риска.

В отношении лекарственных препаратов, имеющих план по фармаконадзору и минимизации риска, предложения должны быть включены в план по фармаконадзору и план минимизации риска.

8.5.20. Раздел ПООБ "Приложения к ПООБ".

Раздел должен включать в себя следующие приложения:

а) справочная информация;

б) кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований;

в) кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения;

г) табличные данные по сигналам;

д) оценка сигналов (если применимо);

е) перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности.

8.6. Система качества ПООБ на уровне держателя регистрационных удостоверений

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь сформированные структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления ПООБ, включая контроль исполнения в процессе и после их оценки. Данные структуры и процессы должны быть описаны в процедурах, принятых в виде письменного документа, системы качества держателя регистрационного удостоверения.

Процессы фармаконадзора включают в себя ряд направлений, которые могут оказать непосредственное влияние на качество ПООБ (например, обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований, обзор литературы, выявление, валидация и оценка сигнала, дополнительные меры по фармаконадзору и пострегистрационной исследовательской деятельности, процедуры обработки и объединения данных при оценке пользы и риска и др.). Система качества должна описывать взаимосвязь между процессами, каналы информирования и обязанности по процедурам сбора всей имеющей отношение информации для включения в ПООБ. Должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в ПООБ. Важность интегрированной оценки соотношения "польза - риск" определяет необходимость обеспечения вклада различных департаментов или отделов при подготовке ПООБ.

ПООБ должен содержать оценку специальных запросов по аспектам профиля безопасности со стороны уполномоченных органов государств-членов. У держателя регистрационного удостоверения должен быть разработан и внедрен механизм, обеспечивающий надлежащую обработку и ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов.

Представление обобщающих табличных данных должно подвергаться процедуре верификации данных в отношении баз данных держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных в отношении нежелательных реакций и явлений. Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества должны быть надлежащим образом документированы.

Надлежащая система качества держателя регистрационного удостоверения должна исключить риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как:

непредставление отчета: полное непредставление ПООБ, нарушение графика или сроков подачи ПООБ (без предварительного согласования с уполномоченными органами государств-членов);

необоснованное непредставление запрошенной информации;

низкое качество отчетов (плохое документирование либо недостаточная информация или оценка, представленные для выполнения анализа новой информации по безопасности, сигналов по безопасности, оценки риска, оценки пользы и интегрированного анализа соотношения "польза - риск", отсутствие указания о неправильном применении, отсутствие стандартной терминологии, необоснованное исключение случаев, непредставление информации по факторам риска);

представление ПООБ без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов государств-членов.

Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления ПООБ должны быть

документированы и приняты соответствующие корректировочные и предупредительные мероприятия. Данная документация должна быть доступна в любое время.

В случае делегирования обязанностей по подготовке ПООБ третьим сторонам держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям права Союза и законодательства государств-членов.

8.7. Обучение персонала процедурам по ПООБ

Ответственностью лица, уполномоченного по фармаконадзору, является обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, оценке медицинской информации и контроля качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления ПООБ. Следует осуществлять необходимое обучение по различным процессам, аспектам знаний и навыкам, связанным с фармаконадзором. Направления обучения должны включать в себя аспекты права Союза и законодательства государств-членов, руководств, научную оценку данных, письменные процедуры по аспектам подготовки ПООБ. Документирование процесса обучения должно подтверждать его прохождение до начала выполнения соответствующих функций по ПООБ.

8.8. Порядок представления ПООБ

8.8.1. Стандартный порядок представления ПООБ.

Периодичность и сроки представления ПООБ лекарственных препаратов определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств-членов.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления ПООБ составляет:

каждые 6 месяцев от международной даты регистрации в течение первых 2 лет;

ежегодно в течение последующих 2 лет;

далее - каждые 3 года.

Срок подачи ПООБ составляет не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных.

8.8.2. Внеочередная подача ПООБ.

ПООБ подлежит подаче незамедлительно. Подготовка ПООБ должна осуществляться не более чем 60 календарных дней с даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства-члена.

8.8.3. Форма подачи ПООБ.

ПООБ подлежит подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском языке или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов: краткое изложение основного содержания, интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям и заключение. По запросу уполномоченного органа государства-члена держатель регистрационного удостоверения обязан в течении 30 календарных дней со дня получения такого запроса представить перевод на русский язык других разделов ПООБ.

8.9. Процесс оценки ПООБ на территориях государств-членов

Уполномоченными органами государств-членов должно обеспечиваться выполнение оценки ПООБ с целью определения соответствия требованиям права Союза и законодательства государств-членов, а также возможных изменений профиля безопасности лекарственного препарата и влияния этих изменений на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

9. Управление сигналом

9.1. Структуры и процессы

9.1.1. Источники получения сигналов и их обработка.

9.1.1.1. Источники получения сигналов включают в себя все данные, получаемые при применении лекарственных препаратов, включая доклинические и клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные могут включать в себя сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

9.1.1.2. Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях, включенных в базы данных о нежелательных реакциях, статьях из научной литературы, ПООБ или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках процедур, определенных правом Союза и законодательством государств-членов (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов.

9.1.1.3. Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований, включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы. Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами определенных типов нежелательных реакций.

9.1.1.4. Другие источники информации включают в себя информационно-телекоммуникационную сеть "Интернет", цифровые средства (общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить об опыте развития нежелательных реакций на лекарственные препараты.

9.1.2. Методология обработки сигналов.

9.1.2.1. Обнаружение сигналов должно придерживаться структурированной и признанной методологии, которая может варьироваться в зависимости от вида лекарственного препарата, в отношении которого выполняется процедура.

9.1.2.2. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна учитывать клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные.

9.1.2.3. При приоритизации сигналов учитывают новизну выявленной взаимосвязи или лекарственного препарата, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения.

9.1.3. Процесс обработки сигналов.

9.1.3.1. Введение.

9.1.3.1.1. Процесс обработки сигналов включает в себя стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполнения обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов.

9.1.3.1.2. Процесс обработки сигналов включает в себя следующие стадии:

а) выявление сигнала;

б) валидация сигнала;

в) анализ и приоритизация сигнала;

г) оценка сигнала;

д) рекомендации по действиям;

е) обмен информацией.

9.1.3.1.3. Представленные выше стадии процесса обработки изложены в логической последовательности. Работа с отдельными доступными источниками информации,

используемыми для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, в частности:

если обнаружение сигналов базируется на обзоре индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных.

Рекомендации по действиям (с последующим принятием решения в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза, и законодательством государств-членов) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса.

9.1.3.2. Выявление сигнала.

9.1.3.2.1. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

а) используемый метод должен соответствовать объему данных (например, использование сложных статистических методов может не подходить для небольшого объема данных);

б) необходимо учитывать данные из всех соответствующих источников;

в) должны быть внедрены системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;

г) результаты обзора кумулятивных данных должны своевременно и надлежащим образом оцениваться квалифицированным лицом;

д) при обнаружении угрозы общественному здоровью должны предприниматься незамедлительные и эффективные действия;

е) процесс выявления сигналов должен быть надлежащим образом документирован, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

9.1.3.2.2. Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих методов.

9.1.3.2.2.1. Обзор индивидуальных отчетов по безопасности.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях могут быть получены из спонтанной системы репортирования, активных форм мониторинга, клинических исследований или могут быть опубликованы в медицинской литературе. Наличие 1 сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (например, об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать в себя количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемый лекарственный препарат (например, введенная доза) и нежелательную реакцию (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и достоверность биологической и фармакологической связи.

9.1.3.2.2.2. Статистические анализы в больших базах данных.

Существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, то есть более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции на соответствующее действующее вещество или лекарственный препарат по сравнению с другими действующими веществами или лекарственными препаратами в базе данных. Использование статистических методов подходит не для всех ситуаций. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность нежелательной реакции.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики действующего вещества или лекарственного

препарата, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков.

9.1.3.2.2.3. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов по безопасности.

Статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее 3 сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой нежелательной реакции и сигнала, влияния на общественное здоровье и степени распространенности использования лекарственных препаратов.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях следует в дальнейшем изучать по отдельности.

Независимо от используемого статистического метода процедура обнаружения сигналов всегда должна включать в себя клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом выявления и валидации сигнала.

9.1.3.3. Валидация сигнала.

9.1.3.3.1. При выявлении сигнала выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала независимо от источника его получения необходимо учитывать:

9.1.3.3.1.1. Клиническая значимость, например:

уровень доказательности в отношении причины явления (например, количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности (вероятности) механизма развития нежелательной реакции, результатов отмены и повторного назначения лекарственного препарата, альтернативного объяснения или иных причинных факторов);

серьезность нежелательной реакции и ее исход;

новизна реакции (например, новые и серьезные нежелательные реакции);

клинический контекст (например, подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

9.1.3.3.1.2. Предшествующая информация:

информация уже включена в ОХЛП или ИМП (ЛВ);

сигнал уже оценен уполномоченным органом государства-члена в ПООБ или ПУР, либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для регуляторной процедуры.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Однако по уже известным сигналам может потребоваться проведение валидации в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с данными или характеристикой, включенными в ОХЛП или ранее рассматриваемыми уполномоченным органом государства-члена.

9.1.3.3.1.3. Наличие других источников информации, объем данных которых по определенной нежелательной реакции превышает предшествующую информацию:

а) литературные данные о подобных сообщениях;

б) экспериментальные результаты или биологические механизмы;

в) обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных уполномоченных органов государств-членов).

9.1.3.3.2. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей

имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

9.1.3.3.3. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственная связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю нежелательной реакции. В подобных случаях новые сообщения о нежелательных реакциях или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения должны пересматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

9.1.3.3.4. Держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов должны иметь системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов, включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов.

9.1.3.4. Анализ и приоритизация сигналов.

9.1.3.4.1. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение "польза - риск" лекарственного препарата у пациентов, подвергающихся воздействию. Процесс приоритизации должен включать в себя:

а) доказательность и согласованность информации, например, биологическая достоверность, большое количество достоверных случаев, сообщенных в течение непродолжительного периода времени, высокие значения показателя о диспропорциональности, быстрое увеличение этого показателя с течением времени, идентификация сигнала в разных условиях применения (например, в амбулаторной и клинической практике), источники или страны, из которых получены данные;

б) влияние на пациентов в зависимости от степени тяжести, обратимости, потенциала предотвращения и клинического исхода нежелательной реакции, результаты прекращения лечения применительно к течению заболевания и другие терапевтические показатели;

в) влияние на общественное здоровье в зависимости от степени использования лекарственного препарата в общей группе пациентов и в популяционных группах риска (например, лекарственные препараты, используемые беременными женщинами, детьми или пожилыми людьми) и способа использования лекарственного препарата (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям). Влияние на общественное здоровье может включать в себя оценку количества пациентов, у которых может развиться серьезная нежелательная реакция, это количество должно быть изучено по отношению к общей выборке пациентов в общей группе, группе пациентов с целевым заболеванием и группе пациентов, подвергшихся воздействию;

г) повышенная частота или степень тяжести известного нежелательного действия;

д) новизна подозреваемой нежелательной реакции, например, если неизвестная подозреваемая нежелательная реакция развивается вскоре после поступления нового лекарственного продукта в медицинскую практику;

е) если заявление на получение регистрационного удостоверения нового действующего вещества находится на рассмотрении в уполномоченном органе государства-члена и сигнал по безопасности получен из третьей страны, в которой этот лекарственный препарат зарегистрирован, или в иной базе данных по нежелательным реакциям обнаружена тяжелая нежелательная реакция из третьей страны, этому сигналу также должно быть уделено внимание.

9.1.3.4.2. В некоторых случаях приоритетное значение оценки может быть отдано сигналам, полученным в отношении лекарственных препаратов или явлений с потенциально высоким вниманием со стороны средств массовой информации и заинтересованных сторон фармаконадзора с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

9.1.3.4.3. Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать в себя рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала.

9.1.3.4.4. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

9.1.3.5. Оценка сигналов.

9.1.3.5.1. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи нежелательной реакции и подозреваемого лекарственного средства с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер. Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу. Обзор должен включать доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и должен быть максимально полным применительно к источникам получения информации, включая данные досье лекарственного препарата при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов. Также необходимо учитывать рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности. Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения необходимо операционное определение.

9.1.3.5.2. В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов либо на уровне стандартизированного запроса (при использовании словаря медицинской терминологии MedDRA). Поиск информации может потребовать включения других лекарственных препаратов одного класса и других нежелательных реакций, например, относительно других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (например, неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (например, удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей нежелательной реакции (например, обезвоживание или острая почечная недостаточность).

9.1.3.5.3. Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. В отношении нового сигнала о тяжелой неблагоприятной реакции можно принять временные меры, если в результате первой стадии оценки на основании доступной информации сделан вывод о потенциальном риске, который необходимо предотвратить.

9.1.3.6. Рекомендации по действиям уполномоченных органов государств-членов.

9.1.3.6.1. Рекомендации по результатам оценки могут варьироваться в соответствии с требованиями, установленными актами органов Союза или законодательством государств-членов, и выводам по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что рекомендации составляются после оценки сигнала на основании совокупной информации, необходимость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

9.1.3.6.2. Действия по результатам оценки сигнала могут включать в себя дополнительное изучение рисков или меры минимизации рисков, если механизмы развития подозреваемой неблагоприятной реакции указывают на возможность предупреждения или снижение степени тяжести нежелательной реакции. Если вывод основан на ограниченной информации, может потребоваться проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциального вопроса или проблемы по безопасности.

9.1.3.6.3. Если уполномоченный орган государства-члена запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе необходимо указать срок выполнения действий, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по

безопасности на общественное здоровье. Держатель регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов должны учитывать возможность проведения исследования в установленные сроки с учетом параметров исследуемого вопроса безопасности, например, частоты развития и потребности в проспективном дизайне исследования. Следует учитывать временные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного препарата или устранению риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

9.1.3.6.4. В случае отсутствия риска для пациентов уполномоченный орган государства-члена может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

9.1.3.7. Обмен информацией.

9.1.3.7.1. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационного удостоверения и другими участниками с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные требования по обмену информацией могут варьироваться в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах должна быть распространена незамедлительно после выполнения процедуры их валидации и признания их валидированными.

9.1.3.7.2. Держатели регистрационных удостоверений передают всю соответствующую информацию о сигналах в уполномоченные органы государств-членов (что составляет часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения "польза - риск" лекарственного препарата). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, должны быть незамедлительно переданы в уполномоченные органы государств-членов, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

9.1.3.7.3. Уполномоченные органы государств-членов передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

9.1.4. Требования к качеству.

9.1.4.1. Прослеживаемость.

Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также иные ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически отслеживаться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать в себя сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

9.1.4.2. Системы качества и документация.

9.1.4.2.1. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и (при необходимости) усовершенствования системы. Исходя из данных требований должна быть разработана система обеспечения и контроля качества в соответствии со стандартами системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Необходимо распределить функции и обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер. Сюда также должны относиться обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Должна быть гарантирована конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче).

9.1.4.2.2. Система отслеживания должна обеспечивать получение всеми вовлеченными

сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск, результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала подлежат архивированию. Данные должны включать результаты валидации сигнала.

9.1.4.2.3. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования.

9.1.4.3. Обучение.

Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать в себя персонал отдела по фармаконадзору, а также персонал, которому может стать известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персонал административного (правового) отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать в себя терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специалистов и описание выполняемых функций подлежат архивированию.

9.2. Роли и обязанности.

9.2.1. Роли и обязанности уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченный орган государства-члена:

контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из иных источников, указанных в подразделе 9.1.1 настоящих Правил;

выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующие экспертные комитеты государств с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска;

выполняет информирование других уполномоченных органов государств-членов о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

9.2.2. Функции и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения:

контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов. Обнаружение сигналов должно включать в себя их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, указанной в подразделе 9.1.3.3 настоящих Правил;

выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в уполномоченные органы государств-членов;

уведомляет уполномоченные органы государств-членов в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;

сотрудничает с уполномоченными органами государств-членов в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала.

9.2.3. Процессы последующего регулирования.

В случае принятия уполномоченным органом государств-членов решения о необходимости дополнительных действий сигнал оценивают и согласовывают последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур могут быть приняты следующие решения:

дополнительные оценка или действия не требуются;

держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;

держатель регистрационного удостоверения должен предоставить ПООБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;

держатель регистрационного удостоверения должен профинансировать пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

держатель регистрационного удостоверения должен представить ПУР или его обновленный вариант;

держатель регистрационного удостоверения должен принять меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено, отозвано или не продлено;

должны быть введены срочные ограничения по безопасности;

необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает требования к системе фармаконадзора, установленные актами органов Союза и законодательством государств-членов;

необходимо включение подозреваемого лекарственного препарата в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу.

9.2.5. Открытость.

Государства-члены должны осуществлять контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации.

10. Пострегистрационные исследования безопасности

10.1. Введение

Пострегистрационное исследование безопасности (далее - ПРИБ) лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом государств-членов как условие выдачи регистрационного удостоверения или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

ПРИБ может представлять собой клиническое исследование или неинтервенционное исследование.

10.2. Структуры и процессы

10.2.1. Область применения.

Требования данного раздела применимы к неинтервенционным ПРИБ, инициированным, контролируемым или финансируемым держателем регистрационного удостоверения на территории государств-членов добровольно или в соответствии с обязательствами, налагаемыми на него уполномоченными органами государств-членов. ПРИБ включают в себя исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и работников системы здравоохранения, а также исследования, которые повторно используют данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других (в том числе электронных) формах хранения данных.

Если ПРИБ представляет собой клиническое исследование, при его проведении должны выполняться требования, предусмотренные актами органов Союза и законодательством государств-членов, к организации и проведению клинических исследований.

10.3. Терминология

В настоящем разделе используются следующие понятия, которые означают следующее:

"дата начала исследования" - дата начала сбора данных;

"начало сбора данных" - дата регистрации данных по первому пациенту, включенному в исследование, в форме (базе) сбора данных исследования или в случае повторного использования данных - дата начала извлечения данных;

"конец сбора данных" - дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных.

10.4. Общие принципы

Главной целью неинтервенционного ПРИБ должно быть получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения. Такие исследования не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке.

Задачи ПРИБ могут включать в себя:

количественную оценку потенциальных или идентифицированных рисков, например, оценка частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с популяцией, не применявшей данный лекарственный препарат, или популяцией, применявшей другой лекарственный препарат или класс лекарственных препаратов, а также изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарственного препарата;

оценка рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (например, беременные женщины, особые возрастные группы, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью);

оценка риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата;

подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов;

оценка стандартной клинической практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений по безопасности медицинской продукции (например, показания к применению, дозировки, сопутствующая терапия, медицинские ошибки);

оценка эффективности мер по минимизации риска (например, изучение аспектов использования лекарственного препарата, опрос пациентов или медицинских работников).

При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составлении отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений должны учитываться соответствующие научные руководства. Уполномоченным органам государств-членов для оценки протоколов исследований и отчетов об исследованиях также следует принимать во внимание актуальные версии применимых научных руководств, методические стандарты по фармакоэпидемиологии.

Для ПРИБ, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения и разрабатываемых, проводимых и анализируемых полностью или частично исследователями, не являющимися наемными работниками держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения должен гарантировать, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

10.5. Протокол исследования.

Все ПРИБ должны выполняться согласно научно обоснованному протоколу исследования, разработанному лицами с соответствующей научной подготовкой и опытом.

Для добровольно инициированных ПРИБ держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования до начала сбора данных в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого планируется проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности лекарственного препарата.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель

регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации об исследовании, включая протокол исследования, в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до начала сбора данных. В случае проведения ПРИБ также на территории других государств-членов следует обеспечить информирование уполномоченных органов этих государств с представлением краткого описания протокола исследования.

В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении протоколов исследований. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном уровне должно быть проинформировано о любом ПРИБ, проводимом на территории соответствующего государства-члена, а также должно получать копию протокола исследования.

10.5.1. Формат и содержание протокола испытаний.

Протокол исследования должен содержать следующие разделы:

10.5.1.1. Наименование ПРИБ: информативное наименование, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции.

10.5.1.2. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

10.5.1.3. Ответственные стороны: имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая первого автора протокола, главных исследователей, исследователей - координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов государств-членов.

10.5.1.4. Краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

наименование исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора протокола;

обоснование и предпосылки проведения;

цель и задачи исследования;

дизайн исследования;

исследуемая популяция;

мониторируемые показатели;

источники данных;

размер исследования (объем выборки);

анализ данных;

основные этапы.

10.5.1.5. Изменения и обновления: внесение любого существенного изменения и обновления в протокол испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение.

10.5.1.6. Основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

начало сбора данных;

окончание сбора данных;

отчеты о ходе выполнения исследования;

промежуточные отчеты о результатах исследования, если это применимо;

итоговый отчет о результатах исследования.

Должны быть представлены данные по любым другим важным этапам проведения исследования.

10.5.1.7. Обоснование и предпосылки проведения: описание проблемы по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных

данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование. Обзор может включать в себя результаты соответствующих экспериментов на животных, клинических исследований, статистические популяционные данные и данные предыдущих эпидемиологических исследований. Обзор должен содержать ссылки на результаты схожих исследований и ожидаемый вклад данного исследования.

10.5.1.8. Задача и цели исследования: задача исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициации, а также цели исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.

10.5.1.9. Методы исследования: описание методов исследования, включая:

10.5.1.9.1. Дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора.

10.5.1.9.2. Условия: популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев выборки. Необходимо наличие объективного обоснования всех критериев включения и невключения и описания их влияния на количество субъектов исследования, доступных для последующего анализа. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимы наличие описания целевой популяции и подробности методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или мета-анализ, необходимо объяснение критериев выбора и пригодности исследований.

10.5.1.9.3. Переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска, потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения.

10.5.1.9.4. Источники данных: стратегия и источники данных для определения воздействий, исходов и всех других переменных, значимых для целей исследования, таких как потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект. При использовании валидированных источников данных, инструментов и измерений необходимо описание метода валидации. Если методы получения данных или инструментов испытывают в пилотном исследовании, необходимо представление планов проведения пилотного исследования. Необходимо представить описание всех задействованных комитетов экспертов и процедур оценки, которые будут использованы для валидации диагнозов. В случае использования в исследовании существующего источника данных, такого как электронные медицинские карты, необходимо указание любой информации в отношении валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или мета-анализа необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей.

10.5.1.9.5. Объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые могут минимально определить предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью.

10.5.1.9.6. Управление данными: управление данными и статистическое программное и аппаратное обеспечение, которое будет использовано в ходе исследования. Процедуры сбора, восстановления и подготовки данных.

10.5.1.9.7. Анализ данных: все важные этапы от необработанных данных до получения итогового результата, включая методы, используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, а также процедуры для контроля источников погрешностей и их влияния на результаты, любые статистические процедуры, применимые к данным для получения точечной оценки и доверительных интервалов измерений частоты возникновения или взаимосвязи и любого анализа чувствительности.

10.5.1.9.8. Контроль качества: описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, хранение записей и архивирование статистических программ, описание доступных данных по валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек. Включаются

данные по сертификации и (или) квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп (если применимо).

10.5.1.9.9. Ограничения методов исследования: любые потенциальные ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибок, генерализации и случайной погрешности. Необходимо обсуждение вероятности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок.

10.5.1.10. Защита субъектов исследования: меры безопасности с целью обеспечения соответствия требованиям законодательства государства-члена по обеспечению благосостояния и прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности.

10.5.1.11. Управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях: процедуры сбора, управления и представления сообщений об отдельных случаях нежелательных реакций и любой новой информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата при проведении исследования.

10.5.1.12. Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации.

10.5.1.13. Ссылки.

Раздел может включать в себя любую дополнительную или вспомогательную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (например, анкеты, формы репортирования).

Исследования по оценке выполнимости, проведенные для подтверждения разработки протокола, например, тестирование анкет (опросников) или простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования, должны размещаться в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием методов и результатов. Исследования по оценке выполнимости, являющиеся частью исследовательского процесса, должны быть полностью описаны в протоколе (например, пилотная оценка используемого опросника для пациентов).

10.5.2. Контроль за внесением изменений в протокол исследования.

Внесение изменений и обновлений в протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений. Если внесение изменений в протокол привело к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза и законодательством государств-членов.

Для добровольно инициированных ПРИБ держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится пострегистрационное неинтервенционное исследование безопасности лекарственного препарата.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменений в протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до момента их введения.

10.6. Представление данных по фармаконадзору в уполномоченные органы государств-членов.

10.6.1. Данные, значимые для оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение "польза - риск" соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата, незамедлительно сообщается

уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводится ПРИБ и зарегистрирован исследуемый лекарственный препарат. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата, могут включать в себя данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях, или результаты промежуточного анализа обобщенных данных по безопасности.

Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках ПООБ и в обновлениях ПУР (если применимо).

10.6.2. Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению.

Информация по серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иная информация по безопасности должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям, управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в протоколе исследования.

10.6.3. Отчеты об исследованиях.

10.6.3.1. Промежуточная отчетность.

Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление промежуточного отчета по выполняемому ПРИБ на лекарственные препараты, зарегистрированные на территориях государств-членов. Запросы на представление промежуточных отчетов могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата.

Время представления промежуточных отчетов должно быть согласовано с уполномоченными органами государств-членов и указано в протоколе исследований. Ход выполнения ПРИБ должен соответствующим образом отражаться в ПООБ и в обновлениях ПУР (если применимо).

Содержание промежуточного отчета должно следовать логической последовательности и должно включать в себя все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования, например, число включенных в исследование пациентов, число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, или число пациентов, у которых зафиксирован мониторируемый исход, сложности в выполнении исследования и отклонения от ожидаемого плана. После рассмотрения отчета уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

10.6.3.2. Итоговый отчет исследования.

Итоговый отчет ПРИБ должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов как можно скорее после его завершения и в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных. Держатель регистрационного удостоверения подает итоговый отчет ПРИБ в уполномоченные органы государств-членов, в которых проводится исследование.

Для ПРИБ, добровольно инициированных держателем регистрационного удостоверения, также рекомендуется передать итоговый отчет об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель регистрационного удостоверения должен в течение 12 месяцев с даты окончания сбора данных должен представить итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подается итоговый отчет с объяснением причины остановки исследования.

Итоговый отчет ПРИБ должен включать в себя следующие разделы и информацию:

10.6.3.2.1. Наименование: наименование, включающее в себя общеупотребительную терминологию и указывающее дизайн исследования, подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета.

10.6.3.2.2. Краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате.

10.6.3.2.3. Держатель регистрационного удостоверения: наименование держателя регистрационного удостоверения и его адрес.

10.6.3.2.4. Исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченных в исследование организаций и мест выполнения исследования.

10.6.3.2.5. Контрольные точки: запланированные и фактические даты по следующим контрольным точкам выполнения исследования:

начало сбора данных;

конец сбора данных;

отчетность о ходе исследования, запрошенная уполномоченным органом государства-члена;

промежуточная отчетность о результатах исследования (если применимо);

итоговый отчет о результатах исследования;

любые иные важные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике (если применимо) и дату регистрации исследования в электронном реестре исследований.

10.6.3.2.6. Обоснование и предпосылки проведения исследования: описание проблемы по безопасности, которая привела к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых было направлено исследование.

10.6.3.2.7. Цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, в соответствии с протоколом испытаний.

10.6.3.2.8. Изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления.

10.6.3.2.9. Методы исследования, в том числе:

дизайн исследования: ключевые элементы дизайна исследования и обоснование выбранного дизайна;

условия: условия, места и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды набора пациентов, последующего наблюдения и сбора данных, в случае систематического обзора или мета-анализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием;

пациенты: любая целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование. Должны быть указаны источники и методы подбора участников, включая (где применимо) методы индивидуализации случаев, а также количество и причины исключения из исследования;

переменные: все результаты, воздействие, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения. При необходимости, представляются диагностические критерии;

источники данных и измерение: для каждой рассматриваемой переменной указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если применимо), а также сопоставимость методов оценки (при наличии более 1 метода). Если исследование использовало существующий источник данных, такой как электронные медицинские карты, должна сообщаться любая информация о валидности записей и кодировании данных. В случае систематического обзора или мета-анализа должны быть описаны все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и любые процессы для получения и подтверждения данных исследователей;

ошибки: описание предпринятых действий или мер по обращению с потенциальными источниками ошибок;

объем выборки: объем выборки и обоснование любого вычисления размера выборки и

метода достижения предполагаемого размера выборки;

преобразование данных: преобразования, вычисления или операции с данными, включая методы обработки количественных данных при выполнении анализа, обоснование выбранных методов группирования данных;

статистические методы: описание по следующим аспектам:

основные методы обобщения;

все статистические методы, которые применялись в исследовании, включая методы для контроля искажений и в отношении мета-анализов - методы комбинирования результатов исследований;

любые методы, используемые для изучения подгрупп и взаимодействий;

подход к решению проблемы по недоступным данным;

оценка чувствительности исследования;

все изменения плана анализа данных, предусмотренного протоколом исследования, с обоснованием изменений;

контроль качества: механизмы и процедуры обеспечения качества и целостности данных.

10.6.3.2.10. Результаты: представление таблиц, графиков и иллюстраций для отображения полученных данных и проведенного анализа. Должны быть представлены как адаптированные, так и неадаптированные результаты. Оценка точности данных должна быть выполнена количественно с указанием доверительных интервалов. Этот раздел должен включать в себя следующие подразделы:

а) участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (например, число потенциально соответствующих, прошедших процедуру скринирования, подтвержденных как соответствующие, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на любом этапе). В случае систематического обзора или мета-анализа - количество скринированных, оцененных на соответствие и включенных в обзор исследований с указанием причин исключения на каждом этапе;

б) описательные данные: характеристики участников исследования, информация о воздействии и потенциальных искажающих факторах, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой переменной. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристика каждого исследования, данные которого были использованы (например, объем выборки, последующее наблюдение);

в) данные о результатах: количество участников по категориям основных результатов;

г) основные результаты: результаты неадаптированной оценки (если применимо), адаптированной оценки с учетом искажающих факторов и их точность (например, 95% доверительный интервал). Если применимо, оценка относительного риска должна быть переведена в абсолютный риск для значимого периода времени;

д) другие виды анализа: другие проведенные анализы, например, анализы подгрупп и взаимодействия, а также анализы чувствительности;

е) нежелательные явления и нежелательные реакции: управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов. В отношении определенных дизайнов исследований, таких как "случай - контроль" или ретроспективные когортные исследования, особенно включающих в себя анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и мета-анализы, должно быть указано о невозможности провести оценки степени достоверности причинно-следственной связи на уровне индивидуальных случаев.

10.6.3.2.11. Обсуждение:

а) ключевые результаты: ключевые результаты, имеющие отношение к задачам исследования, ранее проведенное исследование, результаты которого согласуются или противоречат полученным текущим результатам, влияние результатов на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, если это применимо;

б) ограничения: ограничения исследования, принимающие во внимание обстоятельства, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (например, отсутствующие или

неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений. Необходимо обсуждение как направления, так и масштаба потенциальных ошибок;

в) интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов схожих исследований и других соответствующих подтверждений;

г) обобщаемость: обобщаемость (внешняя валидность) результатов исследования.

10.6.3.2.12. Ссылки.

10.6.3.2.13. Другая информация: любая дополнительная или вспомогательная информация о специфических аспектах исследования, не рассматривавшихся ранее.

10.6.3.3. Резюме итогового отчета исследования должно включать в себя обобщенную информацию о методах и результатах исследования, представленную в следующем формате:

а) наименование с подзаголовками, включая дату составления резюме, имя и сведения по первому автору;

б) ключевые слова (не более 5 ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);

в) обоснование и предпосылки;

г) цель и задачи исследования;

д) план исследования;

е) условия;

ж) пациенты и объем выборки;

з) переменные и источники данных;

и) результаты;

к) обсуждение (включая (если применимо) оценку влияния результатов исследования на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата);

л) держатель регистрационного удостоверения;

м) имя и сведения по главному исследователю.

10.7. Публикация результатов исследования авторами.

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется заранее согласовать стратегию публикаций с главным исследователем в случае, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Рекомендуется определять стратегию публикаций таким образом, чтобы главный исследователь имел возможность самостоятельно готовить публикации по результатам исследования вне зависимости от авторства данных. В этом случае держатель регистрационного удостоверения должен быть уполномочен просматривать результаты и их интерпретацию, включенные в рукопись, и представлять комментарии до передачи рукописи в печать, избегая необоснованных задержек публикации. Запросы на внесение изменений в рукопись должны быть научно обоснованы. Держатель регистрационного удостоверения должен иметь право запросить удаление конфиденциальной информации.

10.7.1. Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы государств-членов.

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, в течение 2 недель с даты приема публикации в издательстве.

10.8. Защита данных

Держатели регистрационных удостоверений и исследователи должны соблюдать законодательство государств-членов, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы ее можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать. В то же время конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

10.9. Системы качества, аудиты и проверки

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

10.10. Влияние на систему управления рисками

Неинтервенционные ПРИБ (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в ПУР, должны включаться в ПУР. Протокол исследования должен прилагаться к ПУР.

В случае если ПУР отсутствует, должен быть разработан новый ПУР, включающий в себя данные пострегистрационного исследования безопасности. Во все соответствующие разделы и модули ПУР вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

10.11. Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности

В государствах-членах проведение пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность (обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности лекарственного препарата, получение которых требует выполнения активных методов изучения безопасности по причине невозможности надлежащего изучения или оценки риска (рисков) при помощи рутинных методов фармаконадзора) в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата. Данное требование уполномоченного органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и должно включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать в себя рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определенных клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа случай-контроль, исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

В течение 30 календарных дней после получения письменного уведомления от уполномоченных органов о назначении проведения ПРИБ на пострегистрационном этапе держатель регистрационного удостоверения вправе запросить возможность представления в качестве ПРИБ письменных наблюдений относительно безопасности лекарственного средства. Уполномоченные органы государств-членов определяют временные рамки периода, за который представляются такие наблюдения. На основании анализа данных письменных наблюдений, представленных держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган государства-члена должен отозвать или подтвердить обязательство.

10.12. Контроль за неинтервенционным пострегистрационными исследованиями безопасности

10.12.1. Роль и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования.

Держатель регистрационного удостоверения в отношении ПРИБ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность проведения его аудита, проверки и верификации.

10.12.2. Уполномоченные органы государств-членов.

После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения неинтервенционного ПРИБ держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его в уполномоченный орган государства-члена на рассмотрение. В течение 60 календарных дней от даты представления проекта протокола уполномоченный орган государства-члена составляет ответ относительно:

утверждения проекта протокола исследования;

рекомендаций по внесению изменений в протокол исследования;

отказа в согласовании протокола исследования;

уведомления держателя регистрационного удостоверения, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под требования международных договоров и актов, составляющих право Союза и законодательство государства-члена в области проведения клинических исследований.

Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев:

если есть основания полагать, что проведение исследования способствует маркетинговому продвижению лекарственного препарата;

если план исследования не позволяет выполнить задачи исследования.

Исследование может быть начато только после письменного утверждения протокола уполномоченным органом государства-члена.

После начала исследования любые существенные изменения в протокол подаются в уполномоченный орган государства-члена до их введения. Уполномоченный орган государства-члена в течение 30 календарных дней после подачи изменений к плану исследования должен выполнить оценку этих изменений и сообщить держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении.

По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган государства-члена как можно скорее, но не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) после окончания сбора данных, если уполномоченным органом государства-члена не было предоставлено письменное разрешение на увеличение периода времени для представления отчета. Уполномоченным органом государства-члена выполняется рассмотрение итогового отчета с последующим представлением держателю регистрационного удостоверения результатов оценки отчета, которые могут включать в том числе дополнительные вопросы к держателю регистрационного удостоверения. По результату рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата уполномоченный орган государства-члена должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в статус регистрации лекарственного препарата, его применение либо определить необходимость применения иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском.

11. Информирование по безопасности

11.1. Структуры и процессы

11.1.1. Задачи информирования по безопасности.

Информирование по безопасности направлено на:

а) представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов;

б) содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) при необходимости;

в) изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных препаратов;

г) поддержку деятельности, связанной с минимизацией рисков;

д) содействие принятию обоснованных решений о рациональном использовании лекарственных препаратов.

Помимо вышеуказанного, надлежащая информация по безопасности способствует укреплению доверия населения к регуляторной системе.

11.1.2. Принципы информирования по безопасности.

Следует применять следующие принципы информирования по безопасности:

а) необходимость информирования по безопасности рассматривается при выполнении деятельности по фармаконадзору и управлению рисками. Данный компонент должен являться частью процесса оценки риска;

б) необходимость обеспечения надлежащей координации деятельности и взаимодействия между различными сторонами, участвующими в создании и обмене информацией по безопасности (уполномоченные органы государств-членов, иные государственные органы и держатели регистрационных удостоверений);

в) необходимость включения в информацию по безопасности актуальных, четких, достоверных и корректных сведений для передачи целевой аудитории в установленные сроки в целях обеспечения возможности принятия соответствующих мер;

г) необходимость адаптации информации по безопасности путем использования соответствующего языка и с учетом различных уровней знаний и потребности в информации для различных целевых аудиторий (например, пациентов и работников сферы здравоохранения), при условии сохранения точности и соответствия передаваемой информации;

д) необходимость представления информации о рисках с учетом общей оценки пользы лекарственного препарата, включая доступные и актуальные сведения о серьезности, степени тяжести, частоте нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости и, если возможно, предполагаемом периоде восстановления;

е) информирование по безопасности должно способствовать разрешению неопределенностей в данных по безопасности. Это особенно актуально в случае появления новой информации при выполнении уполномоченными органами государств-членов процедур оценки данных по безопасности. Польза информирования на данном этапе должна быть соотнесена с риском возникновения ошибки, которая может возникнуть в случае, если имевшиеся неопределенные аспекты профиля не смогли быть надлежащим образом разъяснены;

ж) в определенных случаях при представлении информации по безопасности необходимо учитывать конкурирующие риски (например, риск отказа от лечения);

з) необходимость использования наиболее обоснованных количественных показателей при описании и сравнении рисков (например, показатель не только относительных рисков, но и абсолютных рисков). Для сравнения рисков группы должны быть сходны по своим характеристикам. Также могут быть использованы и другие способы представления информации (графическое представление оценки рисков и (или) соотношения "польза - риск");

и) необходимость проведения предварительного консультирования или тестирования медицинских работников или пациентов при подготовке информации по безопасности, в особенности в случае подготовки информации по сложным проблемам;

к) информирование по безопасности должно включать представление последующей информации (например, последующих изменений в рекомендациях, разрешения проблемы по безопасности) (при необходимости);

л) выполнение оценки эффективности информирования по безопасности (при необходимости);

м) соответствие информации по безопасности требованиям о защите персональных данных.

11.1.3. Целевые аудитории.

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, осуществляемое уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений, являются работники системы здравоохранения и пациенты, которые используют лекарственные препараты.

Ключевую роль в основной целевой аудитории играют работники системы здравоохранения. Эффективное информирование по безопасности лекарственных препаратов позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений по безопасности и выработанных рекомендаций, а также представлять понятные и полезные сведения пациентам, способствуя обеспечению безопасности пациентов и повышению их доверия к регуляторной системе и системе здравоохранения.

Средства массовой информации также являются целевой аудиторией для информации по безопасности. Способность средств массовой информации охватывать пациентов, работников системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных препаратах. Распространение информации по безопасности через средства массовой информации оказывает влияние на общественное восприятие, поэтому важно, чтобы средства массовой информации получали информацию по безопасности непосредственно от уполномоченных органов государств-членов в дополнение к той информации, которую они получают из других источников (например, от держателей регистрационных удостоверений).

11.1.4. Содержание информации по безопасности.

Принимая во внимание принципы, изложенные в подпункте 11.1.2 настоящих Правил, информация по безопасности, должна содержать:

а) появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение "польза - риска" лекарственного препарата при любых условиях применения;

б) причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

в) необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

г) указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена о представлении информации по безопасности (при необходимости);

д) сведения обо всех предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (например, в ОХЛП или ИМП (ЛВ));

е) библиографический список или ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию о конкретном аспекте безопасности, указанному в информировании по безопасности;

ж) напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства-члена через национальную систему спонтанного репортирования.

Информация по безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть представлена объективно. Информация по безопасности не должна содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата.

11.1.5. Способы информирования по безопасности.

При выполнении информирования по безопасности необходимо использовать весь спектр разнообразных средств передачи информации для достижения целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые следует использовать, подробно рассматриваются ниже в подпунктах 11.1.5.1 - 11.1.5.5.

11.1.5.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

Под непосредственным обращением к работникам системы здравоохранения в настоящих Правилах подразумевается представление держателями регистрационных удостоверений или

уполномоченными органами государств-членов важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью сообщения им о необходимости совершения определенных действий или адаптации их практики в отношении лекарственного препарата в соответствии с новыми данными по безопасности.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответом на вопросы работников системы здравоохранения либо учебными материалами в рамках рутинной деятельности по минимизации рисков.

Разработка информационного материала для непосредственного обращения предполагает сотрудничество между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена.

Держатель регистрационного удостоверения должен получить одобрение соответствующего уполномоченного органа государства-члена в части содержания информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования.

Согласование между уполномоченным органом государства-члена и держателем регистрационного удостоверения должно быть завершено до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов.

Одобрение уполномоченного органа государства-члена должно быть получено в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию и график распространения информации.

Держателю регистрационного удостоверения необходимо выделить не менее 2 рабочих дней для представления комментариев на замечания уполномоченного органа государства-члена в части содержания информационного материала или плана информирования.

В случае необходимости на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению уполномоченного органа государства-члена, сроки могут быть адаптированы с учетом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, сообщение должно носить единый согласованный характер.

При подготовке информации для непосредственного обращения рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что представляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

11.1.5.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения может выступать в качестве дополнительных мер минимизации рисков ПУР.

Информация для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения должна распространяться при необходимости принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата в следующих случаях:

а) приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленной изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;

б) важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности лекарственного препарата;

в) ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

11.1.5.1.2. Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;

б) новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;

в) появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь

эффективным, как считалось ранее;

г) новые рекомендации по предотвращению развития, или купированию нежелательных реакций либо злоупотреблений, или снижению риска медицинских ошибок;

д) информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определенный момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Уполномоченный орган государства-члена вправе распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения или запросить держателя регистрационного удостоверения подготовить, согласовать и распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения в случае, если уполномоченный орган государства-члена считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

Уполномоченные органы государств-членов вправе опубликовать окончательный вариант информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения. Уполномоченные органы государств-членов могут также выпускать дополнительное сообщение по безопасности (при необходимости) и распространять информационный материал среди соответствующих организаций и работников системы здравоохранения.

11.1.5.2. Информация для неспециалистов.

Информационный материал, написанный простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогает пациентам и населению разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности.

Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов государств-членов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем, связанных с безопасностью, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченные органы государств-членов размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах государств-членов и могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например, пациентов и организаций здравоохранения.

Рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что представляемая ими информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

11.1.5.3. Информация в прессе.

К информации, размещаемой в прессе, относятся пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Уполномоченные органы государств-членов могут направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов государств-членов, что позволит журналистам напрямую получить информацию, которая соответствует научной оценке уполномоченного органа государства-члена. Взаимодействие со СМИ является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели регистрационных удостоверений могут подготовить и опубликовать пресс-релиз с представлением своей позиции по проблеме, связанной с безопасностью, но они должны содержать ссылки на все регуляторные меры, принимаемые уполномоченным органом государств-членов. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями (например, работниками системы здравоохранения, пациентами и широкой аудиторией), в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях если готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить информирование работников системы

здравоохранения, либо до публикации, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для средств массовой информации либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченными органами государств-членов в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

11.1.5.4. Веб-сайт.

Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения). Уполномоченные органы государств-членов, а также держатели регистрационных удостоверений должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещенная на контролируемых ими веб-сайтах, будет легкодоступной и понятной пользователям. Информация на сайтах должна постоянно обновляться, а любая устаревшая информация должна быть отмечена соответствующим образом или удалена.

11.1.5.5. Другие средства интернет-коммуникаций.

Информация по безопасности может также распространяться в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи следует принять необходимые меры, чтобы не допустить нарушения точности передаваемой информации. В коммуникационной практике следует учитывать появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

11.1.5.6. Информационные письма и бюллетени.

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного представления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности и эффективности. С помощью этих механизмов информирования уполномоченные органы государств-членов могут охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

11.1.5.7. Взаимодействие между уполномоченными органами государств-членов.

При принятии одним из уполномоченных органов государств-членов мер регуляторного характера в отношении определенной проблемы безопасности у других уполномоченных органов государств-членов может возникнуть необходимость отвечать на запросы или обмениваться информацией по этому же вопросу. Рекомендуется использовать межрегуляторные информационные материалы в форме документов, подготовленных уполномоченным органом государства-члена, в помощь своим коллегам для ответов на внешние запросы или обмена информацией по конкретной проблеме по безопасности.

11.1.5.8. Ответы на запросы населения.

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах. Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, представленные уполномоченными органами государств-членов. Если вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

11.1.5.9. Другие средства передачи информации.

Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности (например, публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций).

Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками, мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках. Инструменты, используемые в этих программах, такие как памятки для пациентов или руководства по безопасности для работников системы здравоохранения, рассматриваются в разделе 12 настоящих Правил.

11.1.6. Эффективность информации по безопасности.

Информация по безопасности считается эффективной, если передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер. Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанные на четких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты в отношении дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории. Для установления соответствия информации по безопасности требованиям подпункта 11.1.2 настоящих Правил следует использовать подход, основанный на исследовании. При применении данного подхода могут быть сопоставлены различные результаты, в том числе поведение, отношения и знания.

Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам безопасности. Держатели регистрационных удостоверений должны информировать уполномоченные органы государств-членов о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях (например, проблемах со списком получателей или сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупредительные меры должны быть приняты во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

11.1.7. Требования к системе качества информирования по безопасности.

В соответствии с требованиями к системе качества информирования по безопасности, изложенными в разделе 2 настоящих Правил, требуется наличие соответствующих процедур, обеспечивающих соответствие информирования по безопасности принципам, определяемым подпунктом 11.1.2 настоящих Правил. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

11.2. Взаимодействие в области информирования по безопасности на территориях государств-членов

11.2.1. Взаимодействие уполномоченных органов государств-членов в области информирования по безопасности лекарственных препаратов.

В рамках информационного взаимодействия уполномоченных органов государств-членов уполномоченными органами выполняется регулярный обмен информацией в отношении планируемой к размещению информации по безопасности.

11.2.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения по вопросам безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территориях государств-членов

В случае если лекарственный препарат зарегистрирован на территории одного или нескольких государств-членов, уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией в части содержания информации для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования, прошедших процедуру согласования. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются окончательным вариантом информационного материала и плана передачи информации с использованием системы информационного взаимодействия.

11.2.2. Требования к держателям регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения обязан информировать уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, о своем намерении сделать публичное сообщение, или информирование, или размещение информации, относящейся к информации по фармаконадзору, или проблемам, связанным с безопасностью, а также с применением соответствующего лекарственного препарата. Представление информации уполномоченным органам государств-членов с целью информирования и получения согласования должно быть сделано с условием запрета на ее публикацию до истечения срока, как минимум 24 часа до ее публикации. Уведомление

уполномоченных органов государств-членов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам.

К таким случаям и причинам относятся обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоев населения, а также случаи, определенные и обоснованные (исходя из прецедентного опыта) в Руководстве по качеству системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за объективность и точность представляемой населению информации.

В случае если держатель регистрационного удостоверения получает информацию о том, что третья сторона намеревается распространить информацию, которая может повлиять на соотношение "пользы - риска" лекарственного препарата, зарегистрированного на территориях государств-членов, держатель регистрационного удостоверения должен сообщить об этом в соответствующие уполномоченные органы государств-членов.

11.2.3. Взаимодействие с третьими сторонами.

Третьим сторонам (научным журналам, научным обществам, организациям пациентов и др.) рекомендуется информировать уполномоченные органы государств-членов о появляющейся новой информации по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в рамках Союза. В случае если планируется публикация данной информации, необходимо ознакомить с ней уполномоченные органы государств-членов до ее публикации.

12. Меры минимизации риска

12.1. Введение

Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственный препарат.

Меры минимизации риска, включенные в данный модуль, должны рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска в соответствии с разделом 6 настоящих Правил.

Меры минимизации риска могут включать рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска, указанные в разделе 6 настоящих Правил, распространяются на все лекарственные препараты.

Большинство проблем, связанных с безопасностью, могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры минимизации риска могут быть недостаточными, и для обеспечения надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения "польза - риск" лекарственного препарата понадобятся дополнительные меры управления рисками.

Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска.

Меры минимизации риска определяются на основании проблем, связанных с безопасностью, представленных в спецификации по безопасности. Каждую проблему, связанную с безопасностью, следует рассматривать в индивидуальном порядке, при выборе наиболее целесообразной меры минимизации риска необходимо учитывать серьезность потенциальных нежелательных реакций, степень их тяжести, предотвратимость или клинические действия, необходимые для снижения риска, показания к применению, путь и способ введения лекарственного препарата, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственный препарат.

Проблема, связанная с безопасностью, может быть адресована более чем в одной мере по минимизации риска, а определенная мера минимизации риска может распространяться более чем на одну проблему по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный

уполномоченными органами государств-членов ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска, которые включены в ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

12.2. Структуры и процессы

12.2.1. Общие принципы.

Меры минимизации риска имеют своей целью оптимизацию безопасного и эффективного использования лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла. Соотношение "польза - риск" лекарственного препарата может быть улучшено путем снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций, а также оптимизации пользы путем целевого подбора и (или) исключения пациентов либо путем тщательного мониторинга лечения (специфическая схема приема, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т.д.). Меры минимизации риска должны являться руководством для оптимального использования лекарственного препарата в медицинской практике в целях гарантии предоставления оптимального лекарственного препарата для определенного пациента в оптимальной дозе в нужное время специалистом, имеющим надлежащую подготовку по назначению лекарственного препарата и ведению пациента, а также с достоверной информацией и при надлежащем контроле.

Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Данный раздел регулирования обращения лекарственных препаратов находится в стадии непрерывного развития, и имеющиеся методы будут дополняться новыми, в том числе ориентированными на более широкое использование информационных технологий.

Успешное осуществление дополнительных мер минимизации риска требует участия всех заинтересованных сторон, в том числе держателей регистрационных удостоверений, пациентов и сотрудников системы здравоохранения.

Дополнительные меры минимизации риска должны иметь четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и (или) оптимизации соотношения "польза - риск". Конкретные цели и заранее определенные параметры оценки достижения поставленной цели с ключевыми этапами должны стать руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска.

Должен быть обеспечен надлежащий мониторинг по заранее определяемым параметрам как на этапе внедрения, так и эффективности в процессе и по окончанию выполнения.

Характеристика проблемы, связанной с безопасностью, в контексте характеристики соотношения пользы и риска лекарственного препарата, терапевтической значимости лекарственного препарата, целевой популяции и необходимыми клиническими действиями, направленными на минимизацию риска, является факторами, которые необходимо учитывать при выборе инструментов или методов минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска с целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья. Выполнение регулярной промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска должно быть направлено на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий.

План по минимизации риска является составляющей частью ПУР. План по минимизации риска должен включать следующие разделы:

а) обоснование необходимости введения дополнительных мер минимизации риска (в связи с определенными проблемами безопасности). В данном разделе должно быть сформулировано обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска, которое должно включать конкретные цели по каждой из предложенных мер. Должно быть дано четкое описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска будет направлена на конкретную проблему, связанную с безопасностью;

б) описание дополнительных мер минимизации риска. В данном разделе должно быть представлено описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание

инструментов или методов, которые будут использованы, и ключевых элементов содержания;

в) план выполнения. В данном разделе должно быть представлено подробное описание предложений по выполнению дополнительных мер минимизации риска (например, характеристика вмешательств, детальная информация о целевой аудитории, план проведения образовательных программ и (или) распространения образовательных инструментов, механизм координации данных мер с другими держателями регистрационных удостоверений, при необходимости);

г) план оценки. В данном разделе должен быть представлен подробный план с ключевыми этапами по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения выполнения запланированного процесса и с точки зрения общих показателей влияния на исходы (например, снижение риска).

12.2.2. Меры минимизации риска.

Дополнительные меры минимизации риска предлагаются в случаях, если они оцениваются как условия безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска должны быть научно обоснованными, а также должны разрабатываться и представляться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано, с целью обеспечения надлежащего мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и (или) надлежащего управления нежелательной реакцией в случае ее развития.

Дополнительно могут быть разработаны специфические меры минимизации риска в отношении риска медицинской ошибки и (или) в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата в случаях, если достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в ИМП (ЛВ) или информации на этикетке является практически неосуществимым.

Если сделан запрос на дополнительные меры минимизации риска, обоснование для запроса должно быть документировано, а также должно быть сделано указание конкретных проблем, связанных с безопасностью, и представлено детальное планирование этапов выполнения мер минимизации рисков и их оценки.

Дополнительные меры минимизации рисков могут включать следующие:

а) образовательная программа;

б) программа контролируемого доступа;

в) другие меры по минимизации риска.

12.2.2.1. Образовательная программа.

Дополнительные инструменты или методы минимизации риска, которые могут быть использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в ОХЛП или ИМП (ЛВ). Любой образовательный материал должен быть ориентирован на достижение определенных целей минимизации риска.

Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного препарата посредством позитивного влияния на действия сотрудников системы здравоохранения и пациентов в целях минимизации риска. Образовательные материалы должны быть созданы исходя из предположения, что существует практически выполнимая и действенная рекомендация для целевого образования и что применение данной меры считается важной и значимой для минимизации риска и (или) оптимизации соотношения "польза - риск".

Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты могут иметь несколько различных целевых аудиторий, могут быть направлены более чем на 1 проблему, связанную с безопасностью, и могут передаваться с использованием комбинации инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", персональное обучение). Рекомендуется представление материалов в диапазоне форматов в целях обеспечения доступа, в

том числе в случае выхода из строя средства информирования или невозможности использования информационно-телекоммуникационной сети "Интернет".

Содержание любых образовательных материалов должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на лекарственный препарат, такой как ОХЛП или ИМП (ЛВ). Элементы рекламы (прямые или завуалированные) не должны включаться в содержание. Акцент образовательных материалов должен быть сделан на риски, имеющие отношение к лекарственному препарату, и управление такими рисками, требующими дополнительных мер минимизации риска.

Любая образовательная программа должна быть полностью отделена от рекламных действий, а контактную информацию врачей и пациентов, полученную посредством образовательных программ, не следует использовать в рекламных целях.

Образовательные инструменты, описанные ниже, можно рассматривать в индивидуальном порядке или в комбинации при разработке образовательной программы в целях дополнительной минимизации риска.

12.2.2.1.1. Образовательные инструменты.

Образовательные инструменты должны иметь определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемой проблеме, характеристику данного риска и конкретных действий, которые должны быть предприняты работниками системы здравоохранения и (или) пациентами в целях минимизации таких рисков.

Данная информация должна быть акцентирована на четко определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в плане минимизации риска, и не должна включать информацию, которая не имеет непосредственного отношения к проблеме по безопасности и которая надлежащим образом представлена в ОХЛП или ИМП (ЛВ).

Элементы информации для включения в образовательные инструменты или методы могут предусматривать:

а) руководство по назначению лекарственного препарата, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, направленные на минимизацию важных выборочных рисков;

б) руководство по управлению такими рисками (для сотрудников системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними);

в) руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики определенного риска.

12.2.2.1.1.1. Образовательные инструменты или методы для сотрудников системы здравоохранения.

Целью любого образовательного инструмента или метода для сотрудников системы здравоохранения является представление специфических рекомендаций по применению, и (или) противопоказаний, и (или) предостережений, связанных с лекарственным препаратом и специфическими рисками, нуждающимися в дополнительных мерах по минимизации риска, включая:

а) выбор пациентов;

б) методику лечения, режим дозирования, контроль и мониторинг;

в) специальные административные процедуры или отпуск лекарственного препарата;

г) детальная информация, которую необходимо представить пациентам.

Выбор формата образовательного инструмента или метода зависит от представляемой информации. Если необходимо совершить определенное количество действий перед выпиской рецепта индивидуальному пациенту, то подходящим форматом может быть контрольный лист. Формат брошюры может быть более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с акцентом на раннем выявлении и управлении нежелательными реакциями, в то время как плакаты могут содержать применимые терапевтические руководства или схемы приема лекарственного препарата. Может быть отдано предпочтение другим форматам, в зависимости от направленности, объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

12.2.2.1.1.2. Образовательные инструменты или методы для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними.

Образовательные инструменты или методы для пациента должны быть нацелены на улучшение понимания пациентами или лицами, осуществляющими уход, признаков и симптомов,

существенных для раннего выявления специфических нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер по минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. Если это является уместным, образовательный инструмент или метод может быть использован для представления информации и напоминания пациенту о важных действиях (по ведению записей по дозированию лекарственных препаратов или диагностическим процедурам, которые должны быть зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением с работниками системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов, необходимых для эффективного применения лекарственного препарата и др.).

12.2.2.1.1.3. Памятка для пациента.

Целью данного инструмента является гарантия того, что специальная информация в отношении текущего лечения пациента и связанных с лечением рисков (например, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна соответствующему сотруднику системы здравоохранения. Информация должна содержать необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимых действий, облегчающих состояние при любых обстоятельствах, в том числе экстренных. Одной из ключевых характеристик данного инструмента должна быть портативность.

12.2.2.1.2. Программа контролируемого доступа.

Программа контролируемого доступа состоит из оперативных мер, нацеленных на контроль доступа к лекарственному препарату за пределами уровня контроля, гарантированного стандартными мерами по минимизации риска, то есть регуляторным статусом лекарственного препарата. Контролируемый доступ следует рассматривать в качестве метода минимизации серьезного риска для лекарственного препарата с доказанной пользой, которую нельзя достигнуть без дополнительных мер минимизации вследствие риска воздействия на здоровье пациентов.

Примеры требований, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного препарата, и (или) отпуска, и (или) использования в программе контролируемого доступа, перечислены ниже (они могут выполняться индивидуально или в комбинации с другими требованиями):

а) специфические методы контроля и (или) обследования пациента для обеспечения соответствия определенным клиническим критериям;

б) врач, выписывающий лекарственный препарат, фармацевтический работник, отпускающий лекарственный препарат, и (или) пациент, документально подтверждают со своей стороны получение и понимание информации в отношении серьезного риска, сопряженного с применением лекарственного препарата;

в) точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных (в регистре пациентов) и др.;

г) лекарственные препараты могут быть получены только в аптеках, имеющих лицензию на отпуск такого лекарственного препарата.

В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа могут быть использованы требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента. Например, контроль состояния пациента, лабораторные показатели или иные характеристики (ЭКГ и др.) до лечения и (или) в процессе лечения, анализы функции печени, регулярные анализы крови, тест на беременность (который может являться компонентом программы предотвращения беременности). Меры должны быть введены в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с ОХЛП, когда это является критическим фактором с точки зрения соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

12.2.2.1.3. Другие меры минимизации риска.

12.2.2.1.3.1. Программа предотвращения беременности.

Программа предотвращения беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного препарата с известным или потенциальным тератогенным действием на плод в период беременности. Данная программа должна обеспечивать внедрение такого механизма контроля, при котором пациенты женского пола не были беременными в начале терапии или не забеременели на протяжении курса лечения

и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа предотвращения беременности также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности.

Программа предотвращения беременности сочетает применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному препарату. Следующие элементы следует рассматривать как индивидуально, так и в совокупности при планировании программы предотвращения беременности:

а) образовательные инструменты, направленные на сотрудников системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и необходимых действий для минимизации данного риска (руководство по использованию более чем 1 метода контрацепции и руководство по различным видам контрацептивных средств, информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого следует избегать беременности после прекращения лечения и др.);

б) контролируемый доступ на уровне назначения или отпуска лекарственного препарата с обеспечением выполнения теста на беременность и контролем отрицательных результатов медицинским и фармацевтическим работником перед назначением или отпуском лекарственного препарата;

в) ограничение максимального срока действия рецепта 30 календарными днями;

г) консультирование в случае непреднамеренной беременности и оценка исхода случайной беременности.

Следует также рассмотреть целесообразность внедрения и дизайн регистра беременных для регистрации данных по всем пациентам, которые забеременели в процессе лечения или в соответствующий период времени с момента окончания лечения (например, в течение 3 месяцев).

12.2.2.1.3.2. Непосредственное обращение к сотрудникам системы здравоохранения.

Непосредственное обращение к сотрудникам системы здравоохранения является активной формой информирования по безопасности, посредством которой информация представляется держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом государств-членов непосредственно сотрудникам системы здравоохранения в целях информирования их о необходимости предпринять серьезные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определенных рисков и (или) снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного препарата, указанных в разделе 11 настоящих Правил.

12.2.3. Выполнение мер минимизации рисков.

Дополнительные меры минимизации риска могут включать 1 или несколько активных мер, которые должны внедряться и выполняться в рамках определенной целевой группе. Надлежащее внимание должно уделяться как временным рамкам реализации меры минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в целевой группе. Например, однократное выполнение образовательных инструментов или методов "перед запуском" программы по реализации мер может быть недостаточным для обеспечения того, чтобы охватить информацией всех медицинских сотрудников, потенциально выписывающих лекарственный препарат, и (или) потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Может возникнуть необходимость в дополнительном периодическом перераспределении инструментов или методов после запуска программы по реализации мер. Надлежащее внимание должно уделяться общему формату образовательных инструментов или методов для обеспечения четкого различия с различными рекламными материалами. Представление образовательных материалов для согласования в уполномоченный орган государства-члена должно осуществляться отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме должно быть обозначено, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы следует распространять отдельно от рекламных материалов с указанием того, что они не являются рекламными. Механизмы обеспечения качества должны гарантировать, что имеющиеся системы распространения соответствуют поставленной цели меры минимизации риска и являются контролируемыми.

12.2.4. Оценка эффективности мер минимизации риска.

Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности активных мер минимизации риска, причин неэффективности, а также необходимости корректирующих действий. Оценка эффективности мер выполняется по каждой мере минимизации риска и для программы в целом.

Оценка эффективности мер должна рассматривать различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: сам процесс (то есть степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность и изменения в поведении целевой группы, а также результат (в какой степени были достигнуты цели минимизации риска и за какой срок). Время оценки каждого аспекта активной меры должно быть тщательно спланировано в рамках ПУР до инициирования мер.

Для оценки эффективности мер минимизации риска следует использовать 2 группы показателей:

а) показатели процесса;

б) показатели результата.

Показатели процесса необходимы для сбора доказательств успешности осуществления всех этапов мер минимизации риска. Данная группа показателей процесса должна обеспечить оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение или действия целевой группы. Показатели выполнения программы должны быть определены заранее и отслеживаться на протяжении выполнения программы. Полученные данные и опыт могут быть использованы для оптимизации корректирующих действий в случае их необходимости. Оценка выполнения процесса также может улучшить понимание процессов и причинных механизмов, в силу которых дополнительные меры минимизации риска позволили или не позволили добиться желаемого контроля специфических рисков.

Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедрения мер минимизации риска. Например, если целью оперативной меры является снижение частоты и (или) тяжести нежелательной реакции, конечный критерий успеха будет привязан к данной цели.

По результатам процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения оцениваемой меры минимизации риска без изменений либо о необходимости ее изменения. Оценка эффективности мер минимизации риска может свидетельствовать, что деятельность по минимизации риска является недостаточной и должна быть усилена (посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в ОХЛП и ИМП (ЛВ), улучшения четкости рекомендаций по минимизации риска и (или) подключением дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшением существующих и др.). Иным результатом процедуры оценки может стать выявление несоответствия мер минимизации риска либо отсутствия в процедуре оценки требуемой направленности, в связи с чем может быть уменьшен объем работ по программе или рассмотрено ее упрощение (уменьшение числа инструментов, или методов минимизации риска, или частоты выполнения отдельных мер по минимизации риска).

В дополнение к оценке эффективности мер минимизации риска в управлении проблемами, связанными с безопасностью, также важно оценить, может ли дополнительная мера минимизации риска иметь непреднамеренные (негативные) последствия для рассматриваемой проблемы здоровья населения в приближенном или отдаленном временном интервале.

12.2.4.1. Показатели процесса.

Показатели процесса являются параметрами оценки объема выполнения изначальной программы и (или) изменений в ее выполнении. Показатели процесса должны дополнять, а не замещать оценку достижения намеченных целей посредством реализации мер минимизации риска (показатели результата). В зависимости от характера активных мер, различные показатели процесса могут быть определены для оценки их эффективности.

12.2.4.1.1. Достижение целевой популяции.

Когда меры минимизации риска включают предоставление информации и руководств для сотрудников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством образовательных методов, следует использовать меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели должны быть ориентированы на оценку

соответствия используемого инструмента для целевой группы (например, соответствующий язык, рисунки, диаграммы, графические инструменты) или оценку фактического получения материалов целевой группой.

12.2.4.1.2. Оценка клинических знаний.

В целях оценки осведомленности целевой группы и уровня знаний, полученных посредством образовательных оперативных мер и (или) представления информации (ОХЛП и др.), следует применять строгие научные методы аналитических опросов.

Аналитический опрос обычно включает основные стандартные вопросы, ответы на которые допускается представлять по телефону, в личном интервью или отправлять по почте (электронной почте). Аналитические опросы следует время от времени повторять.

Такой подход может быть адаптирован к контролю отношения и осведомленности в репрезентативных группах сотрудников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством соответствующих психометрических величин. Для выполнения оценки следует определить адекватный объем выборки, включение в которую выполнять с использованием рандомизации.

Надлежащее внимание следует уделить целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему выборки и репрезентативности, операционным определениям зависимых и независимых переменных, а также статистическому анализу. Тщательное внимание должно быть также уделено выбору наиболее соответствующих инструментов по сбору данных (анкеты, опросники и др.).

12.2.4.1.3. Оценка клинических действий.

В целях оценки эффективности образовательных оперативных мер и (или) информационного обеспечения следует определить не только клинические знания, но и основанные на них клинические действия (например, назначение лекарственного препарата).

Исследования по использованию лекарственного препарата посредством вторичного использования данных электронных медицинских карт следует рассматривать как ценный инструмент для количественной оценки клинических действий для представителя целевой группы.

Анализ листов назначения лекарственных препаратов, особенно во взаимосвязи с другими данными пациентов (клинические, демографические данные и др.), может обеспечить оценку назначения лекарственных препаратов, включая совместное назначение 2 взаимодействующих лекарственных препаратов, соответствие рекомендациям по лабораторному мониторингу, а также выбор и контроль состояния пациента.

Применяя соответствующие статистические методы (анализ динамических рядов, анализы выживаемости, логистическая регрессия и др.) для когорты потребителей лекарственных препаратов, можно сделать оценку различных аспектов назначения или применения лекарственных препаратов, что может позволить выполнить прогноз минимизации риска, выходящий за рамки исключительно описания полученных доказательств.

12.2.4.2. Показатели результата.

Конечными индикаторами успешности программы минимизации риска являются результаты повышения безопасности применения лекарственного препарата (частота и (или) степень тяжести нежелательных реакций в связи с воздействием лекарственного препарата на пациента вне рамок интервенционного исследования, то есть его воздействие в рамках неинтервенционного исследования). Результаты по безопасности должны являться индикаторами успешности программы минимизации риска.

Оценка, основанная на данных показателях, должна включать сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в контексте исследований безопасности на пострегистрационном этапе.

В соответствии с любым подходом научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда должны быть руководством для оценки конечного рассматриваемого показателя результата.

Следует учитывать сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска.

Когда выполнение оценки и расчета до и после выполнения мер является практически неосуществимым (например, меры минимизации риска были введены в действие в момент

получения регистрационного удостоверения), показатель частоты исхода, полученный на этапе после выполнения мер, соотносится с заранее определенным референтным значением, полученным из литературных источников, ретроспективных данных медицинских карт пациентов, ожидаемой частоты в общей популяции (наблюдаемый анализ в сравнении с предполагаемым и др.), и должен учитывать возможный эффект стимулирования репортирования. Выбор группы сравнения должен быть надлежащим образом обоснован.

Уровень спонтанного репортирования (число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за фиксированный период времени) не следует рассматривать как приемлемую оценку частоты нежелательных явлений в популяции, получающей лечение, за исключением особых обстоятельств, когда базисная частота нежелательного явления в группе незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией.

При таких обстоятельствах, когда прямое определение степени риска в рассматриваемой группе является практически неосуществимым, спонтанные сообщения могли бы позволить сделать предположение относительно приблизительного значения частоты нежелательной реакции в группе при условии, что некоторые обоснованные данные могут быть получены для оценки показателя уровня репортирования в контексте применения лекарственного препарата.

Характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, могут привести к результатам, вводящим в заблуждение. Например, введение программы минимизации риска как реакция на проблему, связанную с безопасностью, выявленную на этапе пострегистрационного мониторинга лекарственного препарата, может способствовать повышению осведомленности в отношении определенных нежелательных реакций, что в конечном счете может привести к повышенному показателю репортирования.

При таких обстоятельствах анализ спонтанного репортирования может привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось неэффективным. Сниженные показатели отчетности за определенный временной промежуток могут также привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось эффективным.

12.2.5. Координация.

Если несколько лекарственных препаратов, в том числе лекарственные препараты с одинаковым действующим веществом, имеются в наличии на рынке, должен быть выработан целостный подход в применении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренный уполномоченными органами государств-членов. Когда возникает необходимость в координационных действиях для группы лекарственных препаратов, должен быть выработан согласованный подход. При таких обстоятельствах предварительное планирование должно обеспечить, чтобы эффективность мер минимизации риска оценивалась для каждого отдельного лекарственного препарата, а также для лекарственных препаратов в совокупности.

12.2.6. Системы качества мер минимизации риска.

Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска могут быть вовлечены многие эксперты, окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и уполномоченного лица по фармаконадзору в государствах-членах.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР в случае появления новой информации, а также должен применять принципы качества, указанные в разделе 2 настоящих Правил. Отслеживаемые версии ПУР должны быть переданы для рассмотрения и выполнения оценки уполномоченными органами государств-членов. Отчеты, ПУР и включенные в план системы управления риском, а также любые документы в отношении мер по минимизации риска могут подвергаться аудиту или инспектированию.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить, чтобы механизмы отчетности по результатам исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы могут подвергаться аудиту или инспекции.

12.3. Ответственность уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность на национальном уровне за осуществление дополнительных мер минимизации риска, применяемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного препарата.

В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить оперативное рассмотрение и согласование представленных мер с держателем регистрационного удостоверения.

Уполномоченные органы государств-членов при необходимости могут оказать содействие согласованию внедряемых мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков), обусловленных проблемами, связанными с безопасностью действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к воспроизведенным лекарственным препаратам (генерикам), следует привести в соответствие с мерами минимизации риска для референтного лекарственного препарата. При определенных обстоятельствах в отношении гибридных лекарственных препаратов могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска, помимо мер минимизации риска, вводимых для референтного лекарственного препарата (например, обусловленные различиями в составе, способе назначения или проблемами несовместимости).

Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить применение любого инструмента или метода по минимизации риска. Уполномоченные органы государств-членов должны согласовать с заявителем или держателем регистрационного удостоверения формат и средства инструментов или методов минимизации риска, включая печатные материалы, интернет-платформы и иные аудио-видео средства, а также планирование (график) оперативных мер перед выходом лекарственного препарата на их рынок или в другое время в случае необходимости.

Уполномоченный орган государства-члена принимает самостоятельное решение в отношении выбора соответствующих национальных образовательных материалов и иных инструментов или методов по минимизации риска, при этом рекомендуется согласование уполномоченными органами государств-членов ключевых элементов ПУР. Уполномоченные органы государств-членов на национальном уровне осуществляют контроль результатов введения мер минимизации риска.

12.4. Ответственность держателей регистрационных удостоверений

Держатель регистрационного удостоверения должен определить цели предложенных дополнительных мер минимизации риска и показатели оценки их эффективности. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска должны быть разработаны в соответствии с общими принципами, указанными в разделах 12.2.1 и 12.2.2 настоящих Правил, и иметь полное документальное подтверждение в программе по минимизации риска в соответствии с разделом 6 настоящих Правил.

Меры, одобренные уполномоченным органом государства-члена в плане минимизации риска, должны быть выполнены на национальном уровне. Держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию в отношении статуса выполнения дополнительных мер минимизации риска по результатам предварительной договоренности с уполномоченными органами государств-членов, а также информировать уполномоченные органы государств-членов в отношении любых изменений, сложностей или вопросов, возникающих при выполнении дополнительных мер минимизации риска. Любые соответствующие изменения в отношении инструментов или методов выполнения мер минимизации риска должны быть согласованы с уполномоченными органами государств-членов.

При введении в действие инструментов или методов на основе информационных технологий держатель регистрационного удостоверения должен применять требования,

характерные для каждого государства-члена, с учетом потенциальных проблем, связанных с доступностью, распознаваемостью, ответственностью, конфиденциальностью и защитой данных.

В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) держатель регистрационного удостоверения должен разработать меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов или методов, применяемых для оригинального лекарственного препарата. Составление графика и планирование оперативных мер должны быть надлежащим образом скоординированы в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) осуществляется держателем регистрационного удостоверения в сотрудничестве с уполномоченными органами государств-членов. В случае обоснованности проведения исследований в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения настоятельно рекомендуется проведение совместных исследований. Например, если назначено проведение проспективного когортного исследования, включение в исследование должно быть независимым от назначения лекарственного препарата с определенным торговым наименованием или от определенного производителя лекарственного препарата. В этих случаях регистрация данных определенного лекарственного препарата является важной в целях быстрой идентификации любого нового риска, присущего конкретному лекарственному препарату.

Держатель регистрационного удостоверения должен контролировать результаты мер минимизации риска, которые включены в ПУР. Общие принципы оценки эффективности указаны в пункте 12.2.4 настоящих Правил.

Держатель регистрационного удостоверения должен представить отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения "польза - риск" в ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить своевременную связь с уполномоченными органами государств-членов для выполнения соответствующей регуляторной оценки.

12.5. Сотрудники системы здравоохранения и пациенты

Взаимодействие сотрудников системы здравоохранения и пациентов является крайне важным фактором, необходимым для успешного выполнения образовательных программ и (или) программ контролируемого доступа в целях оптимизации соотношения "польза - риск". Необходимо уделять особое внимание любой мере минимизации риска, которая может быть введена для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

12.6. Влияние эффективности мер по минимизации риска на план управления рисками и периодический обновляемый отчет по безопасности

Обновления ПООБ и ПУР должны включать суммарную оценку результата дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного препарата. В ПУР акцент должен быть сделан на том, как выполняемая деятельность и ее результаты отражаются на планировании мер минимизации риска и (или) фармаконадзора. В ПООБ должна быть сделана оценка воздействия введенных мер на профиль безопасности и (или) соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. Акцент должен быть сделан на информацию, которая получена в процессе отчетного периода или с момента осуществления недавних мер по минимизации риска.

Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в ПУР. Как часть такой критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен сделать наблюдения в отношении факторов, способствующих достижению цели или приводящих к недостаточности или неэффективности мер минимизации риска. Такой критический анализ может включать ссылку на опыт за пределами государств-членов (при наличии).

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть акцентирована на то, были ли они успешными в отношении минимизации целевого риска. Оценка выполняется с использованием комбинации показателей процесса и результата в соответствии пунктом 12.2.4 настоящих Правил. Рекомендуется сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи удостоверения о государственной регистрации, и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть представлена с учетом следующих рекомендаций:

а) оценка должна представлять контекст путем:

краткого описания введенных мер минимизации риска;

определения их целей;

описания выбранного процесса и показателей результата;

б) оценка должна включать соответствующий анализ характера нежелательных реакций, включая их серьезность и предотвратимость. Где это уместно, следует также включить логистические факторы, которые могут повлиять на клиническое выполнение мер минимизации риска;

в) оценка должна включать исследование выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка может включать результаты исследований использования лекарственного препарата;

г) показатели результата (частота и (или) серьезность нежелательных реакций) должны являться ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач при выполнении мер минимизации риска.

Предложения в отношении изменений по совершенствованию мер управления рисками должны быть представлены в соответствующем разделе ПООБ. План минимизации рисков следует обновлять с учетом поступающей информации в отношении эффективности мер минимизации риска.

Частота обновления ПУР должна быть пропорциональной рискам, связанным с применением лекарственного препарата. Обновления ПУР должны быть акцентированы на программу минимизации риска и представление обновлений по осуществлению мер минимизации риска, где это применимо.

В случае обновления ограниченного количества разделов, они должны быть перечислены в сопроводительном письме при представлении документации. В случае если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в ОХЛП, основания и данные изменения должны подтверждаться подачей ПООБ, отражающего указанные аспекты.

12.7. Прозрачность

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают прозрачность и доступность информации по введенным мерам минимизации риска путем их размещения на соответствующих интернет-порталах следующей информации: действующей редакции ОХЛП, резюме ПУР с указанием введенных мер минимизации риска.

13. Дополнительный мониторинг

13.1. Введение

Фармаконадзор является необходимой функцией системы здравоохранения и направлен на быстрое выявление и реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственного препарата.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения "польза - риск" лекарственного препарата для определенный целевой группы пациентов в пределах одобренных показаний и рекомендаций по применению.

Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации,

некоторые риски выявляются на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности лекарственных препаратов пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных препаратов, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов создается, поддерживается в актуальном состоянии и публикуется единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (далее - список) на территориях государств-членов. Такие лекарственные препараты в ОХЛП и ИМП (ЛВ) обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником ∇, который сопровождается следующей пояснительной надписью: "Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.".

13.2. Структуры и процессы

13.2.1. Принципы присвоения статуса дополнительного мониторинга лекарственному препарату.

Регистрация всех лекарственных препаратов осуществляется на основании признания соотношения "польза - риск" положительным с учетом имеющихся на момент регистрации сведений (данных клинических исследований, которые проводились при разработке лекарственного препарата). Однако нежелательные реакции, которые возникают редко либо развиваются при длительном применении, могут стать очевидными только после применения лекарственного препарата более широким кругом пациентов и (или) после длительного приема. Кроме того, преимущества и риски, связанные с применением лекарственного препарата, возможно, оценивались в условиях, отличающихся от условий повседневной медицинской практики, например, клинические исследования могут исключать определенные типы пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями или сопутствующими лекарственными препаратами. Таким образом, после выхода лекарственного препарата на рынок его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов осуществляют постоянный мониторинг лекарственных препаратов для получения появляющейся информации по безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. Однако некоторые лекарственные препараты требуют выполнения более интенсивного сбора данных по безопасности после прохождения государственной регистрации с тем, чтобы максимально быстро выявлять новые значимые проблемы, связанные с безопасностью, и немедленно предпринимать надлежащие меры. Для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных препаратов и стимулирования представления спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях введена концепция дополнительного мониторинга.

Статус дополнительного мониторинга может присваиваться лекарственному препарату во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного препарата при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью. В частности, статус дополнительного мониторинга важен при выдаче регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, содержащие новое действующее вещество, для всех лекарственных препаратов биологического происхождения, которые являются приоритетами для осуществления фармаконадзора. Уполномоченные органы государств-членов могут также потребовать введение статуса дополнительного мониторинга для лекарственного препарата при определенных обстоятельствах, например, по результатам проведения пострегистрационного исследования безопасности или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

13.2.2. Обмен данными и прозрачность.

Статус дополнительного мониторинга должен доводиться до сведения работников системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы число сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях повышалось, но при этом не создавалась чрезмерная тревога. Это можно достигнуть, например, подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного препарата путем выявления дополнительных рисков, но соотносятся эти потенциальные риски с доказанными преимуществами и терапевтической пользой данного лекарственного препарата. Общедоступный список лекарственных препаратов со статусом дополнительного мониторинга должен постоянно обновляться уполномоченным органом государства-члена в сфере обращения лекарственных средств. Кроме того, сотрудники системы здравоохранения и пациенты должны иметь возможность легко распознавать эти продукты по их маркировке. Публикация списка вместе с соответствующим сообщением должна побуждать сотрудников системы здравоохранения и пациентов сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, подлежащие дополнительному мониторингу.

13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

13.3.1. Обязательные критерии включения.

В список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных препаратов:

а) лекарственные препараты, регистрируемые на территориях государств-членов, содержащие новое действующее вещество, которое до вступления в силу настоящих Правил не было зарегистрировано ни в одном из государств-членов в составе какого-либо лекарственного препарата;

б) лекарственные препараты биологического происхождения, регистрируемые на территории государства-члена после вступления в силу настоящих Правил;

в) лекарственные препараты, на которые уполномоченным органом государства-члена было затребовано выполнение пострегистрационного исследования безопасности на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.

13.3.2. Дополнительные (факультативные) критерии включения.

По запросу уполномоченного органа государства-члена лекарственные препараты могут быть включены в список подлежащих дополнительному мониторингу на основании следующих дополнительных критериев включения:

рекомендации по применению лекарственного препарата содержат существенные ограничения, необходимые для обеспечения его безопасного и эффективного применения;

уполномоченным органом государства-члена определено использование иных мер по обеспечению безопасности лекарственного препарата в системе управления рисками;

уполномоченным органом государства-члена установлено обязательство для держателя регистрационного удостоверения провести пострегистрационное исследование эффективности.

Решение по включению лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу должно также учитывать вопрос о целесообразности данного статуса с учетом иных дополнительных мероприятий фармаконадзора, предложенных в ПУР.

13.4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

13.4.1. Обязательные критерии.

Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхождения начальный период включения составляет 5 лет с даты государственной регистрации на территории государства-члена.

13.4.2. Дополнительные критерии.

Для лекарственных препаратов, включенных список на основании установления определенных условий (проведение пострегистрационных исследований безопасности, эффективности, требований к системе управления рисками), период включения в список связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом государств-членов сообразно их выполнению и получаемым результатам.

На протяжении жизненного цикла лекарственного препарата возможно его неоднократное включение в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.5. Обязанности уполномоченных органов государств-членов

Уполномоченным органам государств-членов следует:

а) информировать уполномоченные органы других государств-членов о принятом решении по включению регистрируемых (зарегистрированных) лекарственных препаратов в список подлежащих дополнительному мониторингу, обеспечить представление электронной ссылки на веб-страницу уполномоченного органа государства-члена, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме ПУР;

б) опубликовать на сайтах в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" список лекарственных препаратов, зарегистрированных на территориях государств-членов, которые подлежат дополнительному мониторингу. В списке указывается электронная ссылка на сайт уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме ПУР;

в) информировать уполномоченные органы других государств-членов о зарегистрированных по национальной процедуре лекарственных препаратах, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

г) учитывать список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных препаратов при определении частоты и особенностей выполняемых процедур по обнаружению сигналов;

д) информировать соответствующего держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

е) принимать все надлежащие меры для того, чтобы сотрудники системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, включенный в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

ж) выполнять ежемесячное обновление списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

Держатель регистрационного удостоверения обязан:

а) включить в ОХЛП и ИМП (ЛВ) своих лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного треугольника ∇, а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге;

б) включить информацию о статусе дополнительного мониторинга в любой материал, который будет распространяться среди работников системы здравоохранения и пациентов, а также должен приложить все усилия, чтобы стимулировать репортирование нежелательных реакций, как это согласовано с уполномоченными органами государств-членов;

в) представить уполномоченным органам государств-членов данные и подтверждения статуса выполнения каких-либо условий, накладываемых данными уполномоченными органами;

г) представить соответствующие изменения в ОХЛП и ИМП (ЛВ) по включению или удалению черного символа и стандартизированной пояснительной формулировки в порядке, установленном правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, и требованиями к

инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

13.7. Черный символ и пояснительная записка

Для лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, ОХЛП и ИМП (ЛВ) должны содержать обозначение перевернутого черного равнобедренного треугольника ∇, которое сопровождается следующей пояснительной надписью:

"Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к сотрудникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях".

После того как лекарственный препарат включен в список или удален из него, держатель регистрационного удостоверения обязан внести соответствующие изменения в ОХЛП и ИМП (ЛВ), чтобы включить или удалить черный символ (в зависимости от обстоятельств), заявление и стандартную пояснительную записку.

Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из списка делается при выполнении процедуры, установленной правом Союза или законодательством государства-члена (процедуры регистрации или перерегистрации, внесения изменений в ОХЛП и др.), то содержание ОХЛП и ИМП (ЛВ) требуется обновить до завершения процедуры, чтобы включить в информацию о лекарственном препарате или удалить из нее черный треугольник и стандартную пояснительную записку.

Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из него принимается вне рамок проведения процедуры, установленной международными договорами и актами, составляющими право Союза, или законодательством государств-членов, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном порядке внести соответствующие изменения в ОХЛП и ИМП (ЛВ).