РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ
19 мая 2022 г. N 81

О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

В соответствии со статьей 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 81 приложения N 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 98, Совет Евразийской экономической комиссии РЕШИЛ:

1. Внести в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 87, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:				
От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
М.Григорян	И.Петришенко	Б.Султанов	А.Кожошев	А.Оверчук

Приложение
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 19 мая 2022 г. N 81

**ИЗМЕНЕНИЯ,
ВНОСИМЫЕ В ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА**

Правила изложить в следующей редакции:

"УТВЕРЖДЕНЫ
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. N 87
(в редакции Решения Совета
Евразийской экономической комиссии
от 19 мая 2022 г. N 81)

ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАДЗОРА ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

I. Общие положения

1. Настоящие Правила разработаны в соответствии со статьей 12 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и определяют порядок осуществления фармаконадзора в государствах - членах Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-члены, Союз).

Целями фармаконадзора являются:

предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций у человека, развивающихся после применения зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии или не в соответствии с условиями регистрационного удостоверения или в результате воздействия, связанного с профессиональной деятельностью;

обеспечение безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов, в частности посредством предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных средств пациентам, специалистам системы здравоохранения и населению.

2. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

"аудит" (audit) - систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки аудиторских фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита;

"важный идентифицированный риск", "важный потенциальный риск" (important identified risk and important potential risk) - идентифицированный риск или потенциальный риск применения лекарственного препарата, которые могут оказать влияние на соотношение "польза - риск" или иметь последствия для общественного здоровья. Определение риска как важного зависит от нескольких факторов, включая степень влияния на человека, серьезность риска и влияние на общественное здоровье (здоровье населения). Любой риск, который предположительно необходимо включить в раздел о противопоказаниях и мерах предосторожности, относится к числу важных рисков, если держателем регистрационного удостоверения необоснованно иное;

"валидация сигнала" (signal validation) - процесс оценки данных о выявленном сигнале с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства для подтверждения выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, является обоснованием необходимости осуществления комплекса дальнейших действий по анализу сигнала;

"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 как профессиональной деятельности, так и иной деятельности. Данное воздействие не включает случаи воздействия одного из ингредиентов лекарственного препарата на этапе производства до выпуска как готового лекарственного препарата;

"выявление сигнала" (signal detection) - процесс поиска и (или) идентификации сигнала с использованием любых источников данных о безопасности;

"дата окончания сбора данных" (data lock point) - дата завершения сбора данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности, основанная на международной дате регистрации. В рамках отчета по безопасности разрабатываемого лекарственного средства - дата завершения сбора данных для включения в отчет, основанная на международной дате одобрения разрабатываемого лекарственного средства. Дата окончания сбора данных включает в себя день и месяц;

"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 преднамеренное чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

"идентифицированный риск" (identified risk) - нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получены достаточные доказательства наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

"индивидуальное сообщение о нежелательной реакции" (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;

"инцидент по лекарственному препарату" (incident) - ситуация, при которой происходит событие или поступает новая информация относительно зарегистрированного лекарственного препарата, независимо от того, является ли она или не является общедоступной, которая может иметь серьезное влияние на общественное здоровье (здоровье населения);

"источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях 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 по сбору 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 лекарственного препарата, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий:

назначение субъекту клинического исследования 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, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании;

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

в отношении субъектов клинического исследования, 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" (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" (development international birth date (DIBD)) - дата первого одобрения (или авторизации) проведения интервенционного клинического исследования в любой стране мира;

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

"меры минимизации риска" (risk minimization measure, risk minimisation activity) - комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести или влияния нежелательных реакций на пациента в случае их развития;

"минимальные требования к информации в сообщении о нежелательной реакции" (minimum criteria for reporting) - минимальный набор данных представляемых в уполномоченные органы в сфере фармаконадзора о случаях выявления подозреваемых нежелательных реакций (включая идентифицируемого репортера, идентифицируемого пациента, нежелательную реакцию и подозреваемый лекарственный препарат);

"набор данных для анализа" - минимальный набор данных, который требуется для выполнения статистического анализа, необходимого для получения результатов по первичным целям исследования;

"надлежащая практика фармаконадзора" (good pharmacovigilance practices (GVP)) - руководство по осуществлению фармаконадзора в государствах-членах, требования которого распространяются на держателей регистрационных удостоверений и уполномоченные органы в сфере фармаконадзора;

"начало исследования" - дата начала сбора данных;

"начало сбора данных" - дата регистрации данных о первом пациенте, включенном в исследование, в документарной форме (электронной базе сбора данных) или дата начала извлечения данных (в случае повторного использования данных);

"невалидированный сигнал" (non-validated signal) - сигнал, для которого по результатам выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющиеся данные являются недостаточными для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, дальнейший анализ сигнала не является обоснованным;

"нежелательная реакция" (adverse reaction) - непреднамеренная

неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата. В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором причинно-следственная связь неизвестна или не указана специалистом системы здравоохранения или потребителем, являющимся первоисточником, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Все поступающие спонтанные сообщения, представляемые специалистами системы здравоохранения или потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых первоисточником сделано указание на отсутствие взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата. Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии с одобренными условиями применения лекарственного препарата, или в связи с их нарушением, или в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением одобренных условий применения лекарственного препарата включают в себя применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, передозировку, злоупотребление, неправильное применение и ошибки применения;

"нежелательное явление" (adverse event) - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, произошедшее после применения лекарственного препарата, 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 связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата;

"нежелательное явление после иммунизации" (adverse event following immunization) - любое нежелательное явление, развившееся после иммунизации, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением вакцины. Нежелательное явление после иммунизации может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание;

"неинтервенционное исследование" (non-interventional studies) - исследование, при котором выполняются следующие условия:

лекарственный препарат назначается в соответствии с общей

характеристикой лекарственного препарата;

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

в отношении пациентов не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы;

"неправильное применение" (misuse) - намеренное ненадлежащее применение лекарственного препарата, не соответствующее условиям, установленным при регистрации лекарственного препарата;

"неправильное применение с незаконной целью" (misuse of a medicinal product for illegal purposes) - неправильное применение с дополнительным скрытым намерением ненадлежащего применения лекарственного препарата с целью оказания воздействия на другое лицо. Неправильное применение с незаконной целью включает в себя продажу другому лицу лекарственных препаратов для рекреационных целей и использование лекарственного препарата для совершения преступных действий;

"непредвиденная нежелательная реакция" (unexpected adverse reaction) - нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата. К числу непредвиденных нежелательных реакций относятся свойственные для фармакологического класса эффекты, указанные в общей характеристике лекарственного препарата, которые не были описаны как связанные с непосредственным применением лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государства-члена, применяется общая характеристика лекарственного препарата, одобренная уполномоченным органом в сфере фармаконадзора государства-члена, которому направлено сообщение о нежелательной реакции;

"новый выявленный сигнал" (newly identified signal) - сигнал, впервые выявленный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, являющийся основанием для дальнейших действий или его оценки;

"окончание сбора данных" - дата, по состоянию на которую впервые полностью доступна база сбора данных, пригодная для проведения анализа;

"организация" - юридическое лицо, правомочное выполнять деятельность по фармаконадзору и несущее ответственность за выполнение данной деятельности;

"основная информация о безопасности держателя регистрационного удостоверения" (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 в сфере фармаконадзора государств-членов, на рынках которых реализуется данный лекарственный препарат, за исключением случаев, когда в информацию вносятся изменения по требованию этих уполномоченных органов в сфере фармаконадзора. Основная информация о безопасности держателя регистрационного удостоверения 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;

"основные данные о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения" (company core data sheet) - документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения и содержащий информацию о безопасности, показаниях к применению, режиме дозирования, фармакологических свойствах и другую информацию, касающуюся лекарственного препарата;

"отклоненный сигнал" (refuted signal) - валидированный сигнал, который по результатам последующей оценки был определен как ложный в связи с невозможностью подтверждения наличия причинно-следственной связи на текущий период времени;

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

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

"оценка сигнала" (signal assessment) - процесс дальнейшей оценки валидированного сигнала с использованием всех имеющихся данных с целью изучения доказательств причинно-следственной связи нового риска с действующим веществом или лекарственным препаратом либо определения изменения характеристики известного риска;

"ошибка применения лекарственного препарата" (medication error)" - непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата,

которая привела или могла привести к причинению вреда пациенту;

"передозировка" (overdose) - применение лекарственного препарата за 1 прием либо кумулятивно в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную дозу в соответствии с действующей общей характеристикой лекарственного препарата;

"периодический обновляемый отчет по безопасности" (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 аудита" (audit plan) - описание запланированной деятельности и организации отдельного аудита;

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

"планирование качества" (quality planning) - создание структуры системы качества системы фармаконадзора и планирование интегрированных и согласованных процессов системы качества системы фармаконадзора;

"пострегистрационное исследование безопасности" (post-authorisation safety study (PASS)) - исследование, имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное в целях определения характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками. Пострегистрационное исследование безопасности организуется как интервенционное клиническое исследование или проводится как исследование наблюдательного неинтервенционного дизайна, в том числе с использованием данных реальной клинической практики;

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

"потребитель" (consumer) - пациент, лицо, осуществляющее уход за пациентом, взаимодействующее с ним, при этом не являющееся специалистом системы здравоохранения;

"приверженность качеству" (quality adherence) - выполнение задач и обязанностей в соответствии с требованиями к качеству;

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

медицинской целью не в соответствии с условиями, определяемыми общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

"применение лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания" (compassionate use of a medicinal product) - назначение лекарственного средства из соображений сострадания группе пациентов с хроническими, инвалидизирующими или угрожающими жизни заболеваниями, а также с заболеваниями, которые не могут быть вылечены зарегистрированными лекарственными препаратами (соответствующий лекарственный препарат должен находиться на этапе регистрации либо клинических исследований);

"приоритизация сигнала" (signal proritisation) - процесс, который выполняется непрерывно на всех этапах управления сигналом и целью которого является идентификация сигналов о предполагаемых рисках с потенциальным важным влиянием на здоровье пациентов или общественное здоровье (здоровье населения) или сигналов, которые могут оказать существенное влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата и, соответственно, незамедлительно требуют действий и принятия мер управления риском;

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

"программа аудита" (audit programme) - последовательность, состоящая из одного или более аудитов, запланированных на определенный период времени и имеющих конкретную цель;

"продолжающееся клиническое исследование" (ongoing clinical trail) - исследование, в котором началось включение пациентов, даже если исследование приостановлено или его анализ завершен, но итоговый отчет о нем отсутствует;

"прямое информирование специалистов системы здравоохранения" (direct healthcare professional communication) - средство информационного взаимодействия, при помощи которого важная информация предоставляется напрямую определенным специалистам системы здравоохранения со стороны держателя регистрационного удостоверения или уполномоченного органа в сфере фармаконадзора с целью их информирования о необходимости принятия определенных мер или изменения рутинной практики в связи с полученными новыми важными данными о лекарственном препарате;

"рассматриваемый сигнал" (ongoing signal) - сигнал, который проходит процедуру оценки по состоянию на дату окончания сбора данных для

периодического обновляемого отчета по безопасности;

"реакция, обусловленная беспокойством по поводу иммунизации" (immunisation anxiety-related reaction) - нежелательное явление после иммунизации, развивающееся вследствие беспокойства по поводу иммунизации;

"регистр" (registry) - организованная система, в которой используются методы наблюдения для сбора стандартизированных данных об анализируемых исходах в популяции пациентов с определенными заболеваниями, состояниями или пациентов, подвергающихся определенному воздействию;

"результаты аудита" (audit findings) - результаты оценки соответствия фактов, полученных по результатам аудита, критериям аудита;

"рекомендации аудита" (audit recommendation) - описание направления действий, которые руководство вправе предпринять для исправления выявленных по результатам аудита недостатков, несоответствий и для минимизации слабых сторон систем управленческого контроля;

"репортирование" - процесс передачи в установленной форме информации о нежелательных реакциях в уполномоченные органы в сфере фармаконадзора или экспертные организации, в сферу компетенции которых входит фармаконадзор;

"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 пациента, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат также считается серьезной нежелательной реакцией.

Под состоянием, представляющим угрозу для жизни, в данном контексте понимается реакция, при которой жизнь пациента находилась под угрозой на момент развития реакции. Данное состояние не относится к реакции, которая гипотетически могла бы привести к смерти в случае более тяжелого течения заболевания.

Решение относительно отнесения ситуаций к числу серьезных нежелательных реакций, например, значимых с медицинской точки зрения

событий, которые не представляют собой непосредственную угрозу для жизни пациента, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают пациента риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в указанном определении, принимается на основе медицинской и научной оценки, в том числе для состояний, требующих проведения интенсивной терапии в приемном отделении или в домашних условиях при аллергическом бронхоспазме или судорогах, которые не приводят к госпитализации, а также развитии зависимости или злоупотребления лекарственным препаратом, которые также следует считать серьезными нежелательными явлениями;

"сигнал" (signal) - информация, поступающая от одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и явлением или совокупностью взаимосвязанных явлений, нежелательных или благоприятных, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Новые аспекты известной взаимосвязи могут включать в себя изменения частоты, распространения нежелательной реакции (например, по полу, возрасту, территории), продолжительности, степени тяжести или исходу нежелательной реакции);

"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 этих действий и мероприятий;

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

"специалист системы здравоохранения" (healthcare professional) - лица, имеющие медицинскую квалификацию (например, врачи, провизоры, фармацевты, медицинские сестры и судебно-медицинские эксперты). Данное определение используется, в том числе, в рамках представления информации

о подозреваемых нежелательных реакциях;

"спонтанное сообщение (спонтанное извещение)" (spontaneous report (spontaneous notification)) - добровольная передача специалистом системы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу в сфере фармаконадзора, 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 о безопасности лекарственного препарата" (reference safety information) - информация о безопасности лекарственного препарата, которая включена в основную информацию о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения (например, перечень основных данных о лекарственном препарате держателя регистрационного удостоверения) и которую держатель регистрационного удостоверения должен указать в периодических обновляемых отчетах по безопасности во всех государствах, в которых реализуется лекарственный препарат, за исключением случаев, когда уполномоченный орган в сфере фармаконадзора требует внесение изменений в справочную информацию;

"существенные изменения протокола исследования" - изменения протокола исследования, которые могут оказать влияние на безопасность, физическое или психическое благополучие субъектов исследования или повлиять на интерпретацию результатов исследования (например, изменение первичных и вторичных целей исследования, исследуемой популяции, объема выборки, дизайна исследования, источника получаемых данных, метода сбора данных, определения основного воздействия, исходов и комбинированных переменных в статистическом плане анализа данных);

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

"улучшение качества" (quality improvement) - внесение необходимых изменений в структуру и процессы системы качества системы фармаконадзора с целью улучшения системы качества;

"управление сигналом" (signal management) - комплекс мероприятий, проводимых в целях определения наличия новых рисков, связанных с действующим веществом или лекарственным препаратом, или изменения известных рисков по результатам изучения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, совокупных данных, полученных из действующих

систем активного мониторинга или исследований, научной медицинской литературы или иных источников данных, а также в целях принятия необходимых рекомендаций, решений, обмена информацией и прослеживания;

"фармаконадзор" (pharmacovigilance) - вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Фармаконадзор представляет собой деятельность, направленную на защиту здоровья пациентов и населения;

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

"экстренная проблема, связанная с безопасностью" (emerging safety issue) - проблема, связанная с безопасностью, оцененная держателем регистрационного удостоверения как требующая срочного внимания уполномоченного органа в сфере фармаконадзора по причине потенциального значительного влияния на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата и (или) на здоровье пациентов или общественное здоровье (здоровье населения) и по причине потенциальной необходимости незамедлительного принятия регуляторных действий и информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения.

Понятие "соотношение "польза - риск", используемое в настоящих Правилах, применяется в значении, определенном Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 (далее - Правила регистрации и экспертизы).

II. Требования к системе качества

1. Система качества

3. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Применительно к надлежащей практике фармаконадзора, определяющей требования к структуре и процессам системы фармаконадзора, качество определяется как совокупность характеристик системы фармаконадзора, позволяющих в соответствии с предполагаемой вероятностью достигать результатов работы системы, согласующихся с целями фармаконадзора. Необходимость оценки степени достижения требуемого уровня качества системы определяет необходимость наличия предварительно определяемых требований к качеству. Требования к качеству

представляют собой устанавливаемые характеристики системы, выполнение которых с определенной вероятностью позволяет достигать планируемых результатов, то есть целей системы качества. Общие цели системы качества в системе фармаконадзора определяются в пункте 6 настоящих Правил. Специфические цели и требования по качеству для отдельных структур и процессов системы фармаконадзора определяются в разделах IV - VII и IX - XIII настоящих Правил.

4. 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 актов органов Союза и законодательства государств-членов;

а также управление документацией.

5. Система качества предусматривает циклическое проведение следующих мероприятий:

а) планирование качества работ по фармаконадзору;

б) выполнение задач и обязанностей в соответствии с требованиями к качеству (приверженность качеству);

в) мониторинг и оценка эффективности организации и работы структур и процессов системы фармаконадзора (контроль и обеспечение качества);

г) корректировка и улучшение структуры и процессов системы фармаконадзора (улучшение качества).

6. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

а) выполнение требований и обязанностей по фармаконадзору в соответствии с актами органов Союза и законодательством государства-члена;

б) предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;

в) обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

г) содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья (здоровья населения).

2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора

7. Для выполнения целей, указанных в пункте 6 настоящих Правил, следует придерживаться следующих принципов при разработке структур и процессов системы фармаконадзора, а также при выполнении всех задач и обязанностей:

а) обеспечение удовлетворения потребностей пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

б) обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала в отношении целей системы качества;

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

г) вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора согласно цикличности мероприятий, указанных в пункте 5 настоящих Правил;

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

е) учет и оценка имеющихся 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;

ж) содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, уполномоченными органами в сфере фармаконадзора (далее - уполномоченные органы), учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными лицами в соответствии с законодательством государств-членов.

3. Ответственные за систему качества

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

надлежащем уровне. В их обязанности должно входить соблюдение мероприятий, изложенных в пункте 5 настоящих Правил.

9. Руководителями организаций должен быть обеспечен системный подход к обеспечению качества системы фармаконадзора. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за обеспечение:

а) документирования системы качества в соответствии с требованиями подразделов 9 - 11 настоящего раздела;

б) надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

в) требуемыми ресурсами для надлежащего обучения;

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

д) надлежащего управления соответствием;

е) надлежащего управления записями;

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

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

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

к) проведения регулярных аудитов системы.

4. Обучение персонала

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

11. В организации должен быть разработан и должен выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору, а также должно обеспечиваться ведение записей по документированию обучения, поддержанию и развитию уровня компетенции персонала. План обучения должен основываться на

оценке необходимости обучения. Разработка и выполнение плана подлежат контролю и мониторингу.

12. Обучение должно включать в себя 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 сотрудники должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при получении информации о проблеме, связанной с безопасностью лекарственных препаратов.

13. Действующие в организации процессы по проведению обучения должны предусматривать элементы контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору, а также определять необходимость последующего обучения в соответствии с планами профессионального развития организации и специалистов.

14. В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых способна 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.

5. Средства и оборудование для фармаконадзора

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

16. 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 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. Организация функционирования информационных систем должна предусматривать наличие процессов обеспечения соответствия используемой терминологии действующим обновленным версиям используемой международной терминологии с внедрением своевременных изменений в используемые информационные системы.

6. Обеспечение держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов соответствия требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов

17. В целях обеспечения соответствия требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов должны выполняться процессы обеспечения качества системы, целями которых являются:

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

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

в) выполнение требований актов органов Союза и законодательства государства-члена по представлению в уполномоченный орган полной, точной и достоверной информации о нежелательных реакциях и иной информации о безопасности лекарственных препаратов в соответствии с установленными законодательством государства-члена сроками репортирования;

г) обеспечение качества, целостности и полноты представляемой информации о рисках лекарственных препаратов, включая процессы исключения дублирующей информации и надлежащей валидации сигналов;

д) обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченными органами, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы

фармаконадзора, системы управления рисками, мерах минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях безопасности;

е) обеспечение соответствия информации о лекарственных препаратах (общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению) современному уровню научных знаний;

ж) обеспечение медицинских работников и пациентов информацией о безопасности.

7. Обеспечение уполномоченными органами соответствия требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов

18. Уполномоченные органы должны иметь соответствующую систему обеспечения качества процессов в целях:

а) оценки качества представляемых данных о фармаконадзоре;

б) оценки и обработки данных о фармаконадзоре в соответствии с требованиями актов органов Союза и законодательства государств-членов;

в) обеспечения гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;

г) эффективного информационного взаимодействия с пациентами, медицинскими работниками, держателями регистрационных удостоверений и обществом в целом;

д) проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

19. Независимость выполнения деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех регуляторных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья (здоровья населения).

8. Управление документацией

20. 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 и расследования проблем, связанными с безопасностью применительно к правильности выполнения процессов, времени выполнения расследований и принятия решений.

21. Система управления документацией должна обеспечивать:

а) управление качеством данных о фармаконадзоре, включая их полноту,

точность и целостность;

б) своевременный доступ ко всем записям;

в) эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;

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

22. Держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата (далее - держатель регистрационного удостоверения) должен обеспечить надлежащее документирование, обращение и хранение всей информации о фармаконадзоре с целью выполнения процедур точного репортирования, интерпретации и верификации данных. Держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена система прослеживаемости и последующего наблюдения за нежелательными реакциями.

23. 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. Система управления документацией должна предусматривать специальные меры на каждом этапе хранения, обработки и передачи данных о фармаконадзоре с обеспечением безопасности и конфиденциальности данных. Указанные меры должны включать в себя строгое ограничение доступа к данным, согласно которому доступ к документации и базам данных должен быть ограничен авторизованными лицами.

24. Система управления документацией должна включать в себя процессы обеспечения защиты информации о фармаконадзоре от потери и разрушения.

25. Система управления документацией должна быть описана в политике управления документацией.

9. Документация системы качества

26. Все элементы, требования и положения системы качества должны быть документированы и систематизированы соответствующим образом в виде плана по качеству, руководства по качеству, процедур по качеству и отчетов по качеству.

27. 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.

28. Для обеспечения системного подхода при планировании качества организация должна определить:

а) цели в области качества в соответствии с общими целями системы качеству системы фармаконадзора согласно пункту 6 настоящих Правил и специфическими для отдельных структур и процессов целями в области качества согласно соответствующим разделам настоящих Правил;

б) методы мониторинга эффективности системы фармаконадзора.

29. Наличие и работа системы качества документируется с помощью:

а) документации об организационной структуре и обязанностях персонала;

б) планов обучения и записей о проведенном обучении;

в) инструкции по выполнению процессов управления в соответствии с законодательством государства-члена;

г) инструкции по выполнению процессов, реализуемых в условиях ситуации, требующей принятия срочных мер, включая процедуры обеспечения непрерывности деятельности;

д) индикаторов выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторинга надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;

е) отчетов по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

30. Документация о системе качества должна также включать в себя:

а) методы мониторинга эффективности системы качества и, в частности, ее способность достигать цели системы качества;

б) политику управления документацией;

в) документы о результатах выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий;

г) документы и отчеты о средствах и оборудовании, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий, предусмотренных

соответствующими требованиями, протоколами и процедурами;

д) документы, подтверждающие контроль недостатков и отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

10. Дополнительная документация о системе качества держателя регистрационного удостоверения

31. В дополнение к требуемой документации о системе качества держатель регистрационного удостоверения должен документировать:

а) управление человеческими ресурсами;

б) обязанности и функции персонала системы фармаконадзора;

в) организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также систему управления ресурсами;

г) инструкции по выполнению критических процессов;

д) систему управления документацией.

11. Дополнительная документация о системе качества уполномоченных органов

32. В дополнение к требуемой документации о системе качества уполномоченный орган должен документировать организационную структуру, распределение задач и ответственности между всем персоналом системы фармаконадзора, а также определить контактных лиц для обеспечения взаимодействия между уполномоченными органами, держателями регистрационных удостоверений и лицами, представляющими информацию о рисках лекарственных препаратов применительно к их влиянию на здоровье пациентов и общественное здоровье (здоровье населения).

12. Критические процессы в фармаконадзоре

33. Критические процессы в фармаконадзоре включают в себя:

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

б) внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками (в том числе оценку эффективности мер минимизации риска);

в) работу с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях

(сбор, обработку, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификацию, выявление повторных сообщений, оценку и своевременное представление);

г) управление сигналами;

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

е) выполнение обязательств и представление ответов на запросы уполномоченных органов, содержащих достоверную и полную информацию;

ж) обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных препаратов;

з) информирование уполномоченных органов о всех проблемах, связанных с безопасностью (включая изменения в оценке соотношения "польза - риск" зарегистрированных лекарственных препаратов);

и) информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов об изменениях в оценке соотношения "польза - риск" в целях обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов;

к) обеспечение соответствия информации о лекарственном препарате (включая общую характеристику лекарственного препарата для медицинского применения) современному уровню научных медицинских знаний, в том числе заключениям об оценке и рекомендациям уполномоченных органов;

л) реализацию изменений регистрационного досье по причинам, связанным с безопасностью, в соответствии со сроками выполнения необходимых действий.

34. План обеспечения непрерывности процессов должен разрабатываться на основе риск-ориентированного подхода и должен включать в себя:

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

б) 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.

13. Контроль функционирования и эффективности системы

фармаконадзора и ее системы качества

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

а) обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;

б) аудиты;

в) контроль соответствия требованиям;

г) инспекции;

д) оценку эффективности принятых мер минимизации риска и обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов.

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

37. Эффективность функционирования системы качества должна регулярно оцениваться руководителем, выполняющим обзор документации системы качества, частота и степень интенсивности которого определяются предварительным планированием, обоснованным риском, и разрабатываемыми программами обзора системы. Обзор системы качества должен включать в себя оценку стандартных операционных процедур и рабочих инструкций, отклонений функционирования системы от установленных показателей, отчеты по аудиту и инспектированию, а также индикаторы эффективности процессов.

38. 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 в себя аудит системы фармаконадзора, в которую интегрирована система качества. Методы и процессы аудита изложены в разделе V настоящих Правил. По результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита должен составляться отчет, подлежащий оценке лицами, ответственными за организацию соответствующих аудируемых процессов. Отчет должен включать в себя результаты аудита организаций или лиц, которым держателем регистрационного удостоверения были делегированы функции по фармаконадзору, поскольку они являются частью системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

39. По результатам выполнения мониторинга системы фармаконадзора и

системы качества системы фармаконадзора, включая результаты аудитов, в случае необходимости следует разрабатывать и внедрять корректирующие и предупредительные меры.

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

14. Обязанности держателей регистрационных удостоверений по фармаконадзору

41. Держатели регистрационных удостоверений являются ответственными за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору определяемых настоящими Правилами и законодательством государств-членов, с целью гарантированного выполнения обязательств и принятия при необходимости требуемых мер по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств. С этой целью держатели регистрационных удостоверений должны обеспечить функционирование системы фармаконадзора на территориях государств-членов, включая внедрение надлежащей и эффективной системы качества системы фармаконадзора.

42. При определенных обстоятельствах держателями регистрационных удостоверений допускается организовать более одной системы фармаконадзора, например, в случае формирования отдельной системы фармаконадзора для определенных групп лекарственных препаратов (в частности для вакцин, безрецептурных лекарственных препаратов).

43. Описание системы фармаконадзора формируется держателем регистрационного удостоверения в формате мастер-файла системы фармаконадзора и поддерживается на протяжении всего периода действия регистрационных удостоверений в отношении всех зарегистрированных лекарственных препаратов. Держатель регистрационного удостоверения также несет ответственность за разработку, выполнение и поддержание систем управления рисками, адаптированных для каждого из зарегистрированных лекарственных препаратов.

44. Требования к структурам и процессам системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения определяются в соответствующих разделах настоящих Правил.

15. Уполномоченное лицо по фармаконадзору

45. Держатель регистрационного удостоверения должен назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору в государствах-членах, обладающее требуемой квалификацией. Держатель регистрационного удостоверения сообщает фамилию и контактную информацию об уполномоченном лице по фармаконадзору в уполномоченные органы государств-членов. При изменении этой информации держатель регистрационного удостоверения должен незамедлительно, в течение 30 календарных дней, информировать об этом уполномоченные органы государств-членов.

46. Обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору должны определяться должностной инструкцией. Расположение уполномоченного лица по фармаконадзору и его взаимодействие с другими лицами должно определяться в организационной структуре на уровне управленческого персонала держателя регистрационного удостоверения.

47. Информация об уполномоченном лице по фармаконадзору должна быть включена в мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

48. В каждой системе фармаконадзора допускается только одно уполномоченное лицо по фармаконадзору. Услугами уполномоченного лица по фармаконадзору вправе пользоваться более одного держателя регистрационного удостоверения в общих или отдельных системах фармаконадзора, или такое лицо вправе выполнять функции уполномоченного лица по фармаконадзору более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационного удостоверения при условии, что уполномоченное лицо по фармаконадзору в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к назначению уполномоченного лица по фармаконадзору уполномоченные органы вправе требовать назначения контактного лица по фармаконадзору, подотчетного уполномоченному лицу по фармаконадзору. Подотчетность в данном случае относится к задачам и обязанностям по фармаконадзору и необязательно означает непосредственное подчинение. Контактное лицо вправе выполнять функции уполномоченного лица по фармаконадзору. Организация системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения на территории государства-члена должна обеспечивать выполнение требований актов органов Союза и законодательства государств-членов в сфере фармаконадзора эффективное взаимодействие с уполномоченным органом и отсутствие препятствий в сборе и представлении сведений о выявленных нежелательных реакциях на территории государства-члена.

49. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет

уполномоченному лицу по фармаконадзору доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также соответствующие полномочия и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле системы фармаконадзора. Полномочия, касающиеся системы фармаконадзора и мастер-файла системы фармаконадзора, должны позволять уполномоченному лицу по фармаконадзору вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на выявление экстренной проблемы, связанной с безопасностью.

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

а) информацию об экстренных проблемах по безопасности, связанных с изменениями профиля безопасности и другой информации в отношении оценки соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

б) информацию о продолжающихся и завершенных клинических исследованиях и прочих исследованиях, о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных препаратов;

в) информацию, полученную из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения (например, из источников, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности);

г) информацию о процедурах, имеющих значение для фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

51. Уполномоченное лицо по фармаконадзору получает информацию от руководящего персонала о результатах постоянных обзоров системы качества и принятых мерах, данные о соответствии требованиям, планируемых аудитах системы фармаконадзора. Уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости.

52. Руководящий персонал предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, имеющего значение для системы

фармаконадзора, чтобы уполномоченное лицо по фармаконадзору могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мер.

53. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения уполномоченным лицом по фармаконадзору информации из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении, в любое время в случае необходимости незамедлительного ответа на экстренный запрос уполномоченного органа. Держателем регистрационного удостоверения должны быть проведены соответствующие организационные мероприятия, позволяющие уполномоченному лицу по фармаконадзору иметь доступ к базе данных нежелательных реакций, в том числе в нерабочее время.

54. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно намерений по включению в имеющийся перечень дополнительных лекарственных препаратов путем приобретения другой компании либо отдельных лекарственных препаратов другого держателя регистрационного удостоверения. Уполномоченное лицо по фармаконадзору выполняет оценку возможного влияния включения новых лекарственных препаратов на действующую систему фармаконадзора, обеспечивает необходимую адаптацию системы фармаконадзора, а также определяет данные о фармаконадзоре, которые должны быть предоставлены прежним держателем регистрационного удостоверения, и сроки предоставления. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно контрактных обязательств сторон в части деятельности по фармаконадзору и обмену данными о безопасности, а также наделяет его правом внесения изменения в данной части контрактных обязательств. Уполномоченное лицо по фармаконадзору информирует держателя регистрационного удостоверения в случае необходимости реализации дополнительных условий с целью обеспечения надлежащего выполнения обязательств по фармаконадзору в отношении данных лекарственных препаратов, возможность выполнения данных обязательств по фармаконадзору должна приниматься во внимание при принятии решения и определении контрактных обязательств сторон.

55. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченного лица по фармаконадзору относительно имеющегося намерения установления сотрудничества с другим держателем регистрационного удостоверения, организацией либо физическим лицом, которое способно прямо или косвенно оказать влияние на систему фармаконадзора, до заключения контрактных договоренностей в срок, достаточный для выполнения уполномоченным лицом по фармаконадзору оценки возможного влияния данного сотрудничества на систему фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения наделяет уполномоченное лицо по фармаконадзору полномочиями на внесение

предложений и изменений в части контрактных обязательств, имеющих отношение к системе фармаконадзора.

16. Квалификация уполномоченного лица по фармаконадзору

56. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь теоретические знания и практический опыт в области осуществления деятельности по фармаконадзору, уровень подготовки которых определяется держателем регистрационного удостоверения в должностной инструкции уполномоченного лица по фармаконадзору. Уполномоченное лицо по фармаконадзору 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.

57. Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение уполномоченного лица по фармаконадзору в области своей системы фармаконадзора перед тем, как уполномоченное лицо по фармаконадзору займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты должны надлежащим образом документироваться.

17. Функции уполномоченного по фармаконадзору лица

58. Уполномоченные лицо по фармаконадзору является физическим лицом.

59. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь квалификацию в соответствии с пунктами 56 и 57 настоящих Правил и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений. Лицо, уполномоченное на выполнение функций уполномоченного лица по фармаконадзору на территориях государств-членов, должно проживать и работать в одном из государств-членов. Держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено наличие резервных процедур на случай временного отсутствия уполномоченного лица по фармаконадзору с определением лица, выполняющего обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору в его отсутствие. Держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена возможность выполнения лицом, замещающим уполномоченное лицо по фармаконадзору, обязанностей по фармаконадзору. В этом случае замещающее лицо должно быть доступно при использовании контактных данных уполномоченного лица по фармаконадзору.

60. Уполномоченное лицо по фармаконадзору несет ответственность за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и, следовательно, имеет достаточно полномочий для оказания влияния на осуществление деятельности по

фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействия, соблюдения и повышения уровня соблюдения требований актов органов Союза и законодательства государств-членов. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора, с тем чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований актов органов Союза и законодательства государств-членов.

61. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений, уполномоченное лицо по фармаконадзору обязано:

а) иметь обзор профилей безопасности лекарственных препаратов и выявляемых проблем, связанных с безопасностью;

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

в) владеть в полном объеме информацией о мерах минимизации рисков;

г) принимать участие в оценке и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

д) владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено уполномоченным органом, включая результаты таких исследований;

е) владеть информацией о содержании планов управления рисками и иметь достаточные полномочия для внесения изменений в планы управления рисками;

ж) обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представление всех документов, имеющих отношение к фармаконадзору, согласно требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов;

з) обеспечивать необходимое качество (включая точность и полноту) данных о фармаконадзоре, представляемых в уполномоченные органы;

и) обеспечивать представление в полном объеме и своевременно ответов на запросы уполномоченных органов о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска лекарственных препаратов;

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

л) оказывать помощь в подготовке регуляторных мер при выявлении проблем, связанных с безопасностью (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

м) функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченных органов государств-членов, а также в качестве контактного лица для инспекций в области фармаконадзора с обеспечением круглосуточного (24-часового) доступа уполномоченного органа к уполномоченному лицу по фармаконадзору. Уполномоченное лицо по фармаконадзору осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции с базой данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к репортированию в части полноты и своевременности, представлению периодических обновляемых отчетов по безопасности, отчетов об аудитах и обучении персонала в области фармаконадзора). Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты (включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия), а также информацией о всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность по фармаконадзору).

62. Уполномоченное лицо по фармаконадзору вправе 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 уполномоченное лицо по фармаконадзору будет осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций должно быть надлежащим образом документировано.

18. Специфические процессы системы качества у держателей регистрационных удостоверений

63. Держатель регистрационного удостоверения разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества в целях:

а) представления данных о нежелательных реакциях в базы данных государств-членов и единую информационную базу данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающую сообщения о неэффективности лекарственных средств в сроки, установленные актами органов Союза и законодательством государств-

членов;

б) мониторинга используемой терминологии, выполняемого на систематической либо регулярной основе;

в) сохранения документов мастер-файла системы фармаконадзора до тех пор, пока действует система, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора, и в течение не менее 5 лет после прекращения ее действия;

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

д) 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 в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" (далее - сеть 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.

64. В течение срока хранения документации держатели регистрационных удостоверений обеспечивают восстанавливаемость документов.

65. 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.

66. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационного удостоверения все документы должны быть переданы и сохранены в полном объеме.

19. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационного удостоверения выполняемых задач по фармаконадзору

67. Держатель регистрационного удостоверения вправе делегировать все или часть своих задач по фармаконадзору (включая функции уполномоченного лица по фармаконадзору) 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.

68. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору 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 этой организации.

69. При делегировании задач другой организации держатель регистрационного удостоверения обеспечивает подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей между ним и другой организацией с описанием договоренностей о делегированных задачах и ответственности каждой из сторон. Описание делегированных задач должно быть включено в мастер-файл системы фармаконадзора (с указанием контрактных организаций в приложении к мастер-файлу). Другая организация подвергается инспектированию на соответствие выполняемой деятельности по фармаконадзору согласно требованиям настоящих Правил по усмотрению уполномоченного органа.

70. Контрактные договоренности о делегировании задач в области фармаконадзора должны обеспечивать выполнение сторонами требований актов органов Союза и законодательства государств-членов в сфере фармаконадзора. Со стороны держателя регистрационного удостоверения должно быть обеспечено включение в договор подробного описания делегируемых задач, способа взаимодействия и обмена данными, временных обязательств, используемой терминологии, поддержания баз данных, мониторинга выполняемой деятельности и иных аспектов, необходимых для надлежащего выполнения делегируемых задач. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей держателем регистрационного удостоверения следует выполнять регулярные аудиты организаций, которым были делегированы задачи по фармаконадзору.

20. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках актов органов Союза

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

72. Государства-члены сотрудничают в целях постоянного совершенствования систем фармаконадзора и достижения высоких стандартов защиты общественного здоровья (здоровья населения), включая использование объединенных ресурсов для оптимизации использования имеющихся ресурсов в рамках Союза.

73. Государства-члены определяют контактные точки с целью упрощения взаимодействия уполномоченных органов, держателей регистрационных удостоверений и лиц, представляющих информацию о фармаконадзоре.

21. Функции уполномоченных органов

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

75. Каждый уполномоченный орган 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 несет ответственность за контроль безопасности каждого зарегистрированного лекарственного препарата вне зависимости от процедуры регистрации лекарственного препарата.

76. Задачи и обязанности уполномоченных органов по фармаконадзору включают в себя сотрудничество при обнаружении сигналов и применение мер минимизации риска при принятии соответствующих решений. В случае необходимости принятия срочных мер для обеспечения защиты общественного здоровья (здоровья населения) в отношении лекарственного препарата, зарегистрированного в соответствии с процедурой взаимного признания, уполномоченный орган государства признания принимает необходимые меры, включая отзыв с рынка или остановку применения на территории своего государства.

77. Уполномоченные органы несут ответственность за контроль выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору в отношении лекарственных препаратов на территории своего государства, включая выполнение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, вне зависимости от процедуры регистрации лекарственных препаратов на территориях государств-членов. Уполномоченный орган одного государства-члена обеспечивает представление данных о фармаконадзоре в уполномоченные органы других государств-членов в соответствии с актами органов Союза и законодательством государств-членов.

22. Планирование готовности к фармаконадзору при возникновении экстренных ситуаций в сфере общественного здравоохранения

78. Системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов должны быть адаптированы к экстренным ситуациям в сфере общественного здравоохранения, включая разработку плана готовности к экстренным ситуациям.

79. Экстренная ситуация в сфере общественного здравоохранения представляет собой угрозу общественному здоровью (здоровью населения), признанную Всемирной организацией здравоохранения либо уполномоченными органами.

80. Требования к системе фармаконадзора в случае возникновения экстренных ситуаций в сфере общественного здравоохранения в каждом из случаев определяются уполномоченными органами и доводятся до сведения держателей регистрационных удостоверений и общественности. Уполномоченные органы публикуют уведомления об экстренных ситуациях на своих официальных сайтах в сети Интернет.

III. Мастер-файл системы фармаконадзора

1. Структура мастер-файла системы фармаконадзора

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

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

а) убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов;

б) подтвердить соответствие системы действующим требованиям;

в) получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;

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

83. Использование мастер-файла системы фармаконадзора способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствованию системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, представлению мастер-файла системы фармаконадзора, а также хронология (последовательность) внесения изменений облегчают планирование и эффективное проведение уполномоченными органами государств-членов инспекций на основании метода оценки рисков.

2. Регистрация и поддержание в актуальном состоянии мастер-файла системы фармаконадзора

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения

84. В соответствии с требованиями Правил регистрации и экспертизы краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется в разделе 1.10 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата в случае, если при предшествующей подаче регистрационного досье держателем регистрационного удостоверения был представлен в уполномоченный орган мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Краткая характеристика системы фармаконадзора должна включать в себя следующие элементы:

а) письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица по фармаконадзору;

б) наименование государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо по фармаконадзору;

в) контактные данные уполномоченного лица и контактного лица по фармаконадзору (при наличии);

г) заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, определяемые настоящими Правилами;

д) местонахождение (адрес хранения) мастер-файла системы фармаконадзора.

Требования к местонахождению мастер-файла системы фармаконадзора

85. Мастер-файл системы фармаконадзора должен храниться на территории государства-члена либо по месту фактического выполнения держателем регистрационного удостоверения основной деятельности по фармаконадзору, либо по адресу основного места осуществления своей

деятельности уполномоченным лицом по фармаконадзору, независимо от формата данного мастер-файла (в бумажном или электронном виде). Уполномоченный орган государства-члена должен быть проинформирован о месте хранения мастер-файла системы фармаконадзора, а также должен быть незамедлительно, не позднее 30 календарных дней, информирован о любых изменениях места его хранения. Требуемая информация о расположении мастер-файла включает в себя место нахождения (адрес) держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны согласно соглашению. Это место нахождения (адрес) может отличаться от места нахождения (адреса) заявителя или держателя регистрационного удостоверения, например, в случае указания места нахождения (адреса) другого офиса держателя регистрационного удостоверения или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной согласно соглашению. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения должен определить местонахождение для системы фармаконадзора в целом, чтобы обеспечить функционирование системы фармаконадзора. Держатель регистрационных удостоверений должен иметь соответствующее обоснование для принятия решения о расположении мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется в третьих странах или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местом хранения мастер-файла является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

Передача обязанностей по ведению мастер-файла системы фармаконадзора

86. Передачу обязанностей по ведению мастер-файла системы фармаконадзора необходимо оформлять документально и контролировать с целью подтверждения выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязанностей. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть проинформировано об изменениях, вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора, в том числе незамедлительно о следующих изменениях:

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

б) добавление информации о корректирующих и (или) предупредительных мероприятиях в мастер-файл системы фармаконадзора (например, по результатам проведения аудитов и инспекций). Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь доступ к информации об отклонениях от процессов, выявленных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

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

г) изменения установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы;

д) передача выполнения значимой функции по фармаконадзору третьей стороне (например, разработку документов о фармаконадзоре);

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

ж) изменения в отношении включенных в систему фармаконадзора лекарственных препаратов, которые могут потребовать увеличения выполняемого объема работ по фармаконадзору (например, расширение показаний, выполнение исследований, включение дополнительных стран).

87. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно подтвердить в письменной форме получение обязанностей по ведению мастер-файла системы фармаконадзора.

3. Описание системы фармаконадзора

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

89. В случае если у держателя регистрационного удостоверения 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 регистрационного удостоверения, составляется отдельный мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему.

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

91. Если одна система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационных удостоверений, каждый из них несет ответственность за наличие мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения вправе делегировать посредством заключения договора (например, партнеру по лицензии или субподрядчику) часть задач или все задачи по фармаконадзору, за надлежащее выполнение которых 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 были делегированы задачи на основании договора о доступе к данной информации со стороны держателя регистрационного удостоверения и уполномоченных органов государств-членов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие содержания ссылочных файлов в системе фармаконадзора, применимой к лекарственному препарату.

92. В соответствующих случаях в приложении указывается перечень мастер-файлов системы фармаконадзора, поддерживаемых одним держателем регистрационного удостоверения. В прилагаемую информацию включаются данные о местонахождении мастер-файлов, информация об уполномоченном лице по фармаконадзору и соответствующих лекарственных препаратах.

93. В краткой информации, представляемой в уполномоченные органы государств-членов, не допускается указание нескольких мест хранения одного мастер-файла системы фармаконадзора.

94. Данные об уполномоченном лице по фармаконадзору могут быть данными лица, уполномоченного держателем регистрационного удостоверения на выполнение функций по управлению системой фармаконадзора на контрактной основе и не являющегося непосредственным работником держателя регистрационного удостоверения.

95. При делегировании задач по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за систему фармаконадзора, представление информации о расположении мастер-файла системы фармаконадзора, ведение мастер-файла системы фармаконадзора и его представление в уполномоченные органы государств-членов по запросу. В наличии должны быть договоры с описанием функций и обязанностей по ведению мастер-файла системы фармаконадзора, его представлению, а также осуществлению фармаконадзора в соответствии с требованиями законодательства государства-члена.

96. 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 договорах. Важно, чтобы держатель регистрационного удостоверения убедился в том, что система фармаконадзора, распространяемая на его продукцию, соответствует необходимым требованиям.

4. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора

97. Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать в себя документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание мастер-файла системы фармаконадзора должно отражать доступность информации о безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах. Мастер-файл должен иметь оглавление с целью обеспечения возможности ориентироваться в документе. Основным принципом формирования структуры содержания мастер-файла является включение в основные разделы информации, которая имеет основополагающее значение для описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Допускается включение подробной информации, необходимой для полного описания системы, в приложения к мастер-файлу системы фармаконадзора, поскольку она подвержена частым изменениям.

Раздел мастер-файла об уполномоченном лице по фармаконадзору

98. Информация об уполномоченном лице по фармаконадзору в мастер-файле системы фармаконадзора должна включать в себя:

а) описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соответствующих полномочий, касающихся системы фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;

б) краткое резюме с основной информацией о роли уполномоченного лица по фармаконадзору, описание его квалификации и опыта, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору;

в) контактную информацию об уполномоченном лице по фармаконадзору (фамилию, имя, отчество (при наличии), номера телефонов, факса, адрес электронной почты и место нахождения (адрес) места работы с указанием почтового индекса);

г) информацию о применении соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица по фармаконадзору. В случае делегирования

определенных задач уполномоченного лица по фармаконадзору иному лицу перечень делегированных задач должен быть включен в приложения (с указанием описания задач и лиц, которым они делегированы);

д) описание области ответственности контактного лица по фармаконадзору (при наличии).

Раздел мастер-файла системы фармаконадзора об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения

99. 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:

а) организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая должность уполномоченного лица по фармаконадзору в организации;

б) место нахождения (адрес) осуществления деятельности по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных о 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 о безопасности лекарственного препарата.

Раздел мастер-файла системы фармаконадзора о делегируемой деятельности по фармаконадзору

100. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать описание делегируемых держателем регистрационного удостоверения задач по фармаконадзору.

101. Информация в разделе должна описывать взаимосвязи с другими организациями (например, соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата, соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками, а также иные соглашения). Необходимо указать местонахождение и описать систему имеющихся соглашений о делегируемых задачах по фармаконадзору. Описание соглашений допускается составлять в виде перечня или таблицы. При описании

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 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 компьютеризированных систем на серверах провайдера, архивирование и хранение данных системы фармаконадзора и т.д.). Копии отдельных соглашений представляются по запросу уполномоченных органов или в ходе проведения инспекции и аудита, их перечень приводится в приложениях к мастер-файлу.

Раздел мастер-файла об источниках получения данных о безопасности

102. Описание основных отделов системы фармаконадзора, занимающихся сбором индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, должно включать в себя информацию обо всех сторонах, ответственных 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 также отделов медицинской информации, а также дочерних офисов организации. Допускается составлять эту информацию 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, партнерах по местным дистрибьюторским или маркетинговым соглашениям) также включается в раздел, в котором описаны соглашения. Для представления основных этапов сбора и передачи данных о нежелательных реакциях, временных рамках и участвующих сторонах могут использоваться схемы. Описание процесса, касающегося индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, от сбора до представления в уполномоченный орган должно включать в себя сведения об участвующих в процедуре подразделениях и (или) третьих сторонах.

103. Источники информации о безопасности также должны включать в себя список текущих исследований, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, в ходе которых могут представляться индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях. Держатели регистрационных удостоверений должны иметь возможность предоставлять данные списки по запросу при

проведении инспектирования системы фармаконадзора, аудита либо выполняемой уполномоченным лицом по фармаконадзору оценки системы. В списке должен быть описан статус каждого исследования или программы (с учетом его проведения во всем мире), 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, и может быть включен в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора либо представляться по запросу.

Необходимо учитывать, что 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), а также исследования, подразумевающие сбор первичных данных (в частности, проспективные неинтервенционные исследования, исследования на основе реестров, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при выполнении указанных условий. В рамках неинтервенционных исследований проводятся интервью, опросы и отбираются пробы крови в рамках обычной клинической практики.

Раздел мастер-файла о компьютеризированных системах и базах данных

104. В мастер-файле системы фармаконадзора должно быть описано расположение, функциональные возможности и ответственность за эксплуатацию компьютеризированных систем и баз данных, используемых для получения, верификации, представления информации о безопасности и оценки их соответствия поставленным задачам.

105. В случае использования нескольких компьютеризированных систем или баз данных должна быть описана их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации (степени внедрения информационных технологий) в рамках системы фармаконадзора. Кроме того, должны быть описаны статус валидации основных аспектов функциональных возможностей компьютеризированной системы, а также контроль изменений, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных данных, необходимые для соблюдения требований фармаконадзора, и имеющаяся документация. В отношении 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, доступа к данным и

включения информации о нежелательных реакциях в процедуру выявления сигнала.

Раздел мастер-файла о процессах

106. Важным компонентом системы фармаконадзора является наличие в месте осуществления деятельности по фармаконадзору письменных стандартных процедур. В разделе II настоящих Правил описан минимальный набор таких процедур фармаконадзора.

107. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана имеющаяся документация по письменным стандартным процедурам (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 о безопасности, документы на бумажных носителях).

108. 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:

а) постоянный мониторинг соотношения "польза - риск" лекарственного препарата, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах, процесс выявления, валидации и оценки сигналов, получение выходных данных о безопасности, обмен данными с отделами, участвующими в медицинской и научной оценке данных о безопасности и т.д.;

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

в) сбор, верификация и получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций. В описании процедур по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

г) планирование, составление и представление периодических обновляемых отчетов по безопасности;

д) представление потребителям, специалистам системы здравоохранения и в уполномоченные органы информации о проблемах, связанных с безопасностью;

е) внесение изменений, касающихся безопасности, в общую

характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению. Описание процедур должно включать в себя внутренний и внешний обмен данными системы фармаконадзора.

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

110. 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 уполномоченного лица по фармаконадзору, реагировании на запросы уполномоченных органов о представлении информации, анализа публикаций в научной медицинской литературе, контроле изменений в базах данных о безопасности, соглашениях об обмене данными о безопасности, архивировании данных по безопасности, аудите фармаконадзора, контроле системы качества и обучении. Перечень процедур, который допускается включать в приложения к мастер-файлу системы фармаконадзора, должен содержать номер, название, дату вступления в силу и тип документа (для всех стандартных рабочих процедур, рабочих инструкций, руководств и т.д.). Процедуры, выполнение которых делегировано третьим лицам, должны иметь соответствующую идентификацию. Документы, относящиеся к специфическим локальным процедурам, могут не включаться в общий перечень документов о процедурах, но должны предоставляться по запросу уполномоченного органа (с указанием государств, на территориях которых данные процедуры используются).

Раздел мастер-файла о функционировании системы фармаконадзора

111. 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, в том числе 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 полученная от уполномоченных органов информация о качестве представления сообщений о нежелательных реакциях, периодического обновляемого отчета по безопасности и других

представляемых данных;

анализ своевременности представления периодического обновляемого отчета по безопасности в уполномоченные органы государств-членов (в приложении к мастер-файлу должны быть отражены последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований законодательства государств-членов);

анализ методов, используемых для оценки своевременности внесения изменений, касающихся безопасности, с учетом устанавливаемых уполномоченными органами сроков, включая метод контроля внесения необходимых изменений, которые были выявлены, но информация о которых еще не была представлена в уполномоченный орган;

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

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

Раздел мастер-файла о системе качества

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

Контроль документации и записей

113. В части контроля документации и записей должны быть представлены описание механизмов архивирования электронных и (или) бумажных версий мастер-файла системы фармаконадзора, а также обзор процедур, применяемых к другим записям и документам системы качества и системы фармаконадзора.

Документы о процедурах

114. Описание документации о процедурах должно включать в себя:

а) общее описание типов документов, используемых в системе фармаконадзора (стандарты, рабочие процедуры, рабочие инструкции и т.д.), указание применимости различных документов на глобальном, региональном или локальном уровне функционирования системы фармаконадзора в организации, а также элементы контроля документации, которые применяются в отношении доступа к документации о процедурах, внедрения

и поддержания;

б) информацию о системе документирования, применяемой к процедурным документам, которые контролируются третьими сторонами.

Обучение персонала

115. Необходимо представить описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору, включающее в себя:

организационную структуру с указанием количества людей, участвующих в деятельности по фармаконадзору (в штатных единицах), которую допускается представлять в отдельном разделе, описывающем организационную структуру;

информацию о местонахождении персонала, осуществляющего организацию и выполнение определенных видов деятельности по фармаконадзору (приводится в мастер-файле системы фармаконадзора и в приложениях к нему), местонахождении контактных лиц, представляющих данные о безопасности. Информация о местонахождении персонала должна включать указание области деятельности по фармаконадзору и мест осуществления деятельности с целью обоснования системы организации обучения;

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

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 о безопасности.

Аудит

116. 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, механизмов отчетности, а также перечень запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора. Данный перечень должен содержать даты проведения аудитов и представления отчетов по результатам аудитов, область оценки и состояние выполнения аудитов провайдеров услуг, отдельных видов деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также области взаимодействия этих подразделений или структур, имеющие отношение к выполнению обязательств. Перечень должен включать в себя данные за 5 лет. В случаях, когда система фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения существует

менее 5 лет, в перечне могут указываться данные за соответствующий период.

117. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также комментарии об аудитах, 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 несоответствия, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных мер в отношении данных несоответствий с указанием сроков исполнения. Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, приложены документы с планом корректирующих и предупредительных мер. В случае если план корректирующих и предупредительных мер в отношении определенного аудита или несоответствия по состоянию на дату подготовки перечня не был согласован, должен быть указан соответствующий комментарий ("план (планы) корректирующих и предупредительных мер должен быть согласован"). В приложении в списке проведенных аудитов должны быть указаны аудиты с незавершенной работой по согласованию. Комментарии и связанная с ними информация о корректирующих и предупредительных мерах 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. Добавление, изменение или удаление комментариев должно быть зафиксировано в соответствующем журнале регистрации.

118. 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. В мастер-файл также включаются данные о выявленных отклонениях выполняемых процедур по фармаконадзору, результатах оценки влияния отклонений и управления отклонениями до полного устранения. Информацию о работе с отклонениями допускается включать в форме перечня с указанием номеров отчетов, отклонений, дат и описания соответствующих выполненных процедур.

Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора

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

а) перечень лекарственных препаратов, которые зарегистрированы держателем регистрационного удостоверения в государствах-членах и в

третьих странах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая торговые наименования лекарственных препаратов, международные непатентованные наименования действующих веществ и наименование государства, в котором действует регистрационное удостоверение.

Перечень разрешенных в государствах-членах лекарственных препаратов должен включать в себя номер регистрационного удостоверения, а также по каждому удостоверению следующую информацию:

тип процедуры регистрации (например, регистрация препаратов в соответствии с законодательством государства-члена путем процедуры взаимного признания или децентрализованной процедуры);

референтное государство-член;

наличие на рынках государств-членов;

третьи государства, на территориях которых лекарственный препарат зарегистрирован или на рынках которых обращается.

Перечень должен быть структурирован по 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 или установленных в качестве условия регистрации лекарственного препарата, изменение периодичности представления периодического обновляемого отчета по безопасности, включение в список препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу).

В отношении регистрационных удостоверений, которые включены в другую систему фармаконадзора в случае наличия у держателя регистрационного удостоверения более чем одной системы фармаконадзора или наличия соглашения с третьей стороной о делегировании задач по фармаконадзору для данного регистрационного удостоверения, в мастер-файл системы фармаконадзора должна включаться ссылка на дополнительный мастер-файл системы фармаконадзора в виде отдельного перечня в приложениях с целью представления полной информации о мастер-файлах в отношении всех лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения.

В случае использования совместных систем фармаконадзора все лекарственные препараты, на которые распространяется система фармаконадзора, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора, должны быть включены в перечень лекарственных препаратов. Для представления данной информации можно использовать один перечень с указанием наименования держателя (держателей) регистрационного удостоверения для каждого лекарственного препарата или в качестве

альтернативы отдельные перечни с описанием лекарственных препаратов каждого из держателей регистрационных удостоверений;

б) перечень стандартов и процедур системы качества системы фармаконадзора;

в) перечень договоренностей, касающихся делегирования деятельности по фармаконадзору, включая соответствующие лекарственные препараты и территории;

г) перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору;

д) перечень завершенных за 5 лет период аудитов и запланированных аудитов. В случаях, когда система фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения существует менее 5 лет, в перечне могут указываться данные за соответствующий период;

е) перечень показателей оценки деятельности по фармаконадзору (если применимо);

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

Перечень должен включать в себя номер мастер-файла системы фармаконадзора и информацию об уполномоченном лице, ответственном за данную систему фармаконадзора. В случае если данная система фармаконадзора управляется другой стороной, которая не является держателем регистрационного удостоверения, указывается информация о данном поставщике услуг по фармаконадзору;

з) журнал регистрации всех изменений, внесенных в мастер-файл системы фармаконадзора за последние 5 лет, за исключением информации, указанной в абзацах третьем - шестом пункта 99 настоящих Правил, и информации, включаемой в приложения к мастер-файлу системы фармаконадзора. Информация об изменении должна включать в себя дату изменения, сведения о лице, ответственном за изменение, и описание внесенного изменения.

5. Контроль изменений, версии и архивирование

120. Держатели регистрационных удостоверений должны обеспечить применение системы управления изменениями в мастер-файле системы фармаконадзора и использовать надежные процессы своевременного получения информации относительно соответствующих изменений с последующей надлежащей актуализацией мастер-файла. Уполномоченные органы могут запросить информацию о важных изменениях в системе

фармаконадзора, которые могут включать в себя в том числе следующие изменения:

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

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

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

Помимо документирования изменений в мастер-файле (в журнале регистрации), держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено информирование уполномоченного лица по фармаконадзору о данных изменениях.

121. Изменения в мастер-файле системы фармаконадзора должны документироваться с отражением истории изменений (с указанием даты и описанием изменения) в журнале регистрации изменений. В журнал регистрации изменений включается информация обо всех изменениях, внесенных в мастер-файл системы фармаконадзора, за исключением информации, указанной в абзацах третьем - шестом пункта 99 настоящих Правил, и информации, включаемой в приложения мастер-файла системы фармаконадзора.

122. Историю изменений информации, содержащейся в приложениях к мастер-файлу системы фармаконадзора, допускается предоставлять по запросу, и в этом случае в журнал регистрации изменений включается дата изменения и (или) обновления приложения с актуализацией истории изменений содержания приложений. Допускается, чтобы информация в приложениях, которая регулярно обновляется (такая как перечни лекарственных препаратов, стандартных рабочих процедур или показателей соответствия), включала в себя результаты, полученные от контролируемых систем (например, систем электронного документооборота или баз данных уполномоченных органов). Предшествующие версии приложений могут управляться вне самого мастер-файла при условии, что история изменений сохраняется и доступна для уполномоченных органов по запросу. Если мастер-файл не был запрошен уполномоченным органом или в него не вносились изменения в течение определенного периода времени (например, если изменения приложений управляются отдельно от мастер-файла),

следует периодически проводить обзор соответствия актуальности информации в мастер-файле. Держателям регистрационных удостоверений необходимо обеспечить выполнение обязательств относительно своевременного предоставления мастер-файла системы фармаконадзора. Также уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь доступ к актуализированной и достоверной информации о системе фармаконадзора, поэтому держателем регистрационного удостоверения должен быть обеспечен постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, включая информацию, содержащуюся в приложениях (либо с помощью самого мастер-файла системы фармаконадзора, либо через доступ к системам, используемым для создания приложений).

123. 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 для правильного понимания в отдельных случаях требуется дополнительная оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах.

124. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора также необходимо учитывать совместные системы фармаконадзора и делегированные задачи по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений об изменениях, вносимых уполномоченными органами, уполномоченными лицами по фармаконадзору и третьими сторонами.

125. Мастер-файл системы фармаконадзора следует хранить таким образом, чтобы обеспечить его удобочитаемость и доступность.

6. Представление мастер-файла системы фармаконадзора

126. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора. Уполномоченным органам должен быть обеспечен 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 его содержимого с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса, изменений норм регулирования. Держателем регистрационных удостоверений должен быть обеспечен доступ уполномоченных органов к мастер-файлу системы фармаконадзора в течение 7 рабочих дней после получения

соответствующего запроса. Держателями регистрационных удостоверений должен быть обеспечен непосредственный доступ уполномоченных органов к мастер-файлу системы фармаконадзора в указанном местонахождении мастер-файла системы фармаконадзора или по месту осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

7. Формат мастер-файла системы фармаконадзора

127. Допускается, чтобы мастер-файл системы фармаконадзора имел электронную форму при условии сохранения возможности представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченных органов. В любом формате мастер-файл системы фармаконадзора должен иметь читаемую, полную и доступную форму, обеспечивающую возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. В некоторых случаях может потребоваться ограничение доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения обязанностей по управлению им (в контексте контроля изменений и архивирования). Следует использовать электронную маркировку документа и текст с возможностью поиска. Такие документы, как копии подписанных заявлений или соглашений, должны быть включены в приложения и описаны в указателе электронного документа. Документы и данные мастер-файла должны быть представлены в следующих рубриках и, в случае если они имеют печатный формат, должны быть представлены в указанном порядке:

на титульной странице должны быть указаны номер мастер-файла системы фармаконадзора (при наличии), наименование держателя регистрационного удостоверения, уполномоченное лицо по фармаконадзору, ответственное за описанную систему фармаконадзора, наименование других держателей регистрационных удостоверений (применяющих данную систему фармаконадзора), перечень мастер-файлов для держателей регистрационных удостоверений (для лекарственных препаратов, включенных в другую систему фармаконадзора), дата подготовки или последнего обновления мастер-файла системы фармаконадзора.

Заголовки, используемые в подразделе 4 раздела III настоящих Правил, следует использовать для обозначения основных разделов содержания мастер-файла. Минимальное требуемое содержание приложений к мастер-файлу изложено в пункте 120 настоящих Правил, дополнительная информация может быть включена в приложения к мастер-файлу при условии выполнения требований к содержанию основных разделов. В приложения включается следующая информация:

сведения об уполномоченном лице по фармаконадзору (приложение А):

перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по

фармаконадзору, или соответствующий процедурный документ;

данные биографии уполномоченного лица по фармаконадзору и подтверждающие эти данные документы;

дополнительные контактные данные (если необходимо);

организационная структура держателя регистрационного удостоверения (приложение Б):

перечни договоров и соглашений;

источники данных безопасности (приложение В):

перечни с описанием источников данных безопасности (например, филиалы держателя регистрационного удостоверения и контактные данные третьих сторон);

компьютеризированные системы и базы данных (приложение Г);

письменные процессы и процедуры (приложение Д):

перечень процедурных документов;

эффективность системы фармаконадзора (приложение Е):

перечни индикаторов эффективности;

текущие результаты оценки эффективности по используемым индикаторам;

система качества (приложение Ж):

план аудитов;

перечень проведенных и завершенных аудитов;

лекарственные препараты (приложение З):

перечень лекарственных препаратов, которые включены в данную систему фармаконадзора;

комментарии в отношении держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов;

контроль записей и документации (приложение И):

журнал регистрации изменений;

документация по истории изменений содержания приложений, содержащая электронные индексы (в соответствии с приложениями А - И и их содержанием), если такая документация по истории изменений не предусмотрена в самом соответствующем приложении.

К документу в случае необходимости прилагается документация для подтверждения уведомлений и подписей, касающихся мастер-файла системы фармаконадзора. В случае отсутствия каких-либо из указанных приложений нет необходимости предоставлять страницы с пустым содержимым, однако приложения, которые предоставляются, должны быть названы в соответствии с указанным форматом. Например, приложение Д не следует переименовывать в приложение Г в тех случаях, когда не используется приложение, касающееся компьютеризированных систем и баз данных, - приложение Г следует назвать "неиспользуемым" в содержании для обозначения отсутствия содержания.

8. Обязанности участников системы фармаконадзора

Держатели регистрационных удостоверений

128. Держатели регистрационных удостоверений должны разработать и внедрить систему фармаконадзора с целью мониторинга и контроля за одним или более лекарственным препаратом. Они также отвечают за создание и поддержание мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система фармаконадзора в отношении зарегистрированных лекарственных препаратов. Держателю регистрационного удостоверения необходимо назначить уполномоченное лицо по фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

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

130. Держатель регистрационного удостоверения отвечает за создание мастер-файла системы фармаконадзора, которая распространяется на территории государств-членов, и регистрацию местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора 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. В него можно включить информацию о компонентах системы, которые будут внедряться в будущем и которые должны быть указаны как запланированные, а не внедренные или действующие.

131. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы может быть поручена третьей стороне, но держатель регистрационного удостоверения несет

ответственность за соблюдение требований актов органов Союза и законодательства государств-членов. 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 актов органов Союза и законодательства государств-членов.

132. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору или контактной информации о нем, а также изменения 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 уполномоченном лице по фармаконадзору и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

Уполномоченные органы государств-членов

133. Уполномоченные органы отвечают за контроль систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. В рамках данного обязательства уполномоченные органы выполняют оценку краткой информации о системе фармаконадзора, включенной в регистрационное досье при подаче заявления на получение регистрационного удостоверения. Полный мастер-файл системы фармаконадзора может быть запрошен в любое время (например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора или профилю безопасности лекарственного препарата либо 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.

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

9. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора

135. Мастер-файл системы фармаконадзора должен поддерживаться 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.

136. 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 представляется в читаемом виде в электронном формате или на бумажном носителе.

137. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используется более чем одним держателем регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), он 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.

138. Мастер-файл системы фармаконадзора, если не обосновано иное, не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение регистрации лекарственного препарата (то есть до регистрации лекарственного препарата), но может быть запрошен в особых случаях, в частности в случае внедрения новой системы фармаконадзора или при выявлении проблем безопасности лекарственного препарата либо вопросов по соответствию требованиям актов органов Союза и законодательства государства-члена в сфере фармаконадзора.

IV. Инспектирование системы фармаконадзора

1. Общие положения

139. В целях подтверждения выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы 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, находящимся 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 как источник информации

при проведении инспекций.

140. 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).

141. 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 осуществляют взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены. В отношении держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии в децентрализованной процедурой регистрации или процедурой взаимного признания, уполномоченный орган референтного государства является ответственным за оценку соответствия системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям настоящих Правил на этапе регистрации лекарственного препарата, в том числе путем проведения дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения согласно критериям целесообразности проведения дорегистрационной инспекции в соответствии с пунктами 157 - 159 настоящих Правил.

142. 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 в отношении определенного лекарственного препарата.

143. Уполномоченные органы организуют работу по инспектированию держателей регистрационных удостоверений с обеспечением взаимодействия на этапе планирования и проведения инспекций с целью минимизации дублирования выполняемых работ и оптимизации использования имеющихся ресурсов.

144. Результаты инспекции должны быть представлены инспектируемому субъекту, который получает возможность дать 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.

145. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору уполномоченный орган обязан информировать уполномоченные органы других государств-членов о выявленном нарушении. В случае необходимости уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить применение к держателю эффективных, соразмерных и сдерживающих мер 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 в сети Интернет.

2. Типы инспекций

Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам

146. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, а также на определение их соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным законодательством государств-членов и настоящими Правилами. В ходе данного анализа могут использоваться конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

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

Плановые и внеплановые инспекции системы фармаконадзора

148. Плановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в соответствии с предварительно составленным планом инспекций. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования

системы фармаконадзора применяется подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, при этом допускается возможность выбора одного или нескольких определенных лекарственных препаратов в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям актов органов Союза и законодательства государства-члена. В программу стандартной инспекции можно, например, включить оценку состояния системы по конкретным проблемам, выявленным экспертами.

149. 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 инициирующих факторов, указанных в пунктах 150 - 155 настоящих Правил.

150. Следующие факторы в части соотношения "польза - риск" лекарственного препарата являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

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;

несоблюдение требований актов органов Союза и законодательства государства-члена или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленное в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору уполномоченными органами;

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

151. Следующие факторы в части обязательств по представлению

информации (срочных и периодических) являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

задержка либо невыполнение обязательств в отношении представления информации о проблемах безопасности в соответствии с требованиями актов органов Союза и законодательства государства-члена;

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

несоответствие между представляемой информацией и другими источниками информации.

152. Следующие факторы в части запросов уполномоченных органов являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

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

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

153. Следующие факторы в части выполнения установленных обязательств являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

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 управления 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.

154. Следующие факторы, связанные с предшествующими инспекциями, являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

задержка во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупредительных действий;

получение при проведении других инспекций на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик информации о несоблюдении требований актов органов Союза и законодательства государства-члена с учетом обязательств, установленных уполномоченным органом государства-члена в сфере обращения лекарственных средств;

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

155. Помимо факторов, указанных в пунктах 150 - 154 настоящих Правил, также следующие факторы являются основанием для выполнения внеплановой инспекции:

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.

Дорегистрационные инспекции

156. 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 их проведение может быть необходимым при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении дорегистрационной инспекции должны быть обоснованы уполномоченным органом (экспертной организацией) с учетом критериев назначения дорегистрационных инспекций, указанных в пункте 157 настоящих Правил, и не должны являться причиной необоснованных инспектирований, которые могут задержать выдачу регистрационных удостоверений.

157. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций следует учитывать следующие критерии:

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;

наличие проблем, касающихся безопасности определенных лекарственных препаратов, при которых может быть признано необходимым оценить возможности держателя регистрационных удостоверений в части:

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 рутинных мероприятий по фармаконадзору в отношениях лекарственного препарата, профиль безопасности которого вызывает опасения.

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

158. 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. Ограничение периода времени проведения повторной инспекции при включении ее в план проведения плановых инспекций определяется на основании оценки несоответствий и их влияния на выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору;

г) определение условий по обеспечению безопасности лекарственного препарата при выдаче регистрационного удостоверения.

Пострегистрационные инспекции

159. 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 146 - 149 настоящих Правил.

Объявленные и внезапные инспекции

160. Большинство инспекций системы фармаконадзора являются объявленными, что предполагает уведомление инспектируемой стороны о необходимости обеспечения присутствия в месте проведения инспекции 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 безотлагательно в сжатые сроки по причинам, связанным с угрозой безопасности).

Повторные инспекции

161. Повторные инспекции проводятся на регулярной основе в рамках плана инспекций систем 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 оценка постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора, в том числе оценка 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.

Дистанционные инспекции

162. Дистанционные инспекции системы фармаконадзора проводятся инспекторами без выезда к держателю регистрационного удостоверения либо организации, которой делегировано выполнение функций по фармаконадзору. Указанные инспекции проводятся с использованием таких средств связи, как сеть Интернет или телефонная связь. Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей (например, в случае пандемии или транспортных ограничений) при проведении инспекции на месте в исключительных обстоятельствах и при наличии возможности организовать интервью соответствующего персонала и оценку документации, включая базы данных

по безопасности, первичной документации и мастер-файла системы фармаконадзора посредством дистанционного доступа. 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.

3. Планирование инспекций

163. 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.

164. Планы 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 инспекций другого типа (в соответствии с надлежащими фармацевтическими практиками);

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

б) факторы, связанные с лекарственными препаратами:

наличие действующего регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или дополнительные 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, то есть 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 никогда не подвергался инспекции системы фармаконадзора;

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

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

наличие негативной информации о выполнении обязательных требований и (или) о возникновении проблем безопасности лекарственных препаратов, полученной со стороны уполномоченных органов государств-членов и иных государств, осуществляющих фармаконадзор, а также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов (то есть в соответствующих надлежащих фармацевтических практиках);

возникновение таких изменений в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, как слияния и поглощения;

г) факторы, связанные с системой фармаконадзора:

привлечением держателем регистрационного удостоверения субподрядной организации по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций уполномоченного лица по фармаконадзору, представления данных по безопасности и т.д.) и (или) нескольких организаций для осуществления деятельности по фармаконадзору;

замена уполномоченного лица по фармаконадзору 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, статуса валидации базы данных, а также информации о переданных или перенесенных данных;

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

делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

165. Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается

размещение плана инспектирования держателей регистрационных удостоверений на официальных веб-порталах уполномоченных органов государств-членов на предстоящий календарный год не позднее чем за 45 календарных дней до наступления периода выполнения плана инспектирования.

166. Уполномоченные органы государств-членов вправе запрашивать необходимую 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. Инспектируемые объекты

167. Любая сторона, полностью или частично осуществляющая мероприятия по фармаконадзору от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, может подвергаться инспекции для подтверждения способности надлежащего выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств и соблюдения обязательных требований по фармаконадзору. Объекты инспектирования могут быть расположены на территориях государств-членов либо на территориях третьих стран. Инспектирование объектов на территориях третьих стран может проводиться в случае, если главный центр фармаконадзора, главный центр формирования базы данных и (или) деятельность по фармаконадзору находятся (выполняется) на территориях третьих стран. Тип и количество инспектируемых объектов должны выбираться таким образом, чтобы гарантировать достижение ключевых целей инспекции.

5. Объем инспекции

168. Объем инспекции зависит от ее целей, охвата предыдущими инспекциями уполномоченных органов 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 фармаконадзора, имеющиеся у уполномоченного органа государства-члена);

в) конкретные факторы инициирования инспекции в соответствии с пунктами 150 - 155 настоящих Правил.

Объем инспекции при плановых инспекциях фармаконадзора

169. В процессе проведения плановых инспекций системы

фармаконадзора проверяется соблюдение требований актов органов Союза и законодательства государства-члена в сфере фармаконадзора. В зависимости от типа инспекции инспектирование должно включать в себя оценку следующих элементов системы:

а) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный препарат:

сбор сообщений, полученных из всех источников, в том числе от объектов и организаций, в рамках системы фармаконадзора, а также 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, и обмен такими сообщениями;

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

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

выполнение требований актов органов Союза и законодательства государств-членов, по представлению различных типов индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

ведение документации и архивирование индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственный препарат;

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

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

правильность представления и оценки информации по безопасности, определения изменений профиля безопасности, представление результатов соответствующих анализов и мер;

оформление и представление информации в периодическом обновляемом отчете по безопасности в соответствии с установленными требованиями;

своевременность представления отчетов;

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 используемые информационные сообщения, касающиеся безопасности, и в информацию о лекарственном препарате, в том числе внутреннее информирование и обращения к специалистам системы здравоохранения и пациентам;

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

представление сообщений о подозреваемых серьезных непредвиденных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями настоящих Правил, Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 79, и 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 настоящих Правил, Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и 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 уполномоченного лица по фармаконадзору, например, доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы

фармаконадзора, показателям эффективности и индикаторам системы фармаконадзора, отчетам по аудитам и инспекциям, имеющим отношение к системе фармаконадзора, а также их способность принимать меры по улучшению соответствия системы фармаконадзора требованиям актов органов Союза и законодательства государств-членов;

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;

е) выполнение условий регистрации и соответствие осуществляемых мер минимизации рисков установленным требованиям (при необходимости).

Объем инспекции при внеплановых инспекциях фармаконадзора

170. Объем внеплановой инспекции зависит от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы могут войти аспекты, указанные в пункте 169 настоящих Правил, а также следующие аспекты:

а) вовлечение и информированность уполномоченного лица по фармаконадзору 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.

Объем инспекции при повторных инспекциях фармаконадзора

171. 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 уполномоченного лица по фармаконадзору);

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.

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

6. Процесс инспекции

172. Инспекции фармаконадзора необходимо планировать, координировать, проводить, представлять отчеты о них, контролировать выполнение замечаний и документировать в соответствии с процедурами инспекций, осуществляемых 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.

173. Процедуры систем фармаконадзора должны включать в себя следующие основные процессы (при необходимости возможна разработка новых процедур):

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

7. Контроль выполнения замечаний инспекции

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

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

б) анализ периодических отчетов о ходе выполнения работ по реализации плана корректирующих и предупредительных мер (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 надлежащем информировании, 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 корректирующих и предупредительных мер;

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).

8. Действия и санкции уполномоченных органов государств-членов

175. Уполномоченные органы 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 в каждом конкретном случае отдельно. Выбор необходимых действий зависит от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдения) на общественное здоровье (здоровье населения), но любой случай несоответствия (несоблюдения) может учитываться при применении принудительных мер. При необходимости уполномоченный орган должен обеспечить применение эффективных, соразмерных и сдерживающих мер воздействия к держателю регистрационного удостоверения.

176. В соответствии с настоящими Правилами и правилами, установленными законодательством государств-членов (при необходимости), в случае несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору возможно проведение следующих мероприятий:

а) обучение и содействие: уполномоченные органы государств-членов осуществляют взаимодействие 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) актов органов Союза и законодательства государств-членов, в последующем с целью подтверждения их соблюдения (выполнения);

г) направление письма-предупреждения, заявления о несоблюдении (невыполнении) обязательств по фармаконадзору или уведомления о нарушении обязательств по фармаконадзору, выдаваемых уполномоченным органом 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 актов органов Союза и законодательства государств-членов;

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

экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата;

внесение изменений в документы регистрационного досье 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.

9. Квалификация и обучение инспекторов

177. Инспекторы, которые участвуют в проведении инспекций систем фармаконадзора, должны являться 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. Следует назначать инспекторов на основании их опыта и требований, определенных уполномоченным органом. Инспекторы должны пройти обучение в объеме, необходимом для обеспечения их компетентности в областях, требуемых 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.

10. Управление качеством процесса инспектирования фармаконадзора

178. Качество процесса инспектирования системы фармаконадзора регулируется уполномоченными органами, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного органа государства-члена, и подлежит аудиту. Уполномоченные органы государств-членов формируют гармонизированные процедуры инспектирования с целью обеспечения качества, согласованности и взаимного признания результатов инспектирования систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений.

11. Сотрудничество в рамках Союза. Коллективное использование информации

179. Уполномоченные органы обязаны сотрудничать, чтобы облегчить обмен информацией об инспекциях 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 целью планирования следующих инспекций;

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.

180. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о критических и существенных выявленных недостатках, а также кратким изложением корректирующих и предупредительных действий и их дальнейшим контролем.

12. Роль уполномоченных органов государств-членов

181. Уполномоченные органы обеспечивают создание юридической и организационной базы для выполнения функций по инспектированию систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, включая определение прав инспекторов в отношении инспектирования мест осуществления деятельности по фармаконадзору и оценке данных по фармаконадзору.

182. Государствами-членами должны быть выделены достаточные ресурсы и определены квалифицированные инспекторы с целью обеспечения эффективного выполнения процедуры оценки выполнения держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору в соответствии с требованиями государств-членов и настоящих Правил. При необходимости к проведению инспекций могут привлекаться эксперты в более узких областях деятельности по фармаконадзору. Уполномоченные органы могут при необходимости направлять запрос о содействии в проведении инспектирования в другой уполномоченный орган с обеспечением соответствующего доступа к месту проведения инспекции и оцениваемым данным системы фармаконадзора.

183. Уполномоченными органами государств-членов должно быть обеспечено планирование и проведение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений в соответствии с подразделом 2 раздела IV настоящих Правил.

184. При разработке плана инспекций уполномоченный орган государства-члена запрашивает уполномоченные органы иных государств-членов относительно инспекционного статуса и планов по инспектированию держателей регистрационных удостоверений, которые предполагаются для включения в план инспектирования, и обеспечивает планирование с учетом планов по инспектированию иных уполномоченных органов государства-члена с целью минимизации необоснованного дублирования выполняемых работ и оптимизации использования имеющихся ресурсов.

185. В случае если уполномоченным органом государства-члена планируется проведение инспекции держателя регистрационного удостоверения, который проходил инспектирование со стороны другого уполномоченного органа государства-члена, должен быть обеспечен обмен информацией в части объема и результатов выполненной инспекции с целью учета имеющихся данных при планировании, определении объема и времени проведения инспекции.

186. Следует формировать единый информационный ресурс, содержащий результаты инспектирования систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений, с обеспечением доступа к нему

уполномоченных органов государств-членов.

13. Роль держателей регистрационных удостоверений

187. 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).

14. Инспекционные сборы

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

V. Аудит системы фармаконадзора

1. Аудит системы фармаконадзора и его цели

189. 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.

190. 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 деятельности и ее контроля, 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.

2. Основанный на риске подход к аудиту системы фармаконадзора

191. Основанным на риске подходом является 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 необнаружения другими методами. Основанный на риске подход к аудиту 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 аудита в соответствии с относительным уровнем риска, а также указаниями по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской

деятельности системы фармаконадзора в организации.

Планирование аудита на стратегическом уровне

192. 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, если держателем регистрационного удостоверения не обосновано иное). 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.

193. 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).

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

а) изменения по вопросам фармаконадзора в законодательстве государств-членов или в 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 работы);

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) лекарственный препарат является первым на рынке для держателей регистрационных удостоверений;

ж) в отношении лекарственного препарата на рынке введены дополнительные меры минимизации рисков или другие условия обращения, связанные с профилем безопасности лекарственных препаратов (например, назначен дополнительный мониторинг);

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 указанных факторов;

и) результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области или процесса, результаты предыдущего аудита). В случае наличия результатов предшествующих аудитов они принимаются во внимание при определении времени и области последующих аудитов;

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

л) иная информация в отношении выполнения обязательств в соответствии с требованиями законодательства по фармаконадзору:

для уполномоченных органов государств-членов - информация по соответствию требованиям законодательства по фармаконадзору согласно оценке или аудиту, выполненному внешними организациями;

для держателей регистрационных удостоверений - информация по соответствию требованиям согласно инспекционным отчетам, оценке или аудиту, выполненному внешними организациями, жалобам или нареканиям в части обязательств по фармаконадзору;

м) другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности или процессе (например, если

происходит изменение такой вспомогательной функции, как информационно-технологическая поддержка).

Планирование аудита на тактическом уровне

195. План аудитов представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок (например, на 1 год). Подготовка плана аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией аудита. План аудитов должен быть одобрен высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

196. План аудитов основывается на надлежащей оценке рисков и должен быть ориентирован на оценку следующих аспектов:

а) система качества системы фармаконадзора;

б) критические процессы в системе фармаконадзора;

в) ключевые способы контроля за функционированием системы фармаконадзора, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

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

197. Основанный на риске план аудитов должен 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.

198. Документация по планированию аудитов 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 плана аудитов, должны основываться на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке рисков аудиты системы фармаконадзора должны выполняться регулярно в соответствии с требованиями актов органов Союза и законодательства государств-членов. Внесение обоснованных изменений в план аудита должно быть надлежащим образом документировано.

Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне

199. Организация должна внедрить процедуры по планированию и проведению отдельных аудитов, принятые в виде документов в письменной форме. 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.

200. Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках в соответствии с пунктами 196 и 197 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.

201. Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита должен включать в себя механизмы передачи выводов аудируемой стороне, получения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам, ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями актов органов Союза, законодательства государств-членов и указаниями 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.

202. 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 актов органов Союза и законодательства государств-членов;

существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или процедур системы фармаконадзора или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или 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 актов органов Союза и законодательства государств-членов, которое не считается серьезным;

несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или 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 держателя регистрационного удостоверения.

3. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудита

203. 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.

204. Руководство организации, которая подвергается аудиту, 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.

205. Высшее руководство организации и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны обеспечить принятие всех необходимых эффективных мер 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. Факты, подтверждающие завершение комплекса корректировочных и предупредительных мероприятий, должны надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые осуществляются по мере необходимости с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

4. Система качества и документирования

Управление качеством аудиторской деятельности. Независимость и объективность аудита и работы аудиторов

206. В организации, которая проводит аудит, должно быть предусмотрено выполнение конкретных обязанностей в части деятельности по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора должна быть независимой. Руководство организации, которая проводит аудит, должно обеспечить и документировать независимость и объективность аудиторов.

207. Аудиторы должны быть свободны от вмешательства аудируемой стороны в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна направляться высшему руководству аудируемой организации, 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. В целях обеспечения объективности аудитор при оценке аудиторских фактов не должен принимать точку зрения привлекаемых экспертов в качестве приоритетной.

Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудиторов

208. Аудиторы должны обладать требуемой квалификацией и поддерживать ее в части знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий в отношении системы фармаконадзора. 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.

Оценка качества аудиторской деятельности

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

5. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг

210. Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на держателе регистрационного удостоверения. 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 к проведению аудита и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены держателем регистрационного удостоверения до сведения внешних поставщиков аудиторских услуг в письменной форме;

б) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены держателем регистрационного удостоверения до сведения внешних поставщиков аудиторских 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.

6. Хранение отчетов об аудитах

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

7. Требования к проведению аудита

Держатели регистрационных удостоверений

212. 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.

Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах

213. Обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору в государствах-членах в отношении деятельности по аудиту определены в разделе II настоящих Правил. Лицо, уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах, должно получать отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора, а также представлять информацию аудиторам, имеющую 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, имеющую отношение к системе фармаконадзора в государствах-членах, вне зависимости от места его проведения.

Уполномоченные органы государств-членов

214. Уполномоченный орган государства-члена должен регулярно проводить независимые проверки задач системы фармаконадзора государства-члена, 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.

8. Принятая методология

215. 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 настоящими Правилами терминологии и методологии.

9. Требования к аудиторской отчетности

Отчетность держателя регистрационного удостоверения

216. 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.

217. 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.

Отчетность уполномоченных органов государств-членов

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

10. Конфиденциальность

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

VI. Система управления рисками

1. Общие положения

220. Процесс управления рисками состоит из следующих взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

а) составление характеристики профиля безопасности лекарственного препарата с определением важных идентифицированных, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации, а также аспектов профиля безопасности, требующих активных мероприятий по управлению или дальнейшему изучению (спецификация по безопасности);

б) планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике

рисков и выявлению новых рисков, а также повышение общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата (план по фармаконадзору);

в) планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценка эффективности этой деятельности (план по мерам минимизации рисков).

221. Поскольку на протяжении пострегистрационного этапа происходит накопление данных по безопасности с увеличением знаний по профилю безопасности лекарственного препарата, в план управления рисками вносятся соответствующие изменения.

222. На этапе регистрации лекарственного препарата, а также иных этапах жизненного цикла лекарственного препарата могут быть определены необходимые дополнительные мероприятия по изучению аспектов безопасности или эффективности либо дополнительные меры минимизации риска для обеспечения применения лекарственного средства при превышении пользы над риском, которые должны быть включены в план управления рисками и выполнены держателем регистрационного удостоверения.

223. Требования к формату представления данных в плане управления рисками определяются с учетом обеспечения их единообразия и соответствия представляемой информации требованиям настоящих Правил.

2. Принципы управления рисками

224. Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы применения лекарственного препарата над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Надлежащее планирование системы управления рисками должно быть обеспечено на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Система управления рисками должна быть пропорциональна идентифицированным и потенциальным рискам применения лекарственного препарата, а также необходимости получения данных о безопасности на пострегистрационном этапе.

225. План управления рисками должен быть сосредоточен на тех рисках, которые имеют отношение к мероприятиям по управлению рисками, связанных с применением зарегистрированного лекарственного препарата.

К идентифицированному риску относят:

нежелательные реакции, достоверно продемонстрированные в доклинических исследованиях и подтвержденные данными клинических

исследований, нежелательные реакции, выявленные в хорошо спланированных клинических или эпидемиологических исследованиях, в которых степень отличия по оцениваемому параметру между группами предполагает наличие причинно-следственной связи, нежелательные реакции, предполагаемые на основании данных нескольких спонтанных сообщений с надлежащим уровнем документирования, в которых причинно-следственная связь достоверно подтверждается временной взаимосвязью и биологическим или фармакологическим механизмом развития;

нежелательные реакции, включенные в раздел 4.8 общей характеристики лекарственного препарата, за исключением случаев, когда они являются эффектами, свойственными для фармакологического класса и указаны в общей характеристике лекарственного препарата, но не описаны непосредственно для данного лекарственного препарата (в данном случае такой риск является потенциальным риском).

Из идентифицированных рисков, связанных с применением лекарственного препарата, в плане управления рисками должны рассматриваться риски, которые связаны с нежелательными клиническими исходами и для которых имеется достаточное количество научных доказательств наличия взаимосвязи с применением лекарственного препарата. Сообщения о нежелательных реакциях могут быть получены из многочисленных источников, таких как данные доклинических (неклинических) исследований, подтвержденные клиническими данными, данные клинических и эпидемиологических исследований и источники спонтанных сообщений, включая данные, опубликованные в научной медицинской литературе. Идентифицированные риски могут быть связаны в том числе с такими ситуациями, как применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или его инструкцией по медицинскому применению, а также ошибками применения лекарственного препарата или лекарственными взаимодействиями данного лекарственного препарата. Не все сообщаемые нежелательные реакции обязательно оцениваются как риск, связанный с применением лекарственного препарата, в определенном клиническом контексте.

Из потенциальных рисков, связанных с применением лекарственного препарата, в плане управления рисками должны рассматриваться только риски, которые связаны с нежелательными клиническими исходами и в отношении которых имеются научные данные, позволяющие подозревать возможность наличия причинно-следственной связи потенциального риска с применением лекарственного препарата, но в отношении которых в настоящее время имеется недостаточно доказательств для заключения о подтверждении наличия данной причинно-следственной связи.

226. В плане управления рисками основное внимание должно быть

направлено на важные идентифицированные риски, которые могут оказать влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. В отношении важного идентифицированного риска, который должен быть включен в план управления рисками, как правило, необходимо:

а) выполнение дальнейшей оценки риска в рамках плана по фармаконадзору (например, для изучения частоты, степени тяжести, серьезности и исходов данного риска при применении лекарственного препарата в условиях рутинной практики, а также для популяций, наиболее подверженных риску);

б) реализация деятельности по минимизации риска: включение в информацию о лекарственном препарате рекомендаций относительно определенных клинических мероприятий, которые необходимо предпринять для минимизации риска, или выполнение дополнительных мер минимизации риска.

227. Важными потенциальными рисками, которые должны быть включены в план управления рисками, являются риски, которые при последующей характеристике и подтверждении данных рисков могут оказать влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. В тех случаях, когда существует научное обоснование того, что нежелательный клинический результат может быть связан с применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, применением в популяциях, не изученных в ходе клинических исследований, или в результате длительного применения лекарственного препарата, нежелательную реакцию следует рассматривать как потенциальный риск, и, если он оценивается как важный, его следует включить в перечень проблем по безопасности как важный потенциальный риск. Важный потенциальный риск, который включается в план управления рисками, как правило, требует последующей оценки в рамках плана по фармаконадзору.

Примеры потенциальных рисков включают в себя:

риски, установленные по результатам доклинических токсикологических исследований, которые не наблюдались или были отклонены по результатам клинических исследований;

нежелательные явления, наблюдаемые в клинических или эпидемиологических исследованиях, в которых степень отличия по параметру, характеризующему риск, по сравнению с группой сравнения (группой плацебо или действующего вещества, или группой, не подвергнутой воздействию) предполагает наличие причинно-следственной связи, но недостаточна для подтверждения причинно-следственной связи;

сигнал, полученный от системы сбора спонтанных сообщений о

нежелательных реакциях;

риск, в отношении которого известна связь с другими действующими веществами в пределах одного класса или развитие которого предполагается на основании свойств лекарственного препарата.

Отсутствующая информация, имеющая отношение к планированию управления рисками, определяется исходя из области отсутствующих знаний о безопасности лекарственного препарата для определенного предполагаемого применения (например, длительное применение) или для применения у конкретных популяций пациентов, для которых недостаточно знаний для определения того, отличается ли профиль безопасности от охарактеризованного на данный момент профиля безопасности лекарственного препарата. Отсутствие самих данных (например, исключение популяции из клинических исследований) не означает обязательное отнесение к проблеме по безопасности. Планирование управления рисками в части отсутствующей информации должно быть сосредоточено на аспектах применения лекарственного препарата, в отношении которых предполагается возможное отличие от известного профиля безопасности лекарственного препарата. Необходимо научное обоснование для включения определенной популяции или аспекта применения лекарственного препарата в план управления рисками в качестве отсутствующей информации.

228. План управления рисками является динамично изменяющимся документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Обновление плана управления рисками предусматривает включение в систему управления рисками новых выявленных проблем по безопасности, а также (по мере изучения профиля безопасности) исключение либо изменение классификационного отнесения проблем по безопасности.

229. При определении классификационного отнесения рисков следует использовать следующие указания, направленные на постоянный пересмотр и сокращение перечня проблем по безопасности на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата:

а) важные потенциальные риски могут быть исключены из спецификации по безопасности плана управления рисками (например, в случаях, когда накопленные научные и клинические данные не поддерживают первоначальное предположение относительно влияния на человека и потенциальный риск не может оцениваться как важный);

б) в случаях, когда нет оснований полагать, что любая деятельность по фармаконадзору может далее дополнять имеющиеся данные по характеристике риска или может быть изменена их классификация с отнесением к важным идентифицированным рискам (например, если научные и клинические данные усиливают доказательную базу по

подтверждению взаимосвязи между риском и применением лекарственного препарата);

в) важные идентифицированные риски могут быть исключены из спецификации по безопасности плана управления рисками при определенных обстоятельствах, когда может быть подтверждено, что риск полностью охарактеризован и надлежащим образом управляется (например, для лекарственных препаратов, используемых в течение длительного времени, в отношении которых на текущем этапе не применяются какие-либо дополнительные мероприятия по фармаконадзору и (или) предлагаемые мероприятия по минимизации риска стали полностью интегрированными в стандартную клиническую практику, например, были включены в протоколы лечения или клинические рекомендации);

г) учитывая конечную общую цель - получить больше информации относительно соотношения "польза - риск" для определенных популяций, не включенных в программу изучения лекарственного препарата на дорегистрационном этапе, - соответствующие аспекты отсутствующей информации в перечне проблем по безопасности могут исключаться из раздела спецификации по безопасности по мере получения данных по безопасности на пострегистрационном этапе либо в случаях, когда нет оснований полагать, что доступная в настоящее время или в будущем деятельность по фармаконадзору может дополнить имеющиеся данные по характеристике риска в отношении областей недостающей информации.

230. Дополнительные мероприятия по фармаконадзору допускается исключать из плана управления рисками по мере их выполнения, за исключением некоторых регистров пациентов.

231. Необходимость в продолжении осуществления дополнительных мероприятий по минимизации риска подлежит постоянной оценке с определением требуемых изменений. В случае если дополнительные меры минимизации риска становятся частью рутинной практики (например, при включении рекомендации в отношении конкретных клинических мер минимизации или предотвращению риска в стандартные протоколы лечения), дополнительные меры минимизации риска могут быть переведены в статус рутинных при подтверждении их эффективности. В случае выявления неэффективности мер минимизации риска может быть принято решение относительно необходимости введения более эффективных дополнительных мер минимизации риска. Осуществление некоторых видов мероприятий по минимизации риска может потребоваться на протяжении всего срока жизненного цикла лекарственного препарата (например, программы предотвращения беременности).

3. Ответственность за управление рисками в рамках организации

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

Держатели регистрационных удостоверений

233. В отношении процесса управления рисками держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за:

а) обеспечение функционирования надлежащей системы управления рисками на территории государств-членов в соответствии с требованиями законодательства государств-членов;

б) обеспечение выполнения непрерывной критической оценки всех данных по профилю безопасности, получаемых при применении лекарственного препарата. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить непрерывный мониторинг данных по фармаконадзору с целью выявления новых рисков, изменения имеющейся информации о рисках и изменения соотношения "польза - риск" лекарственных препаратов с соответствующим обновлением системы управления рисками и плана управления рисками согласно требованиям настоящего раздела Правил. Критическая оценка профиля безопасности лекарственного препарата должна выполняться непрерывно и отражаться в данных, представляемых в периодическом обновляемом отчете по безопасности вне зависимости от обязательства по представлению плана управления рисками. Помимо указанных условий следует дополнительно выполнить два этапа пересмотра плана управления рисками в отношении лекарственных препаратов, одобренных в соответствии с заявлением на получение регистрационного удостоверения по первичному представлению полного досье, с отражением необходимости внесения изменений в спецификацию по безопасности, запланированные и текущие мероприятия по фармаконадзору и меры минимизации рисков:

при подтверждении регистрации (перерегистрации) через 5 лет после регистрации;

в период представления первого периодического обновляемого отчета по безопасности после прохождения процедуры перерегистрации.

Предполагается, что представление указанного периодического обновляемого отчета по безопасности выполняется после прохождения процедуры подтверждения перерегистрации в соответствии с установленным графиком подачи (ориентировочно через 8 - 9 лет после получения регистрационного удостоверения), в тот период, когда может начинаться рассмотрение заявлений на регистрацию воспроизведенных препаратов

соответствующего активного вещества. Таким образом, к указанному моменту профиль безопасности лекарственного препарата будет в большинстве случаев достаточно хорошо охарактеризован, чтобы обеспечить критическую оценку и обновление перечня проблем по безопасности.

Уполномоченные органы государств-членов

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

а) постоянный мониторинг пользы и рисков применения 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 минимизации рисков, связанных с применением лекарственных препаратов, и обеспечение получения максимально возможной пользы от применения лекарственных препаратов;

в) обеспечение проведения мероприятий по минимизации рисков;

г) эффективный обмен данными с заинтересованными сторонами при наличии новой доступной информации. Такой обмен включает в себя представление 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 введении) всеми держателями регистрационных удостоверений в отношении как оригинальных, так и воспроизведенных, а также 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.

4. Задачи плана управления рисками

235. План управления рисками 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, установленных при регистрации лекарственного препарата.

236. В план управления рисками должны быть включены указания, какова степень уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата будет такой же, как в клинических исследованиях.

5. Обзор формата и содержания плана управления рисками

237. План управления рисками состоит из 7 частей. Представляемый план управления рисками должен иметь единообразный шаблон, позволяющий выполнить оценку плана управления рисками.

Часть II плана управления рисками "Спецификация по безопасности" подразделяется на несколько модулей, что позволяет адаптировать содержание раздела к специфике лекарственного препарата. Модульная структура предназначена для облегчения обновления плана управления рисками, обеспечения возможности применения упрощенных требований к содержанию определенных модулей, однако план должен представляться в виде единого документа, включая все модули и приложения согласно соответствующим требованиям настоящего раздела Правил.

План управления рисками включает в себя следующие части и модули:

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 клинических исследованиях";

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 безопасности";

часть III "План по фармаконадзору";

часть IV "План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата";

часть V "Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)";

часть VI "Резюме плана управления рисками";

часть VII "Приложения".

238. Объем информации, особенно в части II плана управления рисками, должен быть пропорционален идентифицированным и потенциальным рискам, а также зависит от типа лекарственного препарата, рисков, связанных с его применением, и этапа жизненного цикла лекарственного препарата.

239. План управления рисками для высокотехнологических лекарственных препаратов должен учитывать особые требования, предъявляемые к данной группе препаратов в отношении сопровождения на пострегистрационном этапе с учетом их особенностей. Конкретные требования к плану управления рисками в отношении высокотехнологических лекарственных препаратов следует согласовывать с уполномоченным органом государства-члена до подачи заявления на регистрацию в рамках процедуры научного консультирования. При разработке плана управления рисками высокотехнологических лекарственных препаратов следует учитывать дополнительные требования к системе управления рисками, пострегистрационному мониторингу эффективности и безопасности данной группы препаратов, определяемые актами органов Союза.

240. В случае наличия у держателя регистрационного удостоверения более одного лекарственного препарата, содержащего аналогичное действующее вещество (вещества), следует включать в план управления рисками все соответствующие лекарственные препараты (таким образом, план управления рисками разрабатывается в отношении действующего вещества).

241. Информация в плане управления рисками должна представляться достаточно подробно, но не допускается включение текста, не имеющего прямого отношения к информации в документе и отвлекающего от ключевых аспектов представляемой информации, которые необходимо учитывать для формирования плана управления рисками, связанными с применением препарата. План управления рисками должен содержать комплексный обзор,

оценку и обсуждение рисков, связанных с применением препарата, с акцентом на наиболее важные риски, которые были выявлены или ожидаются по результатам оценки доклинических, клинических и пострегистрационных данных, представленных в других модулях регистрационного досье лекарственного препарата. Любые данные, включенные в план управления рисками, должны соответствовать информации, представленной в других разделах регистрационного досье лекарственного препарата. В план управления рисками должны быть включены отсылки или ссылки на соответствующие разделы доклинических и клинических обзоров и резюме, представленные в регистрационном досье.

242. С целью обеспечения согласованности между информацией, представленной в регистрационном досье и плане управления рисками в случае представления этого плана в составе регистрационного досье лекарственного препарата, необходимо учитывать взаимосвязь между информацией, приведенной в разделах плана управления рисками и в модулях регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1

Соответствие разделов плана управления рисками и модулей регистрационного досье лекарственного препарата

Раздел плана управления рисками	Модуль регистрационного досье
часть I "Обзорная информация по лекарственному препарату"	модуль 2.3 "Общее резюме по качеству"; модуль 3 "Качество"
часть II, модуль CI "Эпидемиология показаний по целевым популяциям"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"
часть II, модуль CII "Доклиническая часть"	модуль 2.4 "Обзор доклинических данных"; модуль 2.6 "Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц"; модуль 4 "Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях"
часть II, модуль CIII "Экспозиция лекарственного препарата в клинических исследованиях"	модуль 2.7 "Резюме клинических данных; модуль 5 "Отчеты о клинических исследованиях"

часть II, модуль CIV "Популяции, не изученные в ходе клинических исследований"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"
часть II, модуль CV "Пострегистрационный опыт применения"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"
часть II, модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения "польза - риск")"; модуль 2.7 "Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)"
часть II, модуль CVIII "Обобщенная информация по проблемам по безопасности"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"; модуль 2.7 "Резюме клинических данных"
часть III "План по фармаконадзору"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"; модуль 2.7 "Резюме клинических данных"
часть IV "План пострегистрационных исследований эффективности"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"; модуль 2.7 "Резюме клинических данных"
часть V "Меры минимизации рисков применения лекарственного препарата (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)"	модуль 2.5 "Обзор клинических данных"; модуль 2.7 "Резюме клинических данных"

243. Использование сведений модулей регистрационного досье относятся к случаям представления на регистрацию регистрационного досье лекарственного препарата с включенным в число документов планом управления рисками (например, подача заявления на регистрацию или внесение существенных изменений) либо относятся к ранее представленным в досье данным.

244. Описание содержания разделов и модулей плана управления рисками согласно пунктам 246 - 347 настоящих Правил дает рекомендации по основным данным, которые должны быть представлены в документе.

Следует принимать во внимание, что некоторые аспекты представляемых данных, в случае если они не имеют отношения к определенному лекарственному препарату, могут сокращаться, и, напротив, может потребоваться освещение дополнительных аспектов, которые не упомянуты в настоящих Правилах. Вся представленная в плане управления рисками информация должна быть научно обоснована, не допускается включение элементов информации рекламного характера.

245. Раздел плана управления рисками, предваряющий основной документ, должен включать следующую административную информацию:

а) дата окончания сбора данных текущего плана управления рисками;

б) дата подписания и номер версии плана управления рисками;

в) перечень частей и модулей. Для обновлений плана управления рисками в указанном разделе плана управления рисками должны быть приведены в табличной форме номер версии модулей и дата одобрения держателем регистрационного удостоверения. В случае представления обновленной версии плана управления рисками включается комментарий с кратким описанием обоснования обновления плана управления рисками и резюме вносимых существенных изменений в разделы плана управления рисками;

г) подтверждение рассмотрения и согласования плана управления рисками со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору в форме фактической подписи этого лица или иного доказательства одобрения представляемой версии плана управления рисками со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору. В случае подачи плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата в качестве подтверждения контроля со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору может быть представлено заявление о том, что план управления рисками был рассмотрен и одобрен уполномоченным лицом по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения и документ заверен электронной подписью.

6. Подробное описание каждой части плана управления рисками

Часть I "Обзорная информация по лекарственному препарату"

246. Данная часть должна содержать административную информацию о плане управления рисками, а также обзорную информацию по лекарственному препарату (лекарственным препаратам), в отношении которого составляется план управления рисками. Представляемая информация должна быть актуальной и точной в отношении текущего заявления на регистрацию лекарственного препарата, поскольку она будет отражена в регистрационном удостоверении.

Указанная часть должна содержать следующую информацию:

информация об активном веществе:

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

фармакотерапевтическая группа (код АТХ (АТС));

наименование планируемого держателя регистрационного удостоверения;

наименование и форма выпуска лекарственного препарата, для которого разработан данный план управления рисками;

информация о процедуре регистрации (взаимного признания, децентрализованная, в соответствии с законодательством государства-члена);

торговое наименование в государствах-членах;

краткое описание лекарственного препарата (включающее в себя класс химических соединений, к которому он относится, краткое описание механизма действия, важную информацию о его составе (например, происхождение активного вещества биологических лекарственных препаратов, соответствующих адъювантов для вакцин));

ссылка на раздел регистрационного досье, содержащий информацию о лекарственном препарате (если применимо);

показания (одобренные и предлагаемые) (если применимо);

режим дозирования (краткая информация по основной целевой популяции без дублирования раздела 4.2 общей характеристики лекарственного препарата);

информация о лекарственных формах и дозировке;

указание о наличии у лекарственного препарата статуса подлежащего дополнительному мониторингу (при принятии решения о регистрации либо на этапах обновления плана управления рисками).

Часть II "Спецификация по безопасности"

247. В данной части должен быть представлен краткий обзор профиля безопасности лекарственного препарата с выделением тех аспектов безопасности, которые требуют дальнейших действий по управлению рисками. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации. В спецификации по безопасности также должно быть дано описание популяционных групп,

потенциально представляющих собой группы риска (при применении лекарственного препарата как в соответствии, так и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата), а также указаны все недостаточно изученные аспекты профиля безопасности, требующие дальнейшего изучения на пострегистрационном этапе с целью уточнения и формирования правильной оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Спецификация по безопасности в плане управления рисками формирует основу плана по фармаконадзору и плана по минимизации рисков.

Спецификация по безопасности в плане управления рисками включает в себя 8 модулей в соответствии с пунктом 237 настоящих Правил.

248. Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется следовать указанной структуре спецификации 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 иные аспекты, модифицирующие профиль безопасности.

Общие указания в отношении воспроизведенных и высокотехнологических лекарственных препаратов

Воспроизведенные лекарственные препараты

249. В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов предполагается, что спецификация по безопасности будет соответствовать спецификации по безопасности референтного лекарственного препарата или других воспроизведенных лекарственных препаратов, для которых имеется одобренная действующая спецификация по безопасности. В случае наличия несоответствий между одобренными планами управления рисками для аналогичных лекарственных препаратов держателем регистрационного удостоверения должна быть предложена и обоснована спецификация по безопасности, которая соответствует данному воспроизведенному лекарственному препарату. В исключительных случаях при наличии соответствующих оснований в отношении нового воспроизведенного лекарственного препарата может быть представлена спецификация по безопасности с отличиями в части проблем по безопасности по сравнению с профилем безопасности референтного лекарственного препарата (например, в случае, когда за отчетный период на основании полученных данных произошли изменения в оценке профиля безопасности лекарственного препарата, в случае наличия отличий в характеристиках воспроизведенного лекарственного препарата по сравнению с референтным лекарственным препаратом, например, при наличии риска, связанного с присутствующим

только в некоторых препаратах вспомогательным веществом).

Высокотехнологические лекарственные препараты

250. Высокотехнологические лекарственные препараты, согласно актам органов Союза, включают в себя генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии.

251. Для высокотехнологических лекарственных препаратов ввиду специфической природы характерны особые риски, как правило, не присущие другим лекарственным препаратам. Данные особые риски включают риски для живых доноров, риски трансформации клеточной линии и перенос векторов. Указанные специфические риски необходимо учитывать при разработке спецификации по безопасности высокотехнологических лекарственных препаратов.

Модуль CI "Эпидемиология показаний по целевым популяциям"

252. Предметом описания и оценки в данном модуле является эпидемиология показаний. Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, данные по исходам при отсутствии лечения целевой популяции, информацию о распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваниях. Описание должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (или) этническому происхождению в случае, если указанные популяционные аспекты характеристики являются значимыми для оценки безопасности и управления рисками.

253. Различия в эпидемиологии показаний в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию (в случае, если для эпидемиологии характерны региональные различия). При наличии отличий характеристики эпидемиологии показаний в государствах-членах описание данных отличий может быть представлено в части приложения 9 плана управления рисками, указанной в пункте 344 настоящих Правил, в соответствии форматом и структурой таких данных.

254. Следует также представить информацию о факторах риска заболевания и основных существующих подходах к лечению. В модуль включается информация о значимых (релевантных) нежелательных явлениях, которые ожидаются (при отсутствии лечения) у целевой популяции, включая частоту и характеристику нежелательных явлений. Данные, представленные в модуле, должны способствовать прогнозированию и интерпретации потенциальных сигналов, а также определению направлений минимизации рисков. Информация должна быть краткой, достоверной и не должна содержать элементы рекламного характера.

Модуль CII "Доклиническая часть"

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

а) результаты исследования токсичности (ключевые данные о токсичности, полученные в ходе исследований, например, токсичности при однократном и при повторном (многократном) применении, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

б) данные об исследованиях фармакологической безопасности (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT-интервала, нервную систему и т.д.);

в) данные о реакциях взаимодействия лекарственного препарата;

г) иные данные о токсичности.

256. В модуле должна содержаться информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных будет зависеть от свойств лекарственного препарата, особенностей целевой популяции и опыта применения подобных соединений или подходов к терапии при применении лекарственных препаратов той же группы. Необходимо отразить установленные значимые направления токсического воздействия (по целевым системам и органам) и обоснованную оценку полученных данных по токсичности для человека. Помимо этого должны обсуждаться аспекты качества, в случае если они могут значительно 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 приведены данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациентов.

257. В случае если доклинические (неклинические) данные по безопасности свидетельствуют о наличии важного потенциального риска для целевой популяции, соответствующий риск должен быть включен как проблема по безопасности в модуль CVIII спецификации по безопасности плана по управлению риском.

258. В отношении выявленных в ходе доклинических (неклинических) исследований аспектов токсического воздействия, которые оценены как не имеющие значимости при применении у человека, должно быть приведено

соответствующее обоснование результатов выполненной оценки и не требуется включение их в качестве проблем по безопасности в модули CVII и CVIII.

259. В случае если по результатам доклинических (неклинических) или клинических исследований определяется необходимость выполнения дополнительных доклинических (неклинических) исследований с включением данных исследований в план по фармаконадзору, в модуль включается краткая информация с обоснованием такой необходимости и указанием запланированных мероприятий.

260. Заключительные выводы по данному разделу должны быть согласованы с содержанием модуля CVII, и все установленные проблемы безопасности должны быть отражены в модуле CVIII.

261. Содержание настоящего модуля должно оцениваться с точки зрения соответствия обновляемому уровню знаний в отношении лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла. На пострегистрационном этапе данный раздел подлежит обновлению в случае, когда на основании полученных новых данных доклинических (неклинических) исследований требуется внесение изменений в перечень проблем безопасности. Проблемы по безопасности, выявленные на основе данных доклинических (неклинических) исследований, которые по прошествии времени не оцениваются как актуальные либо не были подтверждены по результатам получения достаточного и соответствующего опыта применения на пострегистрационном этапе или на основании сформированной доказательной базы, могут быть исключены из перечня проблем по безопасности.

Модуль CIII "Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований"

262. В модуле с целью выполнения оценки ограничений данных по безопасности, полученных при проведении исследований с участием человека, 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). Данные по клиническим исследованиям представляются до момента первичной подачи плана управления рисками или при существенных изменениях модуля в связи с обновлением данных по оценке воздействия в ходе клинических исследований (например, по новым показаниям). Содержание настоящего модуля должно оцениваться с точки зрения соответствия актуальным данным на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата, в случае отсутствия новых значимых данных по воздействию лекарственного препарата в ходе клинических исследований

обновление данного модуля не требуется.

263. Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и периода (в виде "пациенто-лет", "пациенто-месяцев"), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного препарата (если применимо). Данные по популяциям, включенным в клинические исследования, также должны быть представлены с учетом стратификации. Стратификация популяционных подгрупп в таких случаях, как правило, включает в себя:

а) возраст и пол;

б) показания;

в) дозировку;

г) стратификация по иным критериям может быть приведена в случае значимости для планирования системы управления рисками (например, расовое происхождение).

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

265. За исключением случаев, когда это является необходимым, данные по клиническим исследованиям должны представляться в обобщенной форме, не по отдельным клиническим исследованиям, 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.

266. Если план управления рисками представляется вместе с заявлением на внесение нового показания к применению лекарственного препарата, новой фармацевтической формы или способа введения, отдельно в начале данного модуля и в сводных таблицах должны быть представлены данные вносимого изменения.

Модуль CIV "Популяции, не изученные в ходе клинических исследований"

267. Данный модуль спецификации по безопасности плана управления

рисками предназначен для описания популяций, которые рассматриваются в контексте отсутствующей информации. В данном модуле должна быть представлена информация о том, какие особые подгруппы пациентов целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования (например, беременные женщины, женщины, кормящие грудью, педиатрическая популяция, пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью, нарушениями функции печени или нарушениями сердечно-сосудистой деятельности, популяции с соответствующими генетическими полиморфизмами, пациенты с иммуносупрессией и популяции различной этнической принадлежности, пациенты, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических исследований). В случаях, когда это применимо, следует указать степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой деятельности популяционной подгруппы, а также тип генетического полиморфизма, составляющие область ограничения изучения в ходе клинических исследований. 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, в стационарной или амбулаторной практике). 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.

268. В случае если предполагается пострегистрационное применение лекарственного препарата у популяций, которые не были изучены в ходе клинических исследований, и исходя из научно обоснованных данных подозревается отличие профиля безопасности у данных популяционных групп от целевой популяции, а доступной информации недостаточно для определения того, может ли подобное применение препарата составлять проблему по безопасности, применение лекарственного препарата у данных неизученных популяций должно быть включено в план управления рисками как отсутствующая информация. Указание популяций, исключенных из программы клинической разработки, подлежит включению в отсутствующую информацию, если лекарственный препарат назначается пациентам данных групп в соответствии с утвержденными и предлагаемыми показаниями к применению и применение лекарственного препарата в таких популяциях может быть связано с клинически значимыми рисками. При определении различий между целевыми популяциями и популяциями, которые были включены в клиническое исследование, следует отметить, что определенные различия могут возникнуть в связи с различиями в месте проведения исследования (например, стационарная или амбулаторная практика), а не в связи с определенными критериями включения или невключения. В случае

если предлагается отнести данные о популяции к отсутствующей информации, в модуль CIV плана управления рисками должно быть включено обоснование по соответствующей субпопуляции.

269. В случае наличия данных, подтверждающих наличие риска нежелательных клинических исходов при применении лекарственного препарата в популяциях, которые не были включены в клинические исследования, данный риск должен быть включен в число важных (потенциальных) рисков.

Модуль CV "Пострегистрационный опыт применения"

270. В данном модуле представляются доступные данные по результатам пострегистрационного применения на территориях стран, где зарегистрирован данный лекарственный препарат. Информация в модуле должна быть представлена в форме обзора опыта применения на пострегистрационном этапе, который может быть полезен для целей планирования управления рисками. Данные, представляемые в разделе, не должны в полном объеме дублировать информацию из периодического обновляемого отчета по безопасности.

271. В модуль должна быть включена информация, отражающая оценку применения лекарственного препарата на практике и аспекты применения в соответствии и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, в том числе в случае, когда это является необходимым для идентификации рисков в модуле CVII, а также оценку применения в особых популяциях, указанных в модуле CIV.

272. В модуле должны быть представлены кумулятивные данные о применении лекарственного препарата на территориях третьих стран по показаниям к применению лекарственного препарата, не одобренным в государствах-членах (если применимо и актуально в контексте модуля CVII, а также следует оценить влияние данных аспектов на применение лекарственного препарата на территориях государств-членов.

Модуль CVI "Дополнительные требования к спецификации по безопасности"

273. В модуле должна быть представлена оценка потенциала риска неправильного применения лекарственного препарата в незаконных целях и предложены меры минимизации риска, например, уменьшение размера упаковки, введение программы контролируемого доступа, особые требования к выписке лекарственного средства (если применимо).

Модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски"

274. Данный модуль плана управления рисками содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках и отсутствующую информацию (информацию о проблемах по безопасности).

275. В отношении следующих аспектов профиля безопасности требуется выполнение особой оценки применительно к определению рисков лекарственного препарата, с представлением данной оценки в модуле в случае, если такие аспекты приводят к рискам при применении лекарственного препарата:

а) потенциальный риск передозировки, как преднамеренной, так и случайной, например, в тех случаях, когда лекарственный препарат характеризуется узким терапевтическим интервалом или может вызвать выраженные дозозависимые токсические реакции и (или) характеризуется высоким риском преднамеренной передозировки у целевой популяции (например, при депрессии). Если случаи передозировки с неблагоприятными для пациента последствиями были выявлены в ходе клинических исследований, должно быть сделано соответствующее указание в описании риска, и важные риски вследствие передозировки должны быть включены в качестве проблем по безопасности в модуль CVIII спецификации по безопасности с предложением соответствующих мер минимизации риска в части V плана управления рисками (если необходимо);

б) потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения лекарственного препарата, определяются как непреднамеренная ошибка в процессе лекарственной терапии, которая наносит или может нанести вред пациенту. В случае если в ходе клинических исследований на этапе разработки лекарственного препарата были выявлены ошибки применения, которые привели к важным рискам, в модуле представляется информация по данным ошибкам применения, включая потенциальную их причину и возможные способы устранения. Если применимо, следует указать, как эти данные были учтены при окончательной разработке готового препарата. Оценка, представление и последующая организация работы с ошибками применения в плане управления рисками должны основываться на надлежащих подходах к минимизации риска и предотвращению ошибок применения лекарственного препарата. При выявлении на пострегистрационном этапе важных рисков, связанных с ошибками применения лекарственного препарата, в обновлении плана управления рисками должна представляться оценка риска и предлагаться меры минимизации риска ошибок применения;

в) потенциальный риск передачи инфекционных агентов, связанный с характером производственного процесса или используемыми материалами. В отношении живых аттенуированных вакцин необходимо рассмотреть любой потенциальный риск передачи живого мутировавшего вакцинного вируса, а также потенциальный риск инфицирования пациентов с ослабленным

иммунитетом при контакте с вакциной, который может оцениваться как важный потенциальный риск;

г) потенциальный риск применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата в случаях, когда предполагается различие проблем безопасности между целевой популяцией и популяцией, которой лекарственный препарат назначается не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата. Потенциальные риски, возникающие при применении лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, должны рассматриваться для включения в спецификацию по безопасности;

д) в отношении важных идентифицированных или потенциальных рисков, являющихся фармакологическими классовыми эффектами, в случае, если данные риски не оцениваются как важные для соответствующего лекарственного препарата, следует предоставить доказательства обоснованности выполненной оценки и заключения;

е) важные риски, связанные с идентифицированными и потенциальными фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями лекарственного препарата, должны рассматриваться с учетом сформированных подходов к лечению по одобренным показаниям, а также с учетом часто используемых лекарственных препаратов в целевой популяции. Необходимо представить кумулятивные данные, подтверждающие лекарственное взаимодействие и возможный механизм лекарственного взаимодействия, возможные риски для здоровья пациентов при применении по различным показаниям и у разных популяций, а также планы по дальнейшей характеристике и минимизации описанных рисков. Важные риски, являющиеся результатом лекарственного взаимодействия, должны быть включены в проблемы по безопасности;

ж) риски для беременных и кормящих женщин (например, тератогенный риск - прямой или посредством воздействия спермы): рекомендации по контрацепции могут рассматриваться как меры минимизации риска;

з) риск влияния на фертильность - следует учитывать соответствующие меры минимизации риска, например, рутинное информирование о риске и (или) дополнительные меры, направленные на сохранение фертильности: криоконсервация спермы у мужчин и криоконсервация эмбрионов и ооцитов у женщин;

и) риски, связанные с утилизацией использованного препарата (например, трансдермальные пластыри с остаточным активным веществом или остаточные количества радиоактивных средств диагностики);

к) риски, связанные с процедурой введения лекарственного препарата (например, риски, связанные с использованием изделия медицинского

назначения, такие как неисправности, влияющие на введенную дозу);

л) педиатрические аспекты безопасности, которые рассматриваются как проблема по безопасности для педиатрической популяции.

276. В случае если держателем регистрационного удостоверения не представлена оценка вышеуказанных рисков и не даны комментарии относительно обоснованности исключения данных рисков из числа важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, уполномоченный орган вправе сделать запрос о дополнении модуля оценкой данных рисков.

277. В плане управления рисками в отношении лекарственных средств современной терапии при разработке спецификаций по безопасности должны учитываться специфические риски, характерные для данной группы лекарственных препаратов.

Модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски". Раздел "Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного препарата, при первичной подаче плана управления рисками"

278. Настоящий модуль должен содержать перечень проблем безопасности, которые были установлены для лекарственного средства на этапе первичной подачи плана управления рисками на получение регистрационного удостоверения либо на пострегистрационном этапе (для зарегистрированных лекарственных препаратов, которые ранее не имели согласованного плана управления рисками). Данный модуль формируется согласно одобренной первоначальной версии плана управления рисками и не подлежит последующим изменениям.

Модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски". Разделы "Риски, оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности" и "Риски, не оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности"

279. В данном модуле должна быть представлена информация, характеризующая риски в части серьезности, частоты и влияния на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата.

280. В части рисков, не относимых к проблемам по безопасности, информация может быть объединена в соответствии с основаниями, согласно которым данные риски не отнесены к числу проблем по безопасности.

Модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски". Раздел "Новые проблемы по безопасности и изменение классификационного отнесения проблем по безопасности в обновленной версии плана

управления рисками"

281. Согласно полученным на пострегистрационном этапе данным по безопасности информация по новым идентифицированным и потенциальным рискам включается в документы и разделы досье по безопасности (например, оценка сигналов, периодическая оценка соотношения "польза - риск" лекарственного препарата или процедуры внесения изменений в части сведений по безопасности) с одновременным выполнением оценки оснований для отнесения данных рисков к числу важных и включения в спецификацию по безопасности плана управления рисками. В данном случае в плане управления рисками не требуется дублирование представленных данных. Подробная информация по всем новым важным идентифицированным или потенциальным рискам должна быть отражена в разделе "Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и важной отсутствующей информации" модуля CVII спецификации по безопасности плана управления рисками, указанного в пунктах 283 - 285 настоящих Правил.

282. В случае изменения классификационного отнесения или исключения из перечня проблем по безопасности важных идентифицированных или важных потенциальных рисков в данном модуле необходимо предоставить обоснование данного изменения с соответствующей ссылкой на данные безопасности. Информация в данном разделе может быть представлена в виде описания предшествующего запроса уполномоченных органов, со ссылкой на процедуру, в ходе которой такой запрос был составлен.

Модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски". Раздел "Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации"

283. В плане управления рисками, разработанном в отношении комбинации лекарственных препаратов, в случае их существенных различий (например, различий в фиксированных дозах) необходимо четко указать, какие проблемы безопасности относятся к каждому препарату комбинации.

284. Данный раздел плана управления рисками применяется ко всем этапам жизненного цикла лекарственного препарата. Представление данных о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках должно включать в себя следующую информацию:

а) наименование риска (с использованием терминологии международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов (MedDRA) (если применимо));

б) потенциальный механизм;

в) источник доказательной базы и степень доказательности (научная основа для предположения взаимосвязи);

г) характеристика риска (частота, абсолютный риск, относительный риск, серьезность, степень тяжести, обратимость, отдаленные исходы, влияние на качество жизни);

д) факторы риска и группы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергизмические факторы);

е) предотвратимость (предсказуемость риска, наличие установленных факторов риска, которые могут быть минимизированы посредством рутинных или дополнительных мер минимизации риска, помимо формирования в целом осведомленности относительно риска путем включения информации в общую характеристику лекарственного препарата или инструкцию по медицинскому применению, а также возможность выявления риска на начальном этапе реализации, что может позволить снизить серьезность нежелательной реакции);

ж) влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата;

з) воздействие на общественное здоровье (здоровье населения) (например, абсолютный риск применительно к размеру целевой популяции и, соответственно, фактическое число подверженных неблагоприятному воздействию лиц либо общий результат воздействия на уровне общей популяции).

285. Информация об отсутствующей информации включает в себя следующие данные:

а) наименование отсутствующей информации (с использованием терминологии MedDRA (если применимо));

б) обоснование предположения об отличии профиля безопасности в части отсутствующей информации от профиля безопасности, характерного для общей целевой популяции;

в) описание популяции, для которой требуется получение дополнительных данных по характеристике профиля безопасности, либо описание ожидаемого риска в неизученной части популяции, в зависимости от ситуации.

Модуль CVIII "Обобщенная информация о проблемах безопасности"

286. В модуле CVIII плана управления рисками указывается обобщенная информация об определяемых проблемах по безопасности, которые классифицируются по следующим категориям:

а) важный идентифицированный риск;

б) важный потенциальный риск;

в) отсутствующая информация.

Часть III "План по фармаконадзору"

287. Целью плана по фармаконадзору является представление обзора и обоснование запланированных держателем регистрационного удостоверения действий по дальнейшей характеристике проблем по безопасности, включенных в спецификацию по безопасности. План по фармаконадзору представляет собой структурированный план, разработанный в целях:

а) изучения потенциального риска для подтверждения риска в качестве идентифицированного или исключения из перечня проблем по безопасности;

б) дальнейшей характеристики проблем по безопасности (включая степень тяжести, частоту и факторы риска);

в) определения методов получения отсутствующей информации;

г) оценки эффективности мер минимизации риска.

288. План по фармаконадзору не должен включать мероприятия, направленные на снижение, предотвращение или управление рисками. Данные мероприятия должны быть представлены в части V плана управления рисками.

289. План по фармаконадзору должен быть ориентирован на проблемы по безопасности, обобщенные в модуле CVIII спецификации по безопасности плана управления рисками, и должен быть соразмерен пользе и рискам лекарственного препарата. При наличии сомнений держателям регистрационных удостоверений следует провести предварительные консультации с уполномоченным органом государства-члена в рамках процедуры научного консультирования относительно необходимости дополнительных мер по фармаконадзору, их основных этапов и сроков выполнения.

290. Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные мероприятия по фармаконадзору и дополнительные мероприятия по фармаконадзору.

Рутинные мероприятия по фармаконадзору

291. Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс основных мероприятий, которые должны регулярно выполняться держателем регистрационного удостоверения в отношении всех лекарственных средств в целях обеспечения выполнения требований законодательства государств-членов в сфере фармаконадзора. Выявление

сигналов как части рутинных мероприятий по фармаконадзору является важным элементом работы по установлению новых рисков всех лекарственных препаратов. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную информацию о рутинных мероприятиях по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений, поэтому дублировать данную информацию в плане управления рисками не требуется.

292. Уполномоченный орган государства-члена вправе предложить держателю регистрационного удостоверения дополнить действующие процедуры сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, осуществляемые в рамках спонтанного репортирования. В случае если будет рекомендовано ограничиться сбором структурированных дополнительных данных по результатам выполняемой в рамках рутинной клинической практики оценки состояния пациента, у которого развилась нежелательная реакция, данная деятельность будет рассматриваться как рутинная. В этом случае в данном разделе плана управления рисками держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинных мероприятиях по фармаконадзору, внесенным согласно предложениям уполномоченного органа государства-члена.

293. В случае если уполномоченный орган рекомендует включить представление образцов тканей или крови в определенную клиническую лабораторию для оценки дополнительных параметров (например, определение антител), не выполняемой в рамках рутинной клинической практики, данная деятельность должна рассматриваться как дополнительное мероприятие по фармаконадзору.

294. Данный раздел плана управления рисками должен включать в себя описание только той части рутинной деятельности по фармаконадзору, которая выходит за пределы выполняемых мероприятий по работе с сообщениями о нежелательных реакциях и обнаружению сигнала.

Специальные опросники по последующему сбору информации о нежелательных реакциях

295. Если для выполнения рутинных мероприятий по фармаконадзору от держателя регистрационного удостоверения требуется (или сам он планирует) составить специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных подозреваемых нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, необходимо описать использование указанных материалов в рамках рутинных мероприятий по фармаконадзору и представить проекты данных опросников в приложении N 4 к плану управления рисками. Использование специальных опросников по последующему сбору информации о нежелательных реакциях относится к рутинным мероприятиям по фармаконадзору.

296. Без ущерба для оригинальности формата опросник, используемый разными держателями регистрационного удостоверения для одного и того же нежелательного явления, должен быть как можно более сопоставимым, чтобы обеспечить формирование согласованных данных для выполнения оценки и принятия регуляторных решений при одновременном снижении нагрузки на специалистов системы здравоохранения. Исходя из этого, держателям регистрационного удостоверения следует предоставлять для ознакомления и использования имеющиеся специальные опросники по запросу другим держателям регистрационного удостоверения.

Другие виды рутинной деятельности по фармаконадзору

297. Данный раздел плана управления рисками должен включать в себя описание других видов рутинной деятельности по фармаконадзору (например, программу усиленного пассивного мониторинга, анализ наблюдаемых данных по сравнению с ожидаемыми, кумулятивные обзоры нежелательных явлений особого интереса).

Дополнительные мероприятия по фармаконадзору

298. В данном разделе плана управления рисками держатель регистрационного удостоверения описывает запланированные дополнительные мероприятия по фармаконадзору с подробным указанием, какая информация должна быть собрана, в целях последующей более точной оценки соотношения "польза - риск". 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.

299. К дополнительным мероприятиям по фармаконадзору относится деятельность по фармаконадзору, которая не является рутинной. Данная деятельность включает в себя доклинические исследования, клинические исследования и неинтервенционные исследования, в том числе длительное последующее наблюдение за пациентами, принимавшими участие в клиническом исследовании, или когортное исследование по оценке безопасности лекарственного препарата при длительном применении. В случае возникновения сомнений относительно необходимости выполнения дополнительных мероприятий по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения может обратиться с запросом о консультации по данному вопросу в уполномоченный орган государства-члена в рамках процедуры научного консультирования.

300. Исследования в плане по фармаконадзору должны быть направлены на идентификацию и характеристику рисков, сбор дополнительных данных по аспектам отсутствующей информации или оценку эффективности

дополнительных мер минимизации риска.

301. Протоколы исследований могут включаться в обновление плана управления рисками только в случаях, если данные исследования были включены в план по фармаконадзору и запрошены уполномоченным органом. Обзор и одобренные протоколы исследований, включенных в план по фармаконадзору, должны быть представлены в части Б приложения N 3 к плану управления рисками, указанному в пунктах 334 и 335 настоящих Правил (посредством электронных отсылок или ссылок на протокол, включенный в другой раздел электронного регистрационного досье). Другие протоколы исследований категории 3, указанной в пункте 304 настоящих Правил, представленные только для информации, также могут быть включены в часть В приложения N 3 к плану управления рисками, указанного в пунктах 336 и 337 настоящих Правил. После представления заключительного отчета для оценки в уполномоченный орган протоколы завершенных исследований подлежат исключению из приложения N 3 к плану управления рисками и исследования исключаются из плана по фармаконадзору.

302. Держатели регистрационных удостоверений могут представлять в уполномоченные органы государств-членов протоколы пострегистрационных исследований по безопасности для получения научной консультации.

Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору

303. В данном разделе плана управления рисками описывается деятельность по фармаконадзору, направленная на выявление и характеристику рисков, связанных с применением лекарственного препарата. Некоторые виды данной деятельности могут быть обязательным условием регистрации, поскольку являются либо ключевыми для соотношения "польза - риск" лекарственного препарата (обозначаемые как исследования категории 1 в плане по фармаконадзору), либо особыми обязательствами в контексте условной регистрации на исключительных условиях (обозначаемые как исследования категории 2 в плане по фармаконадзору). Если установленные условие или обязательство представляют собой неинтервенционное исследование по безопасности, выполнение данного исследования подлежит контролю со стороны уполномоченного органа и при планировании и проведении исследования держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено выполнение требований, указанных в разделе X настоящих Правил.

304. В плане управления рисками могут потребоваться другие исследования для изучения проблемы безопасности или для оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков. Такие исследования, включенные в план по фармаконадзору, также имеют юридические

основания (обозначаемые как исследования категории 3 в плане по фармаконадзору). Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору должна обеспечивать понятность для всех заинтересованных сторон в отношении того, к какой категории в соответствии с пунктом 303 настоящих Правил и настоящим пунктом относится мероприятие в плане по фармаконадзору (условие регистрации, определенное обязательство либо исследование необходимо для дальнейшего изучения проблемы безопасности или для оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков, статуса (обязательное либо юридически обоснованное), тип исследования (интервенционное или неинтервенционное)). При проведении интервенционных исследований следует руководствоваться требованиями Правил надлежащей клинической практики.

305. План управления рисками воспроизведенных лекарственных препаратов должен отражать необходимость выполнения исследований по фармаконадзору в случае, если такая необходимость имеется по состоянию на момент регистрации. В определенных случаях выполняемые или планируемые пострегистрационные исследования безопасности для референтного лекарственного препарата могут потребоваться и для воспроизведенного лекарственного препарата (например, когда необходимо включить в данное исследование большее количество пациентов либо всех пациентов, которым назначается лечение референтным или воспроизведенным лекарственным препаратом). В случаях, когда это применимо, приветствуется проведение совместных пострегистрационных исследований безопасности (например, при внедрении регистра либо при определении требования по проведению данного исследования для всех зарегистрированных лекарственных препаратов с определенным действующим веществом и применяемых по определенному показанию).

Часть IV плана управления рисками "План пострегистрационных исследований эффективности"

306. Данный раздел плана управления рисками должен включать в себя перечень пострегистрационных исследований эффективности, которые являются особыми обязательствами или условием при регистрации. В случае отсутствия у держателя регистрационного удостоверения особых обязательств при регистрации часть IV плана управления рисками может не заполняться.

Часть V "Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)"

307. 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 в себя подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые должны быть проведены в целях уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности.

308. Для аналогичных действующих веществ, содержащихся в различных лекарственных препаратах с существенно отличающимися показаниями к применению или целевыми популяциями, представляется целесообразной разработка индивидуальных планов по минимизации рисков для каждого из препаратов. То есть для лекарственных препаратов, показания к применению которых относятся к разным областям медицины и связаны с различными проблемами безопасности, или для лекарственных препаратов, в результате применения которых риски различаются в зависимости от целевой популяции, или для лекарственных препаратов с различным правовым статусом для отпуска обоснованным является разработка индивидуальных планов минимизации риска.

309. Меры минимизации рисков могут состоять из рутинных мер минимизации рисков и дополнительных мер минимизации рисков. Все меры минимизации рисков должны иметь четко обозначенную цель.

310. Держателями регистрационных удостоверений должна выполняться периодическая оценка необходимости продолжения выполнения установленных мер минимизации риска, а также выполняться оценка их эффективности. Дополнительные меры минимизации риска и оценка эффективности мер минимизации риска подробно описаны в разделе XII настоящих Правил.

Рутинные меры минимизации рисков

311. Рутинные меры минимизации рисков включают в себя мероприятия (действия), которые проводятся в отношении каждого лекарственного препарата. Применение рутинных мер распространяется на:

общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению;

маркировку лекарственного препарата;

размеры упаковки;

категорию отпуска лекарственного препарата.

Необходимо учитывать, что форма выпуска лекарственного препарата также может играть важную роль в минимизации рисков лекарственного препарата.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению

312. Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению являются важными инструментами минимизации рисков, поскольку представляют собой контролируемый и стандартизированный формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственном препарате.

313. Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению обеспечивают информирование относительно рекомендаций по рутинным мерам минимизации рисков, данная информация включает 2 типа рекомендаций:

рутинное информирование о риске основано на информации, включенной в подраздел 4.8 раздела 4 общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, направлено на информирование специалистов системы здравоохранения и пациентов относительно нежелательных эффектов лекарственного препарата в целях обеспечения возможности принятия решения относительно лечения с учетом данных по профилю безопасности;

рутинные меры минимизации риска включают в себя определенные клинические мероприятия, направленные на предотвращение или снижение риска, и отражены преимущественно в подразделах 4.2 и 4.4 раздела 4 общей характеристики лекарственного препарата, но могут также затрагивать подразделы 4.1, 4.3, 4.5 - 4.7 и 4.9 раздела 4 общей характеристики лекарственного препарата, а также разделы 2 и 3 инструкции по медицинскому применению. Особые указания и меры предосторожности в общей характеристике лекарственного препарата, направленные на минимизацию риска, включают в себя в том числе следующую информацию:

выполнение определенных исследований перед началом лечения;

мониторинг лабораторных параметров во время лечения;

мониторинг определенных симптомов и параметров, характерных для проявления риска;

корректировка дозы или прекращение лечения при возникновении нежелательных явлений или изменении лабораторных параметров;

выполнение процедуры ускоренной элиминации лекарственного препарата после прерывания лечения;

рекомендации по контрацепции;

запрет одновременного применения других лекарственных препаратов;

воздействие на факторы риска, которые могут привести к нежелательной реакции при применении лекарственного препарата;

рекомендации о длительном последующем клиническом наблюдении для выявления на ранних стадиях отсроченных нежелательных реакций.

Размер упаковки

314. Планирование размера упаковки, позволяющего ограничить доступное количество дозированных единиц лекарственного препарата в одной упаковке, является одной из рутинных мер минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного препарата пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через меньшие промежутки времени, что повышает вероятность выполнения контроля его состояния и сокращает время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковки 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.

Категория отпуска лекарственного препарата

315. Категория отпуска лекарственного препарата, при которой вводится контроль условий его отпуска населению, может помочь снизить риски, связанные с использованием такого лекарственного препарата или его неправильным применением. Это достигается регулированием условий, при которых лекарственный препарат может быть назначен, или условий, при которых пациент может получить лекарственный препарат.

316. В регистрационное удостоверение необходимо включить подробную информацию о любых условиях, ограничениях дистрибьюции или использовании лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный препарат может стать доступным для пациентов (категорию отпуска лекарственного препарата). Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит лекарственный препарат отпуску по рецепту или отпуску без рецепта. Он также может ограничивать места распространения лекарственного препарата (например, ограниченный порядок отпуска). В отношении лекарственных препаратов, приобрести которые можно только по рецепту, необходимо ввести дополнительные условия, а именно определить лекарственные препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту.

Дополнительные меры минимизации рисков

317. Дополнительные меры минимизации рисков должны быть предложены, когда введение таких мер является необходимым для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного

препарата. Необходимость продолжения выполнения дополнительных мер должна периодически пересматриваться.

318. Дополнительные меры минимизации рисков после их согласования с уполномоченным органом государств-членов становятся условием для получения регистрационного удостоверения либо сохранения регистрационного статуса. В соответствующих случаях полная информация о дополнительных мерах минимизации рисков должна быть представлена в приложении N 6 к плану управления рисками.

Оценка эффективности мер минимизации рисков

319. На этапах обновления плана управления рисками план по минимизации рисков должен включать в себя информацию об оценке воздействия реализуемых дополнительных мер минимизации рисков на основные параметры, определяющие эффективность данных мероприятий. В случаях, когда это применимо, данная информация должна быть представлена по каждому государству-члену.

320. Если применимо, в данный раздел следует включать обсуждение результатов любой выполненной специальной оценки мер минимизации рисков. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии минимизации рисков либо определения, что реализация используемой стратегии сопряжена с чрезмерной нагрузкой для пациентов или системы здравоохранения, держателю регистрационного удостоверения следует рассмотреть альтернативные виды мер минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения должен оценить и прокомментировать в плане управления рисками необходимость введения дополнительных или иных мер минимизации рисков по каждой проблеме по безопасности или исходя из выполненной оценки меры по минимизации рисков (дополнительные) могут быть исключены из плана (например, когда меры по минимизации риска стали частью стандартной клинической практики). В определенных случаях в результате оценки стратегии может быть сделан вывод, что меры минимизации рисков не могут контролировать риски в требуемом объеме 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.

321. В случае если выполнение оценки эффективности мер минимизации рисков является требованием или условием со стороны уполномоченного органа, данные меры включаются в план по фармаконадзору.

322. Мониторинг эффективности мер минимизации рисков описан в части XII настоящих Правил.

План по минимизации рисков

323. В данном разделе в отношении каждой проблемы безопасности, включенной в спецификацию по безопасности, должна быть представлена следующая информация по мерам минимизации рисков:

а) рутинные меры минимизации рисков, включая подробную информацию о том, предполагается ли только включение в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению соответствующих рекомендаций и информации, либо планируются иные рутинные мероприятия по минимизации рисков;

б) дополнительные меры минимизации рисков (при необходимости), включая задачи по каждому дополнительному мероприятию, обоснование необходимости и способ оценки эффективности дополнительных мер минимизации рисков.

Резюме плана минимизации рисков

324. В данном разделе должна быть представлена таблица с перечислением рутинных и дополнительных мер минимизации рисков в соответствии с определяемыми спецификацией по безопасности проблемами безопасности (например, номер раздела общей характеристики лекарственного препарата, в котором предусмотрены рутинные меры минимизации риска, либо перечень образовательных материалов).

Часть VI "Резюме плана управления рисками"

325. Резюме плана управления рисками для каждого лекарственного препарата должно быть доступно общественности. Резюме должно включать в себя ключевые элементы плана управления рисками с особым выделением мер минимизации рисков. Уполномоченными органами должна быть обеспечена публикация резюме одобренных планов управления рисками на сайте уполномоченного органа в сети Интернет.

326. Резюме плана управления рисками должно своевременно обновляться по мере внесения в этот план важных изменений. Изменения, вносимые в план управления рисками, оцениваются как важные в случае, если они затрагивают:

а) новые важные идентифицированные или потенциальные риски либо важные изменения в перечне проблем по безопасности или исключения сведений из него;

б) включение или исключение дополнительных мер минимизации рисков либо рутинных мер минимизации рисков, предполагающих

выполнение особых клинических мероприятий для управления рисками;

в) существенные изменения плана по фармаконадзору (например, дополнение плана новыми исследованиями или завершение выполняемых исследований).

327. Поскольку резюме плана управления рисками предназначено для широкой аудитории, информация в данном разделе должна быть изложена доступным языком. Однако это не означает, что следует избегать специализированных терминов. Документ должен четко разъяснить его цель и то, как он соотносится с другой информацией, в частности с информацией о лекарственном препарате (то есть с общей характеристикой лекарственного препарата, инструкцией по медицинскому применению и маркировкой).

328. Резюме плана управления рисками должно соответствовать информации, представленной в модулях CVII, CVIII части II и частях III - V плана управления рисками, и должно содержать следующую информацию:

а) наименование лекарственного препарата и цели, для которых одобрено его применение;

б) краткая характеристика проблем безопасности и отсутствующей информации;

в) рутинные и дополнительные меры минимизации рисков;

г) дополнительные мероприятия по фармаконадзору.

Часть VII "Приложения к плану управления рисками"

329. Если план управления рисками применяется по отношению к двум и более лекарственным препаратам, предполагается, что приложения будут иметь отношение ко всем лекарственным препаратам. Следует особо подчеркнуть конкретные аспекты, неприменимые ко всем лекарственным препаратам в плане управления рисками (например, форма последующего сбора информации о нежелательной реакции в приложении N 4 к плану управления рисками может быть применима только к лекарственным препаратам, содержащим активное вещество, которое имеет причинно-следственную связь с реакцией). План управления рисками должен содержать приложения, приведенные ниже (если применимо).

Приложение N 1 "Электронный вид плана управления рисками"

330. Приложение N 1 к плану управления рисками представляет собой структурированный электронный файл плана управления рисками, который не требуется подавать в составе регистрационного досье лекарственного препарата. Приложение N 1 в виде электронного файла должно быть

представлено в формате, соответствующем Требованиям к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30 июня 2017 г. N 79. Данное приложение может быть незаполненным.

Приложение N 2 "Обобщенные данные по планируемым, выполняемым и завершенным исследованиям плана по фармаконадзору в табличной форме"

331. Данное приложение должно содержать в табличной форме следующую информацию по исследованиям, включенным в план по фармаконадзору (согласно текущей или предыдущей версии плана управления рисками, исследованиям категорий 1, 2 и 3):

а) планируемые и выполняемые исследования, включая цели, проблемы безопасности, а также запланированные сроки представления промежуточных и конечных результатов;

б) завершенные исследования, в том числе цели, проблемы безопасности, и дата представления результатов в уполномоченные органы (выполненное, запланированное представление или указание причины непредставления результатов).

Приложение N 3 "Протоколы предлагаемых, выполняемых и завершенных исследований плана по фармаконадзору"

332. В приложение N 3 к плану управления рисками не требуется включать протоколы исследований, которые не были назначены уполномоченным органом государства-члена и не были включены в план по фармаконадзору. Данное приложение может включать в себя электронную ссылку на другие модули досье электронного регистрационного досье в случае представления данных протоколов и плана управления рисками одновременно с электронным общим техническим документом. В случае представления плана управления рисками не в составе электронного регистрационного досье в данное приложение должны быть включены протоколы исследований, включенных в план по фармаконадзору.

Часть А приложения N 3 "Запрашиваемые протоколы исследований плана по фармаконадзору, представляемые для оценки уполномоченного органа при обновлении версии плана управления рисками"

333. В случае если запрашиваемые протоколы должны быть представлены для рассмотрения уполномоченным органом и держатель

регистрационного удостоверения планирует представить протокол исследования для оценки в уполномоченный орган в рамках процедуры представления плана управления рисками, часть А приложения N 3 должна включать в себя такой протокол. В качестве альтернативного варианта протокол исследования может быть рассмотрен в рамках отдельной процедуры и после его согласования должен быть включен в часть В данного приложения. Порядок представления протокола исследования должен быть согласован с уполномоченным органом.

Часть Б приложения N 3 "Запрашиваемые изменения ранее одобренных протоколов исследований плана по фармаконадзору, представляемые для оценки в уполномоченный орган при обновлении версии плана управления рисками"

334. В случае если уполномоченным органом были запрошены для рассмотрения исправления протокола исследования и держатель регистрационного удостоверения планирует представить изменения протокола исследования в рамках процедуры представления плана управления рисками, часть Б приложения N 3 должна включать в себя обновленный протокол. В качестве альтернативного варианта поправка к протоколу может быть представлена в рамках отдельной процедуры и после ее согласования должна быть включена в часть В данного приложения. Порядок представления протокола исследования должен быть согласован с уполномоченным органом.

335. После согласования уполномоченным органом протоколы исследований из частей А или Б следует перенести в часть В данного приложения с последующим обязательным обновлением плана управления рисками.

Часть В приложения N 3 "Одобренные протоколы выполняемых исследований плана по фармаконадзору и окончательные протоколы исследований, не представляемые для оценки уполномоченного органа"

336. В часть В приложения N 3 к плану управления рисками должны быть включены следующие протоколы:

а) полные протоколы, которые ранее были оценены уполномоченным органом и согласованы (то есть не было запрошено повторное представление протокола). К протоколу необходимо приложить документ с указанием наименования процедуры, в рамках которой протокол был утвержден, и даты заключения. Указание наименования процедуры может включать в себя электронную отсылку или ссылку на другие модули регистрационного досье лекарственного препарата в случае, если ранее протоколы были представлены в его составе;

б) окончательные протоколы других исследований категории 3: протоколы, которые не были запрошены для рассмотрения уполномоченным органом и представлены держателем регистрационного удостоверения только для информирования.

337. Протоколы завершенных исследований следует исключить из данного приложения после того, как окончательные отчеты по результатам исследования будут представлены в уполномоченный орган для оценки.

Приложение N 4 "Специальные формы последующего сбора информации о нежелательных реакциях"

338. Данное приложение должно включать в себя все формы последующего сбора информации о нежелательных реакциях, используемые держателем регистрационного удостоверения для сбора дополнительных данных по определенным проблемам по безопасности. Использование форм последующего сбора информации, включенных в данное приложение, должно быть подробно описано в плане по фармаконадзору в плане управления рисками как компонент рутинных мероприятий по фармаконадзору.

339. Формы последующего сбора информации, которые должны быть включены в данное приложение, могут также называться опросниками по дополнительным данным о нежелательных реакциях, формой сбора данных о нежелательных реакциях или формой последующего сбора данных о нежелательных реакциях.

Приложение N 5 "Протоколы предлагаемых и выполняемых исследований, включенных в часть IV плана управления рисками"

340. Данное приложение должно включать в себя отсылки или ссылки на другие части досье электронного регистрационного досье в случае включения протокола исследования эффективности в электронный общий технический документ либо протокол назначенного исследования эффективности, включенного в часть IV плана управления рисками.

Приложение N 6 "Подробная информация о предлагаемых дополнительных мерах минимизации рисков"

341. Если применимо, в данное приложение должны быть включены предлагаемые и согласованные (если применимо) проекты с основной информацией, составляющей дополнительные меры минимизации рисков.

Приложение N 7 "Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал)"

342. Если применимо, во избежание дублирования материалов, представленных в качестве ссылок, данное приложение должно включать в себя отсылки к электронному регистрационному досье или ссылки на другие документы, включенные в другие модули регистрационного досье.

Приложение N 8 "Обзор изменений, внесенных в план управления рисками"

343. В данном приложении должен быть представлен перечень всех существенных изменений в плане управления рисками в хронологическом порядке. Информация должна включать в себя краткое описание изменений, дату и номер версии плана управления рисками по всем следующим изменениям:

а) добавление, удаление или изменение классификационного отнесения проблем по безопасности;

б) добавление или удаление исследований из плана по фармаконадзору;

в) изменение мероприятий в плане по минимизации рисков в части мероприятий, предлагающих определенные клинические меры для управления рисками, или дополнительных мер минимизации рисков.

Приложение N 9 "Информация об отличиях планов управления рисками в государствах-членах от действующей версии плана управления рисками"

344. Данное приложение представляется при наличии отличий информации в плане управления рисками в государствах-членах от информации соответствующих разделов действующей версии плана управления рисками. Описание указанных отличий представляется в соответствии с требованиями к формату и структуре данных.

7. Взаимосвязь между планом управления рисками и периодическим обновляемым отчетом по безопасности

345. Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются план управления рисками и периодический обновляемый отчет по безопасности. Главной целью периодического обновляемого отчета по безопасности является ретроспективная интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью плана управления рисками являются проспективное пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование. Таким образом, данные документы являются взаимодополняющими.

346. В случае если периодический обновляемый отчет по безопасности и

план управления рисками представляются одновременно, план должен отражать заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Например, если в периодическом обновляемом отчете по безопасности сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесении к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный важный риск должен быть включен в число проблем по безопасности в обновленную версию плана управления рисками, представляемую одновременно с периодическим обновляемым отчетом по безопасности. 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 минимизации сопряженного риска.

347. Информация должна быть согласованной, но может отличаться по формату в следующих разделах в периодическом обновляемом отчете по безопасности и плане управления рисками:

а) модуль CIII "Клиническое исследование воздействия" части II плана управления рисками и подраздел 5.1 "Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях" периодического обновляемого отчета по безопасности;

б) модуль CV "Пострегистрационный этап" части II плана управления рисками и подраздел 5.2 "Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, по данным его применения на рынке" периодического обновляемого отчета по безопасности;

в) модуль CVII "Идентифицированные и потенциальные риски" части II плана управления рисками и подраздел 16.1 "Обобщающая информация о проблемах по безопасности" периодического обновляемого отчета по безопасности, модуль CVIII "Краткая характеристика проблем безопасности" части II плана управления рисками и подраздела 16.4 "Характеристика рисков" периодического обновляемого отчета по безопасности;

г) раздел "Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков" части V плана управления рисками и подраздел 16.5 "Эффективность мер минимизации риска" периодического обновляемого отчета по безопасности.

8. Системы качества и управление записями

348. Несмотря на то, что в процесс написания плана управления рисками может быть вовлечено много экспертов, вся ответственность за его качество, точность и научную целостность возлагается на держателя регистрационного удостоверения. Он же несет ответственность за обновление плана управления рисками, когда становится доступной новая информация, и должен применять принципы обеспечения качества, изложенные в разделе II

настоящих Правил. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления плана управления рисками в уполномоченный орган с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию плана управления рисками. Данные записи, план управления рисками и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках указанного плана, могут подвергнуться аудиту и инспектированию инспекторами по фармаконадзору.

9. Требования к представлению плана управления рисками

Требования к представлению плана управления рисками для держателей регистрационного удостоверения при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата и приведение в соответствие с требованиями Союза

349. При подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата и приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза план управления рисками с описанием системы управления рисками и резюме плана представляется для всех лекарственных препаратов, за исключением случаев, указанных в пункте 350 настоящих Правил.

Форма и язык представления плана управления рисками в составе регистрационного досье лекарственного препарата должны соответствовать требованиям Правил регистрации и экспертизы.

350. При подаче заявления на приведение регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза не требуется представление плана управления рисками с описанием системы управления рисками и резюме плана для:

а) лекарственного препарата, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного лекарственного препарата в государстве-члене, которое осуществляет оценку заявления на приведение в соответствие с требованиями Союза и у которого отсутствует план управления рисками на момент приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза;

б) лекарственного растительного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье;

в) гомеопатического лекарственного препарата, который соответствует критериям представления упрощенного досье.

351. Исключения, указанные в пункте 350 настоящих Правил, не применяются и план управления рисками для указанных групп лекарственных препаратов должен быть представлен в следующих случаях:

а) внесение нового показания к применению в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению;

б) возникновение проблемы безопасности, оказывающей влияние на соотношение "польза - риск";

в) если обеспечение применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации рисков.

352. На пострегистрационном этапе представление обновления плана управления рисками или нового плана управления рисками может потребоваться в любое время в течение жизненного цикла лекарственного препарата в следующих случаях:

а) по запросу уполномоченного органа при возникновении проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение "польза - риск";

б) при внесении изменений в регистрационное досье, которые сопровождаются изменением перечня проблем по безопасности, либо появлением новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору, либо необходимостью внесения изменений в мероприятия по минимизации рисков. Представление обновления плана управления рисками может потребоваться в случаях внесения изменений в показания к применению, введения новой дозированной формы, нового способа введения, внесения изменений в процесс производства биотехнологических лекарственных средств.

Требования в особых ситуациях

353. При подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье необходимо представлять все части плана управления рисками. Во всех иных случаях подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата требования к содержанию плана управления рисками определяются исходя из принципа пропорциональности идентифицированного и потенциального риска лекарственного препарата, а также необходимости получения данных о безопасности на пострегистрационном этапе, в связи с чем некоторые части или модули могут быть опущены при условии, что уполномоченный орган государства-члена не предъявляет иных требований. Минимальные требования к представлению информации по частям плана управления рисками приведены в таблице 2.

Таблица 2

Перечень частей плана управления рисками при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата для разных видов лекарственных препаратов

Вид лекарственного препарата	План управления рисками											
	Часть I	Часть II								Часть III	Часть IV	Ч
		Модуль CI	Модуль CII	Модуль CIII	Модуль CIV	Модуль CV	Модуль CVI	Модуль CVII	Модуль CVIII			
Подача полного содержания модулей 1 - 5 регистрационного досье	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Воспроизведенный лекарственный препарат	+							‡	+	+	*	
Гибридный лекарственный препарат	+	†		†				†	+	+	+	
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией - с новым действующим веществом в составе	+	§	§	§	§	§	§	+	+	+	+	
Лекарственный препарат с фиксированной комбинацией - новое действующее вещество в составе	+		†	†				‡	+	+	*	

отсутствует												
Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением	+							+	+	+	+	
Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Примечания.

1. Символ "+" означает, что информация по данному разделу представляется в полном объеме требований.

2. Символ "‡" означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если референтный лекарственный препарат не имеет одобренного плана управления рисками и резюме плана управления рисками не опубликовано на сайте уполномоченного органа в сети Интернет.

3. Символ "*" означает, что информация по данному разделу представляется в случае, если пострегистрационные исследования по оценке эффективности назначены референтному лекарственному препарату.

4. Символ "#" означает, что в данном разделе может быть приведено указание о соответствии информации о безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению.

5. Символ "†" означает, что требования к информации по данному разделу основываются на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных о безопасности, а также возможных отличий с референтным препаратом.

6. Символ "§" означает, что информация в данном разделе должна быть представлена более подробным описанием и оценкой в отношении нового действующего вещества на новое действующее вещество.

Подача заявления на регистрацию воспроизведенного лекарственного препарата

354. При подаче заявления на регистрацию воспроизведенного лекарственного препарата информация в плане управления рисками должна соответствовать следующим требованиям:

а) в части I плана управления рисками требования к информации соответствуют требованиям, предъявляемым при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье;

б) в части II плана управления рисками информация должна быть представлена с учетом следующих возможных условий:

референтный лекарственный препарат имеет план управления рисками. В этом случае модули CI - CVII плана управления рисками могут не представляться. Модуль CVIII должен включать в себя обобщенную информацию о проблемах по безопасности, которая формируется в

соответствии с обобщенной информацией о проблемах по безопасности референтного препарата. В случае если, по мнению держателя регистрационного удостоверения, имеются достаточные доказательства для исключения из перечня или изменения перечня проблем по безопасности, содержащемся в плане управления рисками референтного препарата, в модуль CVII должно быть включено подробное обоснование имеющихся оснований для внесения подобных изменений. Аналогичным образом в случае, если держатель регистрационного удостоверения определил новую проблему по безопасности, относящуюся к воспроизведенному лекарственному препарату (например, риски, связанные с новым вспомогательным веществом, или новую проблему безопасности, возникающую в связи с любыми полученными клиническими данными), в модуле CVII должны быть приведены детальная информация и обоснование данного отличия с подробным описанием новой проблемы безопасности;

референтный лекарственный препарат не имеет плана управления рисками, но актуализированный перечень проблем по безопасности действующего вещества (действующих веществ) лекарственного препарата опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет. В этом случае при формировании спецификации по безопасности выполняются требования, аналогичные требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам, имеющим план управления рисками вышеуказанного пункта. В случае если на сайте уполномоченного органа в сети Интернет по данному действующему веществу (действующим веществам) опубликовано более одного перечня проблем по безопасности, держатель регистрационного удостоверения должен обосновать сделанный выбор в модуле CVIII;

референтный лекарственный препарат не имеет плана управления рисками, и перечень проблем по безопасности действующего вещества (действующих веществ) лекарственного препарата не опубликован на сайте уполномоченного органа в сети Интернет. В этом случае в спецификации по безопасности представляется полная информация по модулям CVII и CVIII. В модуле CVII должна быть представлена критическая оценка имеющейся информации о рисках, связанных с применением лекарственного препарата (например, данные доклинического и клинического изучения, научной медицинской литературы, информация разработчика референтного лекарственного препарата), и предложен перечень важных идентифицированных и потенциальных рисков, а также отсутствующей информации;

в) в части III плана управления рисками информация должна включать в себя описание деятельности по фармаконадзору в соответствии с требованиями, установленными пунктами 287 - 305 настоящих Правил.

Держателю регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата необходимо принимать участие в планируемых

или выполняемых исследованиях, проводимых держателем регистрационного удостоверения референтного препарата, в случаях, когда представляется важным обеспечить сбор имеющихся или проспективно собираемых данных в рамках одного исследования. Например, для получения данных об определенных аспектах безопасности нового лекарственного препарата, необходимых для дальнейшей характеристики профиля безопасности действующего вещества, может потребоваться включение пациентов в отдельные исследования с одинаковыми или сходными целями (например, регистры беременных, регистры пациентов с определенными заболеваниями, все пострегистрационные исследования безопасности, направленные на оценку результатов длительного применения), что создает необоснованную нагрузку на пациентов, врачей и исследователей и должно быть оптимизировано путем проведения совместных исследований.

Уполномоченный орган в случаях, когда это применимо, может также рассмотреть вопрос о назначении исследований, которые должны проводиться в отношении воспроизведенного лекарственного препарата;

г) часть IV плана управления рисками может не заполнятся в случае, если для воспроизведенного лекарственного препарата не назначало пострегистрационное исследование эффективности;

д) в части V плана управления рисками в случае, если в отношении референтного лекарственного препарата не выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков, достаточным является утверждение о том, что информация о безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата соответствует информации о безопасности в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению референтного лекарственного препарата. В случае определения новых (иных) рисков, связанных с применением воспроизведенного лекарственного препарата, должны быть предложены мероприятия по минимизации рисков для соответствующих проблем безопасности согласно требованиям, установленным для данного раздела (раздела V) при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье.

В случае если по отношению к референтному лекарственному препарату выполняются дополнительные мероприятия по минимизации рисков, для воспроизведенного лекарственного препарата требуется представление полной информации по разделу согласно требованиям, установленным пунктами 307 - 324 настоящих Правил;

е) в части VI плана управления рисками информация должна соответствовать требованиям, установленным при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5

регистрационного досье, и представляться в объеме данных, определяемом вышеуказанными требованиями к разделам плана управления рисками для воспроизведенного лекарственного препарата согласно пунктам 325 - 328 Правил;

ж) в части VII плана управления рисками информация должна соответствовать требованиям, установленным при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье. В части приложений N 4 и 5 к плану управления рисками держателю регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата следует использовать материалы, содержание которых приведено в соответствие с аналогичными материалами референтного лекарственного препарата.

Подача заявления на регистрацию гибридного лекарственного препарата

355. Требования к информации в плане управления рисками гибридного лекарственного препарата соответствуют требованиям, установленным для воспроизведенного лекарственного препарата в пункте 354 настоящих Правил.

В модуле CVII части II плана управления рисками держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена детальная оценка имеющихся у гибридного лекарственного препарата отличий от референтного препарата (например, действующего вещества, показаний к применению, дозировки, фармацевтической формы или пути введения) с обоснованием возможности использования перечня проблем по безопасности референтного лекарственного препарата или необходимости внесения изменений (включение дополнительных или исключение проблем по безопасности из действующего перечня) вследствие данных отличий. Данные клинических исследований, являющиеся основанием подачи заявления на регистрацию, должны быть включены в модули CI и CIII части II плана управления рисками. Иные части плана управления рисками также должны быть приведены в соответствие с данной информацией (например, части V и VI плана управления рисками).

Подача заявления на регистрацию лекарственного препарата с фиксированной комбинацией

356. Требования к информации в плане управления рисками при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с фиксированной комбинацией определяются исходя из следующих условий:

для лекарственного препарата с фиксированной комбинацией, содержащей новое действующее вещество, информация должна

соответствовать требованиям, установленным для подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье согласно пункту 353 настоящих Правил. Информация в модулях CI - CVI части II плана управления рисками должна быть представлена с акцентом на новое действующее вещество;

для лекарственного препарата с фиксированной комбинацией, не содержащей нового действующего вещества, информация должна соответствовать требованиям, установленным для воспроизведенного лекарственного препарата. В отношении требований части II плана управления рисками под референтным препаратом следует понимать любой или все зарегистрированные лекарственные препараты, содержащие аналогичные действующие вещества, включенные в данную фиксированную комбинацию.

Новая информация, полученная при изучении фиксированной комбинации, должна быть представлена в модулях CII и CIII части II плана управления рисками.

Подача заявления на регистрацию лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением

357. При подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением информация в плане управления рисками должна соответствовать следующим требованиям:

а) в части I плана управления рисками требования к информации соответствуют требованиям, предъявляемым при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье;

б) в части II плана управления рисками информация представляется в модулях CVII и CVIII. Держатель регистрационного удостоверения должен представить обоснование предлагаемого перечня проблем по безопасности либо обоснование отсутствия проблем по безопасности исходя из имеющихся данных, опубликованных в научной медицинской литературе;

в) в частях III и IV плана управления рисками требования к информации соответствуют требованиям, предъявляемым при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата с полным содержанием модулей 1 - 5 регистрационного досье.

Подача заявления на регистрацию биологического лекарственного препарата

358. При подаче заявления на регистрацию биологического лекарственного препарата план управления рисками должен быть разработан

с учетом следующих требований:

а) отражение оценки специфического риска иммуногенности с возможными клиническими последствиями и риска передачи инфекционных агентов;

б) обеспечение выполнения в плане по фармаконадзору рутинных и дополнительных мероприятий, направленных на возможность прослеживаемости наименования и серии биологического лекарственного препарата при применении и выявлении нежелательных реакций, оценку базовой частоты нежелательных реакций особого интереса и непрерывного мониторинга частоты подозреваемых нежелательных реакций особого интереса на этапе пострегистрационного применения в целях выявления превышения ожидаемой частоты, а также мероприятий по изучению специфических рисков на пострегистрационном этапе (например, иммуногенности);

в) обеспечение включения в меры минимизации рисков мероприятий, направленных на возможность прослеживаемости наименования и серии биологического лекарственного препарата при применении и выявлении нежелательных реакций.

Подача заявления на регистрацию гомеопатического лекарственного препарата и лекарственного растительного препарата, которые не соответствуют критериям представления упрощенного регистрационного досье

359. При подаче заявления на регистрацию гомеопатического лекарственного препарата и лекарственного растительного препарата, которые не соответствуют критериям представления упрощенного регистрационного досье, требования к информации определяются исходя из типа заявления на регистрацию.

Требования к первому представлению плана управления рисками после прохождения регистрации лекарственного препарата

Представление новых планов управления рисками по запросу уполномоченного органа государств-членов в связи с выявленной проблемой по безопасности

360. Требования к информации в плане управления рисками, представляемом по запросу уполномоченного органа в связи с выявленной проблемой по безопасности, соответствуют требованиям, установленным для воспроизведенных лекарственных препаратов при отсутствии плана управления рисками у референтного лекарственного препарата.

361. Уполномоченным органом государства-члена может быть определено требование для держателя регистрационного удостоверения по представлению в разделе CVII спецификации по безопасности данных в отношении выявленной проблемы по безопасности либо представлению полной информации о проблемах по безопасности лекарственного препарата. Данное решение принимается уполномоченным органом с определением наиболее оптимального варианта в сложившихся обстоятельствах.

Добровольное представление новых планов управления рисками после прохождения регистрации лекарственного препарата

362. При добровольном представлении держателем регистрационного удостоверения плана управления рисками после прохождения регистрации лекарственного препарата требования к информации в плане управления рисками определяются согласно типу регистрации лекарственного препарата при первичной подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата (например, регистрация лекарственного препарата с представлением полного содержания модулей 1 - 5 регистрационного досье, регистрация воспроизведенного лекарственного препарата и т.д.) и в соответствии с требованиями, установленными пунктом 353 настоящих Правил.

Представление плана управления рисками в уполномоченный орган государств-членов

363. При подаче заявления на регистрацию план управления рисками должен быть представлен как часть регистрационного досье лекарственного препарата. При представлении плана управления рисками в составе электронного регистрационного досье в документ формируется в виде файлов PDF либо ином электронном формате, определяемом требованиями уполномоченного органа к электронному формату документов регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с выполняемой процедурой регистрации. План управления рисками представляется в уполномоченный орган государства-члена на языке, установленном требованиями Правил регистрации и экспертизы.

10. Обновления плана управления рисками

364. Если план управления рисками был ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрации лекарственного препарата для действующего вещества, любые последующие представления должны подаваться в виде обновления, за исключением случаев, когда оговаривались иные требования. Каждое представление плана управления рисками должно иметь номер версии и быть датировано. Это относится к представлению плана управления рисками полностью или только к его части или модулю.

365. Обновление плана управления рисками представляется при внесении изменений в перечень проблем по безопасности, при введении новых или существенном изменении включенных в план дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации риска. Существенные изменения одобренного дополнительного мероприятия по фармаконадзору могут быть связаны, например, с изменением целей исследования, целевой популяции или согласованных дат представления результатов исследования. Существенное изменение дополнительных мер минимизации риска может быть связано, например, с дополнением образовательных материалов новой проблемой по безопасности, что также отражается в других соответствующих разделах плана управления рисками. Существенные изменения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации рисков включают в том числе исключение данных видов дополнительных мероприятий из плана управления рисками.

366. Обновление плана управления рисками может потребоваться в случаях, когда по результатам оценки полученных данных определяется необходимость дополнения выполняемой рутинной деятельности по фармаконадзору иными видами рутинных мероприятий, помимо деятельности в отношении нежелательных реакций и управления сигналами.

В части изменения рутинной деятельности по минимизации рисков обновление плана управления рисками может потребоваться при дополнении рекомендаций определенными специальными клиническими мероприятиями в целях управления риском (например, обновление плана управления рисками может также быть обоснованно при значительных изменениях плана ежегодного расширенного мониторинга безопасности (рутинной деятельности по фармаконадзору) либо при включении дополнительного компонента рутинного мониторинга (например, регулярного мониторинга функции почек) в качестве рекомендации в подраздел 4.4 раздела 4 общей характеристики лекарственного препарата. Необходимость обновления плана оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков также должна учитываться при обновлениях плана управления рисками.

367. Обновление плана управления рисками может потребоваться после завершения оценки экстренной проблемы по безопасности и подтверждения новой проблемы по безопасности как важного идентифицированного или потенциального риска с необходимостью внесения изменений в перечень проблем по безопасности.

368. Если требованиями не определено иное, документ с отображением в табличном виде ("было - стало") изменений, внесенных в последнее обновление плана управления рисками (если применимо), а также изменений по сравнению с текущей одобренной версией плана управления рисками должен быть включен в каждое представляемое обновление плана

управления рисками.

369. Лекарственный препарат может иметь только одну текущую одобренную версию плана управления рисками. При наличии отличий информации в плане управления рисками (например, в части эпидемиологии, этапа реализации дополнительных мер минимизации риска, оценки эффективности мер минимизации риска) в государствах-членах описание данных отличий может быть представлено в приложении N 9 к плану управления рисками в соответствии с требованиями к формату и структуре представляемых в плане управления рисками данных. Если в ходе процедуры представлено несколько обновлений плана управления рисками, последняя представленная версия будет рассматриваться как текущий одобренный план управления рисками для последующих обновлений и для целей отслеживания изменений.

370. Если обновление плана управления рисками представляется в рамках выполнения процедуры, план управления рисками считается утвержденным по окончании выполнения процедуры, если все внесенные изменения оцениваются как приемлемые.

371. На пострегистрационном этапе порядок представления нового или обновленного плана управления рисками осуществляется в случаях и в соответствии с порядком внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, установленным приложениями N 19 и 20 к Правилам регистрации и экспертизы, за исключением случаев представления нового или обновленного плана управления рисками в рамках исполнения иных обязательств, наложенных уполномоченным органом.

11. Управление планом управления рисками при выполнении параллельных процедур

372. Если в отношении лекарственного препарата одновременно выполняются две и более процедуры, требующие представления плана управления рисками, следует представить единый комбинированный план управления рисками с соответствующим разделением данных в модуле CIII части II указанного плана. Оптимальный вариант для представления обновления плана управления рисками в случае выполнения нескольких регуляторных процедур, потенциально влияющих на содержание плана управления рисками, должен обсуждаться с уполномоченным органом перед представлением документа.

12. Обновление плана управления рисками при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности

373. В случае если при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности появляется необходимость внесения изменений в план

управления рисками в результате выявления новых проблем по безопасности либо иных данных, представленных в периодическом обновляемом отчете по безопасности, необходимо одновременно с представлением периодического обновляемого отчета по безопасности представить в уполномоченный орган государства-члена обновление плана управления рисками. В этом случае не требуется представление обновления плана управления рисками по отдельной процедуре. В случае если время представления обоих документов совпадает, но изменения не связаны друг с другом, представление плана управления рисками должно рассматриваться как независимое внесение изменений и представление в уполномоченный орган обновленной версии документа.

13. Оценка плана управления рисками уполномоченными органами

374. В отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государств-членов, уполномоченные органы несут ответственность за оценку плана управления рисками и организуют экспертные работы по оценке плана управления рисками на единообразной основе.

375. Уполномоченный орган может обязать держателя регистрационного удостоверения контролировать систему управления рисками для каждого лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков, влияющих на соотношение "польза - риск", а также представить подробное описание системы управления рисками, которую держатель регистрационного удостоверения планирует реализовывать для соответствующего лекарственного препарата.

376. В отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных по децентрализованной процедуре или процедуре признания, в план по минимизации рисков включаются меры минимизации рисков, рекомендованные уполномоченным органом референтного государства и впоследствии согласованные уполномоченным органом государства признания. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков, а также иные условия или ограничения, направленные на обеспечение применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском, являются условиями получения регистрационного удостоверения.

377. В случае если происходят изменения в отношении плана минимизации рисков референтного лекарственного препарата либо принимается решение о внесении изменений в меры минимизации риска для данного действующего вещества (веществ), уполномоченный орган государства-члена должен обеспечить своевременное внесение держателем регистрационного удостоверения на лекарственные препараты, содержащие аналогичное действующее вещество (вещества), изменений в меры минимизации рисков.

14. Прозрачность оценки планов управления рисками

378. Уполномоченные органы обеспечивают взаимную доступность отчетов о результатах оценки представляемых планов управления рисками и резюме планов управления рисками через интегрированную информационную систему Союза.

379. Уполномоченный орган должен обеспечить общественный доступ к резюме одобренных планов управления рисками на своем сайте в сети Интернет. Для этих целей держатель регистрационного удостоверения представляет в уполномоченный орган резюме плана управления рисками дополнительно в форме отдельного документа в электронном виде.

VII. Организация работы с информацией о нежелательных реакциях

380. Данный раздел определяет основные принципы процедур сбора и управления данными и представления индивидуальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах.

381. В данном разделе не определяются требования к представлению индивидуальных сообщений о явлениях или аспектах применения лекарственных препаратов, которые не приводят к развитию нежелательных реакций (например, о случаях передозировки, неправильном применении или ошибке применения, не сопровождающихся развитием неблагоприятных клинических симптомов). Данная информация должна собираться, анализироваться и представляться в периодическом обновляемом отчете по безопасности в целях интерпретации имеющихся данных о безопасности или оценки соотношения "польза - риск".

1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях

382. Уполномоченным органам и держателям регистрационных удостоверений следует проводить сбор и упорядочение сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, полученных из различных источников без предварительного запроса и поступивших по запросу.

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

384. Система фармаконадзора должна быть разработана таким образом, чтобы она обеспечивала надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежелательных реакциях (в отношении подлинности, разборчивости, точности, последовательности), максимальную полноту данных для их

клинической оценки и возможность выполнения проверки.

385. Работа с данными, содержащимися в сообщениях о нежелательных реакциях, должна быть организована с учетом законодательства государства-члена в области защиты персональных данных.

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

387. Сообщения с информацией о безопасности лекарственного препарата, собираемые на этапе пострегистрационного применения, можно разделить на два типа: сообщения, полученные не по запросу, и сообщения, полученные по запросу.

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные не по запросу

Спонтанные сообщения

388. Спонтанное сообщение специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляет в адрес уполномоченного органа, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, в региональный центр по фармаконадзору, токсикологический центр) без предварительного запроса. В спонтанном сообщении описывается одна или несколько подозреваемых нежелательных реакций у пациента, которому назначался лекарственный препарат.

389. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных видов организованного сбора данных. К спонтанным сообщениям в том числе относятся следующие сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях:

а) сообщения, представленные в ответ на меры стимулирования в виде прямого информирования специалистов системы здравоохранения, публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений, информирования пациентскими организациями своих участников или судебных исков в отношении класса лекарственных средств;

б) сообщения, направленные потребителями без предварительного запроса, вне зависимости от последующего медицинского подтверждения;

в) сообщения, которые не связаны с любым из методов организованного сбора данных и которые получены посредством системы представления информации о лекарственном препарате, либо являются результатом

распространения информации о лекарственном препарате или образовательных материалов;

г) сообщения, выявленные в сети Интернет или цифровых средствах информации;

д) индивидуальные сообщения, полученные от нескольких репортеров, при этом как минимум одно сообщение получено без предварительного запроса;

е) сообщения, полученные при проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования, в отношении которых протоколом исследования не было определено выполнение систематического сбора данных;

ж) сообщения, полученные в результате применения незарегистрированных лекарственных препаратов, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или в рамках персонализированных программ применения незарегистрированных лекарственных препаратов, в случае если данными программами не определялся систематизированный сбор данных о нежелательных реакциях.

390. 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 специалиста системы здравоохранения, пациента или потребителя, данные по всем первоисточникам должны быть включены в раздел "Первоисточник" формы сообщения о нежелательной реакции.

391. Сообщение о нежелательной реакции, представленное потребителем, считается имеющим медицинское подтверждение в случае последующего подтверждения развития у пациента данной нежелательной реакции со стороны специалиста системы здравоохранения. Медицинское подтверждение сообщения о нежелательной реакции, представленного потребителем, включает в себя наличие в сообщении данных из медицинской документации пациента (например, данные лабораторных или иных исследований), которые подтверждают развитие у пациента нежелательной реакции, и наличие идентифицируемого медицинского работника, который предполагает наличие взаимосвязи между приемом пациентом лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции. В случае если сообщение о нежелательной реакции было направлено потребителем, который является лицом с медицинским образованием, данное сообщение также оценивается как имеющее медицинское подтверждение.

392. 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 специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание на отсутствие такой взаимосвязи.

Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в научной медицинской литературе

393. 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.

394. Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять систематический, не реже 1 раза в неделю, обзор научной медицинской литературы, в широко используемых справочных базах данных (в том числе библиографической базе статей по медицинским наукам (Medline) или биомедицинской и фармакологической библиографической базе данных опубликованной литературы, предназначенной для поддержки менеджеров по информации и фармаконадзора в соответствии с нормативными требованиями к зарегистрированному лекарственному препарату (Embase)). Держателю регистрационного удостоверения следует удостовериться, что обзор научной медицинской литературы включает в себя просмотр баз данных, которые содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату. Помимо этого, следует предусмотреть, чтобы все представительства держателя регистрационного удостоверения были осведомлены о публикациях в местных медицинских изданиях и соответствующим образом информировали о них отдел безопасности держателя регистрационного удостоверения.

395. Держателям регистрационных удостоверений следует просматривать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, публикуемых в научной медицинской литературе, в том числе в материалах конференций или проектах монографий, чтобы выявлять и регистрировать такие сообщения, как спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

396. Если в публикации упоминаются 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.

397. Сообщения, оцененные как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям настоящих Правил. 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 требуемой 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. Первый автор публикации считается первоисточником сообщения о нежелательной реакции, данные относительно соавторов публикации не требуется документировать в части первоисточников информации.

Сообщения о нежелательных реакциях из других источников

398. 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 это сообщение в соответствии с подходами, рекомендованными для спонтанных сообщений. Следует проработать данный случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. Время представления данного типа сообщений такое же, как и для всех спонтанных сообщений.

Информация о подозреваемых нежелательных реакциях, полученных из сети Интернет и цифровых средств информации

399. Держателям регистрационных удостоверений следует регулярно просматривать сеть Интернет и цифровые средства информации (например, веб-сайты, веб-страницы, 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 держателем регистрационного удостоверения, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их (при этом пожертвование (финансовое или иное) в адрес телекоммуникационной

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 информационное наполнение 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 следует использовать собственные сайты для оптимизации сбора информации о подозреваемых нежелательных реакциях.

400. Информацию о случаях подозреваемых нежелательных реакций, описанных в сети Интернет или цифровых средствах информации, полученную без запроса, следует обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним требований в отношении времени репортирования, как для всех спонтанных сообщений.

401. В отношении случаев нежелательных реакций, описанных в 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 информация о стране первоисточника, то в качестве такой страны следует считать страну, где была получена информация или где выполняется мониторинг.

402. Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых держатель регистрационного удостоверения не является, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного репортирования.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу

403. Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу, поступают из систем организованного сбора данных, которые включают в себя клинические исследования, неинтервенционные исследования, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы применения незарегистрированных лекарственных препаратов, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания

(применение лекарственного препарата при неизлечимых или неподдающихся лечению заболеваниях и др.), и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников или сбор данных об эффективности лекарственного препарата или приверженности пациентов.

404. Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные из какой-либо из этих систем сбора данных, не следует считать спонтанными сообщениями, за исключением следующих случаев:

а) сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях получены при проведении неинтервенционного пострегистрационного исследования, для которых протоколом исследования не было определено выполнение систематического сбора данных;

б) сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях получены в результате применения незарегистрированных лекарственных препаратов, назначенных в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или в рамках персонализированных программ использования незарегистрированных лекарственных препаратов в случае, если данными программами не определялся систематизированный сбор данных о нежелательных реакциях.

405. В рамках процедуры репортирования сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований, и выполнять валидацию и оценку причинно-следственной связи в целях установления их соответствия условиям срочного репортирования.

406. Требования к организации работы с сообщениями о нежелательных реакциях, полученными по запросу, установлены пунктом 466 настоящих Правил.

2. Валидация сообщений

407. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, которые имеют положительные результаты валидации. В целях выполнения этого требования все сообщения о нежелательных реакциях до их представления в уполномоченные органы государств-членов должны быть подвергнуты валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая информация включает в себя:

а) сведения об одном или более идентифицируемом репортере (первоисточнике), который может быть идентифицирован по таким параметрам, как квалификация (например, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, а также пациент, потребитель или другое лицо, не имеющее медицинского образования), имя, инициалы или место нахождения

(адрес) (например, наименование организации репортера, улицы, города, области, почтовый код, страна, электронная почта, номер телефона). При работе с личными данными репортеров должны выполняться соответствующие нормы законодательства государств-членов в области защиты персональных данных.

Репортер считается идентифицируемым, если организация, которая направила сообщение о нежелательной реакции, располагает достоверными данными для подтверждения существования данного лица, репортирующего о развитии нежелательной реакции на основании доступной информации. Следует обеспечить идентификацию всех сторон, которые представляют информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу. Необходимо использовать имеющиеся возможности для получения контактных данных репортера в целях обеспечения возможности последующего сбора информации о нежелательной реакции. Если репортер не желает представлять контактные данные, сообщение о нежелательной реакции следует считать валидным при условии, что организация, проинформированная о случае нежелательной реакции, способна подтвердить его напрямую с репортером.

Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции не будет считаться валидным для представления в уполномоченный орган, если не содержит данных для идентификации сведений о квалификации, стране нахождения или других данных как минимум одного репортера. При отсутствии данных о квалификации репортера сообщение по умолчанию считается представленным от потребителя. Для последующего контроля дублирующих сообщений в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции требуется указывать всех репортеров (не только первоисточник) (если это применимо). Информация о нежелательной реакции, полученная от третьей стороны, не имеющей непосредственного контакта с пациентом, не считается валидным сообщением о нежелательной реакции, если не будет подтверждена непосредственно пациентом, лечащим врачом пациента или репортером, имеющим непосредственный контакт с пациентом;

б) сведения об идентифицируемом пациенте. Для идентификации пациента допускается указание как минимум одной из следующих характеристик: инициалы пациента, номер медицинской карты (амбулаторной, карты стационарного больного, карты с результатами обследования), дата рождения, возраст или возрастная группа, период гестации и пол. Однако пациент считается идентифицируемым, если на основании имеющихся данных представляется возможным подтвердить существование данного пациента. Поэтому информация об идентификации пациента должна быть наиболее полной с учетом законодательства государства-члена в области защиты персональных данных. Сообщение может считаться валидным для последующего представления в уполномоченный орган при наличии как минимум одной из указанных

характеристик пациента. Сообщение с указанием нескольких пациентов не считается валидным, если отсутствует информация как минимум об одной из указанных индивидуальных характеристик пациента для формирования валидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции;

в) сведения об одном или более подозреваемом лекарственном препарате или действующем веществе. Взаимодействующие лекарственные препараты относятся к подозреваемым лекарственным препаратам;

г) сведения об одной или более подозреваемой нежелательной реакции. 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 или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, поскольку это означает отсутствие подозреваемой нежелательной реакции. Сообщение также определяется как невалидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается, что пациент перенес нежелательную реакцию, но не указан вид нежелательной реакции или не представлено описание перенесенной нежелательной реакции. Аналогично индивидуальное сообщение о нежелательной реакции определяется как невалидное, если содержит информацию только об исходе и при последующем сборе данных не представляется возможным получить клиническое обоснование нежелательной реакции в качестве причины развившегося исхода или первоисточником не указано наличие как минимум возможной взаимосвязи с приемом лекарственного препарата. Например, при получении информации о внезапной смерти пациента, находящегося на лечении в условиях стационара, необходимо дополнение сообщения медицинской оценкой с обоснованием определения данного состояния как исхода нежелательной реакции либо отнесения к числу нежелательных явлений. При оценке случаев внезапной смерти пациента, получающего терапию с назначением лекарственных препаратов, следует исходить из предположения наличия взаимосвязи данного исхода с лечением. При отнесении к числу валидных данные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях подлежат незамедлительному репортированию.

408. При сборе сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях через сеть Интернет или цифровые средства информации под понятием "идентифицируемый" понимается возможность проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

409. Отсутствие какой-либо информации из указанной в пункте 407 настоящих Правил означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченные органы и держатели регистрационных удостоверений

должны проявлять особую тщательность в работе по сбору недостающей информации в сообщениях, действия по последующему сбору данных в сообщениях о нежелательных реакциях подлежат документированию. Тем не менее сообщения о нежелательных реакциях, минимальная информация в которых является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора в целях их использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

При получении недостающих в сообщениях о нежелательной реакции минимальных данных (включая пересмотр взаимосвязи нежелательной реакции с приемом лекарственного препарата) индивидуальное сообщение о нежелательной реакции оценивается как валидное и подлежит репортированию в соответствии с требованиями настоящих Правил.

410. Если одной стороне (уполномоченному органу 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 и включить в процедуру репортирования индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции должно включать в себя всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

411. Если имеется разногласие 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 индивидуальном сообщении о нежелательной реакции следует представить мнения исследователя и держателя регистрационного удостоверения или спонсора исследования.

412. Валидное сообщение о нежелательной реакции, представленное потребителем, не следует переводить в категорию не связанного с приемом лекарственного препарата нежелательного явления в случае, если медицинским работником, указанным потребителем для получения последующей информации, не подтверждается наличие взаимосвязи. В индивидуальном сообщении о нежелательной реакции следует отразить мнения потребителя и медицинского работника в отношении наличия взаимосвязи в части оценки взаимосвязи различными первоисточниками.

413. Если имеется разногласие между репортером и держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом в оценке отнесения нежелательной реакции к серьезной, не следует переводить оценку

нежелательной реакции в более низкую по степени серьезности.

3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях

414. Если в первоначальном сообщении информация о подозреваемых нежелательных реакциях содержится неполная, следует проводить последующую работу, чтобы получить дополнительную подробную информацию, помимо минимальной требуемой, являющуюся важной для научной оценки случаев развития нежелательных реакций. Выполнение данной работы является важным для мониторируемых явлений особого интереса, случаев воздействия лекарственного препарата в период беременности, случаев смерти пациентов, случаев, предполагающих выявление нового риска или новых аспектов характеристики известного риска. Действия по последующему сбору данных в сообщениях о нежелательных реакциях и полученные данные подлежат документированию.

415. При отсутствии в сообщении о нежелательной реакции информации о возрасте пациента следует предпринять меры по получению этой информации или данных о возрастной группе в связи с особой важностью этой информации для оценки безопасности в особых возрастных группах, включая педиатрических и пожилых пациентов.

416. Применяемые методы последующего сбора данных о нежелательной реакции 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. Использование целевых опросников для сбора дополнительной важной информации о нежелательной реакции позволяет первоисточнику избежать необходимости дублировать ранее представленные данные, облегчает заполнение и способствует оптимизации собираемых важных для оценки данных. Следует разработать целевые опросники в форме, способствующей максимальному облегчению заполнения (например, с использованием предзаполненных полей), а также обеспечивать перевод опросников на языки государств-членов.

417. Если информация о предполагаемой нежелательной реакции, полученная непосредственно от пациента или потребителя, является неполной, следует предпринять попытки получить согласие на представление дополнительной информации у медицинского работника, которым может быть представлена дополнительная информация по нежелательной реакции. Если медицинский работник подтвердил (полностью или частично) представленный случай нежелательной реакции, следует

точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции. В случае последующего полного либо частичного подтверждения нежелательной реакции со стороны медицинского работника в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции делается отметка о медицинском подтверждении данного случая.

418. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с применением лекарственного препарата биологического происхождения, особую важность имеет точная информация об изготовителе соответствующего лекарственного препарата. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового наименования и номера серии лекарственного препарата биологического происхождения. В случае невозможности точной идентификации серии подозреваемого лекарственного препарата биологического происхождения в описании случая нежелательной реакции в первичном индивидуальном сообщении следует включать соответствующее указание о направленном запросе. Выполнение запроса репортера относительно идентификационных данных о серии подозреваемого лекарственного препарата биологического происхождения является обязательным.

419. В определенных случаях, когда не представляется возможным выполнить последующий сбор информации о нежелательной реакции в связи с анонимностью репортера в соответствии с законодательством государств-членов в области защиты персональных данных (например, в случае представления сообщения о медицинской ошибке с нанесением ущерба жизни или здоровью пациента и нежелания репортера раскрывать личные данные), сообщение должно рассматриваться как валидное для репортирования, если организация репортера способна подтвердить сообщение напрямую с репортером и соблюдаются остальные критерии валидности сообщения о наличии минимальной информации.

4. Управление данными

420. Следует хранить сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях на бумажных носителях, в виде электронных документов, 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 государств-членов в области защиты персональных данных. Следует хранить в тайне и защищенными от неавторизованного доступа идентифицируемые персональные сведения о составляющих отчеты специалистах системы здравоохранения (репортерах). Обмен данными между держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами в части персональных данных пациентов и репортеров должен быть организован с учетом требований законодательства государств-членов в области защиты

персональных данных.

421. 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 системы фармаконадзора. Указанное требование к 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.

422. 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.

423. Уполномоченные лица по фармаконадзору должны иметь доступ к данным, хранящимся в электронном виде, в режиме реального времени.

424. Процедура ввода данных с использованием специальной терминологии 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 специальной терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без изменения информации, во время ввода данных или передачи электронных данных следует избегать добавления или удаления информации. Сообщения должны включать в себя дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный текст следует изложить с использованием соответствующей терминологии. Для обеспечения целостности информации при кодировании текста сообщения следует использовать терминологию на языке государства-члена или точный перевод на английский язык.

425. При хранении данных в электронном виде должна обеспечиваться прослеживаемость ("аудиторский след") всех введенных или измененных данных, в том числе сведения о датах и источниках полученных данных, а также о датах и местах, в которые эти данные передаются.

426. При вводе данных и формировании сводных отчетов необходимо проводить проверку базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

5. Управление качеством

427. Уполномоченным органам и держателям регистрационных удостоверений следует разработать и внедрить систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие системы фармаконадзора необходимым стандартам качества на каждой стадии работы с сообщениями о нежелательных реакциях (например, на стадиях сбора данных, передачи данных, управлении данными, кодировании и архивировании данных, валидации случая, оценке случая, получении последующей информации, при представлении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и архивировании случая).

428. Правильность введения информации, включая соответствие используемой терминологии, подлежит контролю качества, выполняемому на систематической основе или с использованием принципа регулярной оценки произвольной выборки. 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 посредством сопоставления 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 нежелательной реакции) или изображениям данных источника в виде графических файлов.

429. Письменные стандартные операционные процедуры должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех сторон, участвующих в работе с информацией о нежелательных реакциях. Должно быть разработано и внедрено положение о надлежащем контроле качества и при необходимости об изменении системы качества системы фармаконадзора. Данное требование распространяется на деятельность, осуществление которой производится по контракту с третьими сторонами, письменные стандартные операционные процедуры которых следует проверять, чтобы удостовериться, что такие процедуры являются соответствующими и отвечают применяемым требованиям Правил.

430. Необходимо проводить надлежащее обучение персонала, который непосредственно осуществляет деятельность по фармаконадзору, а также персонала, который занимается получением или обработкой сообщений о безопасности (например, персонала подразделений по клинической разработке, продажам, медицинской информации, юридической работе, контролю качества), в части обучения процедурам сбора и передачи информации о нежелательных реакциях (явлениях) в отдел фармаконадзора в соответствии с внутренней политикой держателя регистрационного удостоверения и процедурами системы качества системы фармаконадзора. Обучение должно проводиться по соответствующим разделам права Союза, законодательства государств-членов в сфере фармаконадзора и

методическим документам в данной сфере, а также включать в себя специальное обучение по обработке сообщений о безопасности. Персонал, в обязанности которого входит введение данных, должен быть обучен соответствующим стандартам и терминологии.

6. Особые ситуации

Применение лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью

Беременность

431. Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, когда эмбрион или плод мог подвергаться воздействию лекарственных препаратов (посредством воздействия лекарственного препарата на мать либо передачи лекарственного препарата 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 эмбрион или плод через мать или отца, в случае если лекарственный препарат принимался до зачатия.

432. Следует обеспечить наличие максимально подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных препаратов на организм матери и плода во время беременности в целях проведения оценки причинно-следственной связи. Для оценки таких сообщений могут быть разработаны и использованы стандартные опросники.

433. 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 настоящих Правил. Такому репортированию подлежат сообщения о:

а) врожденных аномалиях или отставании в развитии у плода или ребенка;

б) смерти плода и самопроизвольном аборте;

в) подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

434. Не подлежат срочному репортированию сообщения о случаях прерывания 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 так же, как и другие сообщения о нежелательных реакциях, с представлением оценки в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

435. В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата на организм матери и плода во время беременности могут подлежать срочному репортированию. Данное требование может быть условием регистрации лекарственного препарата или может быть включено в план управления рисками 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 талидомида, изотретиноина и подобных им).

436. Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы государств-членов о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, сигнала о группе сходных аномальных исходов беременности).

Кормление грудью

437. Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые возникают у младенцев после воздействия на их организм лекарственного препарата с грудным молоком.

Использование лекарственного препарата в педиатрии и у пожилых людей

438. Следует предпринять все возможные меры для установления и указания возраста или возрастной группы пациентов (если о случае нежелательного воздействия сообщает специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель, не являющийся пациентом), чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы по безопасности, специфичные для определенной возрастной группы населения.

439. Если применение лекарственного препарата распространено среди групп пациентов, не включенных в одобренную общую характеристику лекарственного препарата, важно, чтобы уполномоченные органы и держатели регистрационных удостоверений осуществляли мониторинг любых последующих проблем о безопасности и принимали соответствующие меры по работе с сигналами об этих проблемах. Держателям регистрационных удостоверений и уполномоченным органам следует поощрять специалистов системы здравоохранения составлять и представлять

сообщения о всех подозреваемых нежелательных реакциях, даже если эти реакции имеют место среди групп населения, не включенных в одобренную область применения лекарственного препарата согласно его общей характеристике лекарственного препарата.

Сообщения о передозировке, злоупотреблении и неправильном применении лекарственного препарата, а также об ошибках применения или воздействии лекарственного препарата, связанном с профессиональной деятельностью

440. 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 срочному репортированию. Эти данные следует вносить в соответствующий периодический обновляемый отчет по безопасности и план управления рисками (если применимо). Если такие сообщения содержат данные о безопасности, влияющие на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями настоящих Правил. Необходимо выполнение обязательного последующего сбора дополнительной информации в целях получения полных данных в отношении симптомов, наименований подозреваемых лекарственных препаратов, исходов, типа несоответствия (например, ошибки прописывания, назначения, отпуска, дозировки, неодобренного показания к применению и иных).

Отсутствие терапевтической эффективности

441. Следует регистрировать сообщения об отсутствии терапевтической эффективности и выполнять последующую работу по получению полной информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и включаются в оценку данных в периодический обновляемый отчет по безопасности. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15 календарных дней. 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 если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы. Исключение из данного требования будут составлять случаи, когда репортером сделано отдельное указание, что исход у пациента был обусловлен прогрессированием заболевания и не был связан с недостаточной терапевтической

эффективностью лекарственного препарата. Не подлежат репортированию также случаи терапевтической неэффективности, выявленные в рамках проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования эффективности как составляющие основные конечные точки данного вида исследований.

442. При выявлении терапевтической неэффективности лекарственных препаратов при проведении антибиотикотерапии не требуется представление сообщений о случаях, обусловленных применением антибиотиков без учета спектра действия и чувствительности возбудителя. Незамедлительному репортированию подлежат случаи терапевтической неэффективности при проведении антибиотикотерапии жизнеугрожающих состояний, которые обусловлены появлением новых резистентных штаммов ранее считавшегося чувствительным микроорганизма.

443. Следует сообщать о случаях отсутствия эффективности вакцин, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцинированных, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

7. Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

444. Представлению в уполномоченные органы подлежат только валидные сообщения о нежелательных реакциях. Отсчет времени для выполнения процедуры срочного репортирования сообщений начинается с того момента, когда минимальная требуемая информация для представления сообщения в соответствии с пунктом 407 настоящих Правил стала доступна держателю регистрационного удостоверения (включая медицинских представителей и подрядчиков). Эта дата считается датой начала отсчета ("день ноль") и первым днем получения уполномоченным органом или держателем регистрационного удостоверения информации о валидном индивидуальном сообщении о нежелательной реакции, включая выходные или праздничные дни.

445. Если держатель регистрационного удостоверения отдает часть деятельности по фармаконадзору на аутсорсинг, необходимо обеспечить наличие принятых в форме письменного документа точных процедур или подробных соглашений о разделении обязанностей в области фармаконадзора между аутсорсинговой организацией (лицом) и держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по представлению валидных сообщений о нежелательных реакциях в требуемые сроки. Данные процедуры должны определять, в частности, процессы обмена информацией о 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.

446. В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научной медицинской литературе, отсчет времени ("день ноль") начинается с даты уведомления о публикации, содержащей минимальную требуемую информацию в соответствии с пунктом 407 настоящих Правил. 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 настоящих Правил о репортировании.

447. Если получена дополнительная важная информация 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 дополнительной важной информации). Важной дополнительной информацией считается новая медицинская или административная информация о подозреваемой нежелательной реакции, которая может оказать влияние на оценку или управление случаем или изменить его оценку по критериям серьезности. Несущественная дополнительная информация включает в себя обновленные комментарии относительно выполненной оценки случаев или исправления грамматических ошибок, или ошибок в пунктуации в предыдущем сообщении о случае.

8. Требования, предъявляемые к срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях

448. 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 407 настоящих Правил представляют в уполномоченный орган государства-члена:

сообщение о серьезной нежелательной реакции, выявленной на территории государства-члена;

сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции, выявленной на территориях иных государств.

Установленный срок репортирования распространяется на первичную и дополнительную информацию о нежелательной реакции.

9. Аннулирование индивидуального сообщения о нежелательной реакции

449. Процедура аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции должна использоваться для обозначения недействительности ранее представленного сообщения (например, при признании всего случая ошибочным). Порядок аннулирования индивидуальных сообщений о нежелательной реакции определен в пунктах 535 - 537 настоящих Правил.

10. Внесение изменений в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции

450. В случае необходимости (например, после внутренней или экспертной оценки) внесения изменений в ранее представленное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (например, в части терминологии, критериев серьезности, оценки причинно-следственной взаимосвязи, предоставления перевода или статьи из научной медицинской литературы), которые не соответствуют критериям представления сообщения о важной дополнительной информации, указанным в пункте 447 настоящих Правил, такие изменения могут быть внесены в порядке, определенном в пунктах 533 и 534 настоящих Правил.

11. Способ и формат представления сообщений о нежелательных реакциях

451. Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях представляются держателям регистрационных удостоверений в уполномоченный орган государства-члена в электронном виде. Формат индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должен соответствовать формату, определенному в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения "Управление данными по клинической безопасности. Элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций" (далее - формат электронных данных E2B) (с учетом перехода с формата электронных данных E2B с версии R2 на формат электронных данных E2B версии R3). В индивидуальном сообщении используется терминология MedDRA, при этом в сообщении должны использоваться термины нижнего уровня (LLT). Держателями регистрационных удостоверений должно быть обеспечено выполнение рекомендаций поддерживающей MedDRA сервисной организации для своевременного перехода на новые версии используемой терминологии MedDRA.

452. Порядок передачи индивидуальных сообщений о нежелательных

реакциях в электронном виде определяется соответствующим руководством уполномоченных органов государств-членов.

12. Сбор сообщений о нежелательных реакциях

Обязанности уполномоченных органов государств-членов

453. Уполномоченные органы каждого государства-члена должны располагать системой сбора и управления всеми сообщениями о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территориях государств-членов.

454. Уполномоченные органы каждого государства-члена вправе поощрять специалистов системы здравоохранения своего государства-члена к представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. Кроме того, уполномоченные органы государства-члена вправе накладывать на специалистов системы здравоохранения специальные обязательства по представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях.

455. В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные формы бланков с возможностью их непосредственного заполнения должны находиться в свободном доступе на сайтах уполномоченных органов (уполномоченных организаций) в сети Интернет вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях. 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.

456. Уполномоченным органам государств-членов следует обеспечивать "выражение признательности" за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление репортерам информации о результатах дальнейшего рассмотрения их сообщений о нежелательных реакциях.

457. При представлении сообщений о нежелательных реакциях держателями регистрационных удостоверений уполномоченные органы государств-членов, на территориях которых имела место подозреваемая нежелательная реакция, вправе привлекать пациентов и держателей регистрационных удостоверений к последующей работе по данным сообщениям. Держатели регистрационных удостоверений могут привлекаться к последующей работе по полученным сообщениям о нежелательных реакциях в следующих случаях:

а) необходимость получения важной дополнительной информации для выполнения надлежащей оценки нежелательной реакции;

б) необходимость уточнения противоречивых данных, представленных в сообщении о нежелательной реакции;

в) необходимость получения дополнительной информации в рамках выполнения процедуры валидации сигнала, оценки аспектов профиля безопасности, оценки периодического обновляемого отчета по безопасности или подтверждения проблем о безопасности в плане управления рисками.

458. Каждое государство-член должно обеспечить:

информирование уполномоченного органа, ответственного за контроль обращения лекарственных препаратов, о любой подозреваемой нежелательной реакции, сведения о которой стали доступны для любого уполномоченного органа, ведомства, организации или учреждения, ответственных за безопасность пациентов;

представление сообщений о любой подозреваемой нежелательной реакции в базу данных этого государства-члена.

Если сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях были направлены в иные органы государственного управления, ведомства, организации или учреждения в данном государстве-члене, уполномоченный орган государства-члена, в сферу деятельности которого входит осуществление фармаконадзора, должен иметь с ними соглашения об обмене данными, чтобы эти сообщения направлялись в данный уполномоченный орган государства-члена. Сведения о нежелательных реакциях в данных случаях должны передаваться в уполномоченный орган государства-члена в электронном виде. Указанное требование распространяется также на случаи развития нежелательных реакций, которые явились следствием медицинских ошибок.

459. Данные и документы по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств подлежат хранению в уполномоченном органе не менее 10 лет после истечения срока действия регистрационного удостоверения. Законодательством государств-членов может быть определен более длительный срок хранения.

460. Государствами-членами не устанавливаются дополнительные обязательства для держателей регистрационных удостоверений по представлению сообщений о нежелательных реакциях, помимо устанавливаемых настоящими Правилами, если это не имеет достаточных оснований, полученных по результатам деятельности по фармаконадзору.

Обязанности держателей регистрационных удостоверений

461. Каждый держатель регистрационного удостоверения должен установить и поддерживать систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые поступают в его распоряжение как в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и в ходе проведения пострегистрационных исследований. Держателями регистрационных удостоверений должны быть разработаны и внедрены процедуры, обеспечивающие получение точных и проверяемых данных для последующей научной оценки сообщений о нежелательных реакциях. Держатель регистрационного удостоверения не имеет права отклонять и не выполнять требуемые процедуры по работе с сообщениями о нежелательных реакциях в случае получения данной информации. Держатели регистрационных удостоверений должны создать механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания сообщений, последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях и представления в уполномоченный орган обновленных данных о нежелательной реакции.

462. Данные и документы по фармаконадзору в отношении зарегистрированных лекарственных средств подлежат хранению держателем регистрационного удостоверения не менее 10 лет после истечения срока действия регистрационного удостоверения. Законодательством государств-членов может быть определен более длительный срок хранения.

463. Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателями регистрационных удостоверений распространяется в том числе на сообщения в отношении лекарственных препаратов, принадлежность которых данному держателю регистрационного удостоверения не может быть исключена на основании одного из следующих критериев, указанных в сообщении о подозреваемой нежелательной реакции: торгового наименования лекарственного препарата, наименования действующего вещества, формы выпуска, серии или способа введения. Исключение принадлежности лекарственного препарата данному держателю регистрационного удостоверения, основанное на информации из государства-члена, первоисточника или государства-члена, где подозреваемая нежелательная реакция имела развитие, может быть применено в случае, если держатель регистрационного удостоверения может подтвердить, что подозреваемый лекарственный препарат никогда не поставлялся на рынок данного государства-члена и данный лекарственный препарат не является препаратом, который может быть привезен на территорию этого государства-члена как средство, необходимое в путешествии (например, лекарственные препараты для лечения малярии).

464. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить информирование всех принадлежащих ему компаний относительно всех поступающих в его адрес сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственного препарата, держателем регистрационного

удостоверения которого он является. Данное требование также должно выполняться в случае заключения коммерческого соглашения на один из лекарственных препаратов держателя регистрационного удостоверения. Информирование обеспечивается путем внесения держателем регистрационного удостоверения информации о поступающих сообщениях нежелательных реакциях в базу данных и последующего функционирования базы данных как единая точка доступа к данным по безопасности.

Спонтанные сообщения

465. Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территориях государств-членов или за их пределами. Требование распространяется на сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими способами. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать свои сайты в сети Интернет для содействия сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, разместив на них формы для заполнения сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для непосредственной связи.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу

466. 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 в себя сведения, поступившие в ходе выполнения неинтервенционных пострегистрационных исследований, программ применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или в рамках персонализированных программ применения 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. В отношении неинтервенционных пострегистрационных исследований данное требование распространяется на исследования, основанные на первичном сборе данных, порядок сбора данных приведен в пунктах 468 - 473 настоящих Правил.

Сообщения, полученные в ходе проведения неинтервенционных

исследований

467. Держатели регистрационных удостоверений должны внедрить и использовать механизмы сбора полной и всесторонней информации о случаях подозреваемой нежелательной реакции при первичном составлении сообщения о подозреваемой нежелательной реакции по результату получения спонтанных сообщений о таких реакциях в целях обеспечения возможности проведения надлежащей оценки сообщения и выполнения требований по срочному репортированию уполномоченному органу государств-членов (если применимо) в отношении исследуемого (или поставляемого) лекарственного препарата. Держатели регистрационных удостоверений должны создать систему, обеспечивающую прослеживаемость сообщений, возможность последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях и получения результатов оценки первоисточника относительно взаимосвязи между исследуемым (поставляемым) лекарственным препаратом и нежелательным явлением. В случае отсутствия информации относительно мнения первоисточника о наличии взаимосвязи держателем регистрационного удостоверения на основании имеющейся информации должна быть выполнена собственная оценка взаимосвязи с определением валидности сообщения и соответствия критериям репортирования. Данное требование не распространяется на исследования, дизайн которых предполагает вторичное использование медицинских данных. Нежелательные реакции, выявленные в исследовании с вторичным использованием данных, не подлежат представлению в уполномоченный орган. Данные о нежелательных реакциях, полученные в результате организованного сбора данных, подлежат отражению в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

468. 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 данные исследований с дизайнами, которые основаны на вторичном использовании данных (например, исследований, основанных на пересмотре медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематическом пересмотре или метаанализе).

469. 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.

470. 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).

471. При проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные о выявленных нежелательных реакциях суммируются в заключительном отчете об исследовании.

472. Держатель регистрационного удостоверения вправе уточнить требования по представлению индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в соответствующих уполномоченных органах государства-члена.

473. 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.

Программа применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного препарата

474. Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены о факте подозреваемой нежелательной реакции или выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом:

а) в случае если нежелательная реакция была выявлена в процессе организованного сбора данных, следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, у которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного препарата определяется первоисточником (репортером) сообщения или держателем регистрационного удостоверения как возможная (как минимум). Эти

сообщения следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу;

б) в случае если нежелательная реакция была выявлена не путем организованного сбора данных, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат следует рассматривать как сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученных не по запросу, и представлять как соответствующие сообщения.

Программа поддержки пациентов

475. Программа поддержки пациентов является разновидностью систем организованного сбора данных, при которых держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к использованию лекарственного препарата 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).

476. Допускается проведение активного сбора информации о нежелательных реакциях в ходе выполнения различных видов систем организованного сбора данных, в этом случае сообщения об этих нежелательных реакциях следует учитывать как полученные по запросу. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие механизма организованного и систематизированного сбора данных о безопасности в соответствии с выполняемой программой и обеспечение представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченный орган согласно требованиям пункта 448 настоящих Правил в случае определения соответствия информации о нежелательной реакции критериям срочного репортирования.

477. В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в процессе организованного и систематизированного сбора данных о безопасности, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения медицинским работником или пациентом, следует рассматривать как сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные не по запросу, и представлять сообщения соответствующим образом.

Сообщения, опубликованные в научной медицинской литературе

478. Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять мониторинг публикаций в научной медицинской литературе во всех государствах, в которых разрешено применение соответствующих

лекарственных препаратов, в соответствии с пунктами 393 - 397 настоящих Правил и представлять обнаруженные сообщения о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям настоящих Правил.

479. Сообщения о нежелательных реакциях, выявленные при мониторинге публикаций научной медицинской литературы, не подлежат срочному репортированию в следующих случаях:

а) если принадлежность лекарственного препарата держателю регистрационного удостоверения можно исключить на основании указанных в сообщении торгового наименования лекарственного препарата, наименования действующего вещества, формы выпуска, способы введения и номера серии;

б) если принадлежность лекарственного препарата держателю регистрационного удостоверения можно исключить на основании указанных в сообщении страны первоисточника сообщения или страны происхождения подозреваемой нежелательной реакции в случае, если лекарственный препарат не поставлялся держателем регистрационного удостоверения на данную территорию;

в) если публикация является результатом анализа уполномоченным органом базы данных о нежелательных реакциях (исключение не распространяется на публикации, сформированные по результатам анализа баз данных других уполномоченных органов);

г) если публикация содержит информацию из общедоступных баз данных, в которой случаи представлены в виде таблиц или построчных перечислений. Исключение не распространяется на публикации, которые позволяют сформировать валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции;

д) если в публикации представлены результаты пострегистрационных исследований, метаанализов или научных обзоров;

е) если в публикации представлена информация о нежелательных реакциях у группы пациентов во взаимосвязи с применением определенного лекарственного препарата и отсутствуют индивидуальные данные по пациентам, позволяющие сформировать валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

480. Сведения о безопасности, представленные в таких научных публикациях, следует рассматривать в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности и принимать во внимание при анализе влияния этих сведений на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. О любой новой информации о безопасности, которая может повлиять на соотношение "польза - риск" лекарственного

препарата, следует незамедлительно уведомлять уполномоченный орган государства-члена, на территории которого зарегистрирован лекарственный препарат.

Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами

481. 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).

482. В этих случаях в целях охраны общественного здоровья может потребоваться проведение таких срочных мер, как отзыв с рынка одной 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.

Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат

483. Инфекционным агентом считается любой микроорганизм, вирус или инфекционная частица (например, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию), как патогенные, так и непатогенные.

484. Подозреваемая передача инфекционных агентов при применении лекарственного препарата рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в течение 15 календарных дней с даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной требуемой информации о нежелательной реакции в соответствии с пунктом 407 настоящих Правил. Данное требование распространяется также на вакцины.

485. Держатели регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, должны иметь систему, в случае подозрения на передачу инфекционного агента обеспечивающую незамедлительное уведомление производителя лекарственного препарата, соответствующих уполномоченных органов

контроля обращения препаратов крови и уполномоченных органов государств-членов.

486. 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, в отношении которых имеется информация о том, что они способны передаваться при применении лекарственного препарата, но при этом следует учитывать также и риск появления неизвестных возбудителей.

487. Оценку подозреваемой передачи инфекционного агента при применении лекарственного препарата следует проводить с особой осторожностью и обеспечивать, насколько это возможно, разграничение пути инфицирования (например, инъекция или прием), источника инфекции (например, контаминация лекарственного препарата) и клинического состояния пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное состояние или предшествующая вакцинация).

488. 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.

13. Экстренные проблемы по безопасности

489. При применении лекарственных препаратов могут быть выявлены события или результаты наблюдений, способные оказывать существенное влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, пациента или общественное здоровье (здоровье населения), что требует незамедлительной оценки со стороны уполномоченного органа и может потребовать принятия срочных регуляторных мер, а также информирования специалистами системы здравоохранения и пациентов. Представление информации о выявленных экстренных проблемах по безопасности выполняется в соответствии с требованиями, устанавливаемыми в пунктах 756 и 757 настоящих Правил. В случае если основанием для выявления экстренной проблемы по безопасности явились отдельные случаи подозреваемых нежелательных реакций, должны быть выполнены требования по представлению индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

14. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период между подачей заявления на регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о его регистрации

490. В период между подачей заявления на регистрацию лекарственного препарата и получением удостоверения о ней у предполагаемого держателя регистрационного удостоверения может появиться информация (по качеству, клиническим или доклиническим данным), 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, в соответствии с требованиями пунктов 756 и 757 настоящих Правил.

491. В случае получения держателем регистрационного удостоверения сведений о нежелательных реакциях, выявленных при применении лекарственного препарата на территории других стран, валидные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, сформированные на основании сообщений, полученных по запросу и не по запросу, подлежат представлению в уполномоченный орган согласно пункту 448 настоящих Правил.

15. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период после приостановления действия или отзыва регистрационного удостоверения лекарственного препарата

492. 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 соответствии с пунктами 431 - 448 настоящих Правил.

493. В случае отзыва регистрационного удостоверения уполномоченные органы должны предъявлять к держателю регистрационного удостоверения требования о дальнейшем сборе сведений 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).

16. Представление сообщений о нежелательных реакциях в период чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, имеющих международное значение

494. В случае возникновения чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, установленной Всемирной организацией здравоохранения, уполномоченные органы вправе вносить изменения в требования к регулярности

представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. Такие изменения принимаются отдельно для каждого случая чрезвычайной ситуации, и извещения о них размещаются на официальных сайтах уполномоченных органов государств-членов в сети Интернет.

17. Представление сообщений, основанных на судебных исках в отношении вреда, причиненного применением лекарственных препаратов

495. С сообщениями, основанными на судебных исках в отношении применения лекарственных препаратов, следует работать как с сообщениями, полученными без запроса. Следует представлять валидные 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 при определении соответствия критериям срочного репортирования валидные индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях подлежат представлению в уполномоченный орган государств-членов в соответствии с пунктами 431 - 448 настоящих Правил.

496. При получении большого количества потенциальных сообщений о серьезных нежелательных реакциях держатель регистрационного удостоверения в качестве исключения может согласовать с уполномоченным органом продление срока представления индивидуальных сообщений до 30 календарных дней.

18. Представление сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению

497. Применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению может быть обусловлено различными причинами. Примеры включают случаи применения лекарственного препарата с преднамеренным несоблюдением условий, определяемых в одобренной действующей информации о лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению), такие как:

а) применение лекарственного препарата не в соответствии с утвержденными показаниями к применению;

б) применение у группы пациентов, которым не рекомендовано применение лекарственного препарата;

в) отличие пути введения или способа введения;

г) отличие режима дозирования.

498. Необходимость представления сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению определяется исходя из следующих условий согласно результату применения относительно причинения вреда здоровью или жизни пациента:

а) применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению с причинением пациенту вреда в результате развития подозреваемой нежелательной реакции;

б) применение лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению без причинения вреда пациенту и подозреваемой нежелательной реакции.

499. В случае получения информации о развитии нежелательной реакции держателем регистрационного удостоверения предпринимаются меры по выполнению последующего сбора информации о нежелательной реакции с целью обеспечения как можно более полных данных о каждом из сообщений. Представление валидных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, выполняется согласно пунктам 431 - 448 настоящих Правил в случае определения соответствия критериям срочного репортирования.

500. В случаях, когда это применимо, оценка соотношения "польза - риск" лекарственного препарата в периодическом обновляемом отчете по безопасности должна включать клинически значимые риски применения лекарственного препарата не в соответствии с одобренной информацией по применению лекарственного препарата.

501. В соответствии с разделом VI настоящих Правил при наличии научно обоснованных оснований подтверждения взаимосвязи между развитием клинических неблагоприятных исходов и применением лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению нежелательная реакция может оцениваться как потенциальный риск либо, в случае соответствия критериям важной проблемы по безопасности, как важный потенциальный риск с включением в спецификацию по безопасности плана управления рисками. Такой подход особенно важен в случаях, когда выявленный аспект профиля безопасности характеризуется существенными

отличиями между основной популяцией и популяцией, у которой лекарственный препарат использовался не в соответствии с одобренной информацией по применению лекарственного препарата. Включение проблемы по безопасности в перечень важных потенциальных рисков плана управления рисками требует последующего выполнения держателем регистрационного удостоверения мероприятий по оценке данного важного риска как части плана по фармаконадзору.

502. Держателем регистрационного удостоверения должны быть обеспечены сбор и оценка информации о применении лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению с целью выполнения обязательств по непрерывной оценке и информирования уполномоченного органа относительно всех изменений соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

503. План управления рисками включает оценку аспектов применения лекарственного средства в условиях рутинной клинической практики и определяет пропорциональный установленным рискам подход по дальнейшему мониторингу и изучению. В случае определения применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению как проблемы по безопасности, то есть в случае установления взаимосвязи между данным несоответствием одобренным условиям применения лекарственного препарата и важным потенциальным риском, в плане управления рисками представляется оценка необходимости выполнения следующих мероприятий по фармаконадзору:

разработка целевых опросников по последующему сбору информации о нежелательных реакциях, развивающихся в результате применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

использование других обязательных форм рутинных мероприятий по фармаконадзору в форме целевого сбора индивидуальных сообщений о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, не сопровождающихся развитием нежелательных реакций;

проведение специальных исследований (таких, как исследование по изучению применения, оценка баз данных).

504. Индивидуальные сообщения о случаях применения лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, которые не сопровождались развитием нежелательных реакций, не подлежат

представлению в уполномоченный орган, поскольку не соответствуют минимальным критериям соответствия валидным сообщениям.

505. Лекарственные препараты, которые не имеют разработанного и утвержденного плана управления рисками, также должны оцениваться держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом в отношении наличия возможной проблемы по безопасности, обусловленной применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению. В случае установления такой проблемы безопасности определяется необходимость разработки плана управления рисками или проведения пострегистрационного исследования по безопасности.

19. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

Общие принципы подготовки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

506. Обмен всех сторон информацией о индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях осуществляется в электронном виде с использованием терминологии MedDRA и в соответствии с применимым форматом электронных данных E2B. В целях выполнения оценки нежелательной реакции информация в представляемом индивидуальном сообщении должна быть максимально полной. В случае если является очевидным, что репортером не была направлена полная имеющаяся информация об индивидуальном случае, получатель может запросить повторное представление индивидуального сообщения о нежелательной реакции с включением полной информации в соответствии с требованиями к электронной подаче данных в течение 24 часов с целью последующей медицинской оценки и использования в процедуре выявления сигнала.

507. В случае если подозреваемая нежелательная реакция, информация о которой представлена в форме индивидуального сообщения, может оказать существенное влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, данная информация оценивается как экстренная проблема по безопасности и подлежит представлению в уполномоченный орган как индивидуальное сообщение и как экстренная проблема по безопасности в соответствии с пунктами 756 и 757 настоящих Правил. В этом случае основания для отнесения информации данного сообщения к экстренной проблеме по безопасности и предлагаемые меры включаются в раздел "Комментарии отправителя" согласно формату электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Примеры экстренной проблемы по безопасности включают в себя в том числе:

серьезные проблемы, связанные с безопасностью, выявленные в ходе продолжающихся или завершенных исследований (например, непредвиденное повышение уровня летальных или угрожающих жизни нежелательных явлений);

серьезные проблемы, связанные с безопасностью, выявленные на основании спонтанных сообщений или данных, опубликованных в научной медицинской литературе, которые могут являться основанием для расширения противопоказаний, ограничений применения лекарственного препарата или необходимости его отзыва с рынка;

регуляторные меры в отношении серьезных проблем, связанные с безопасностью, в третьих странах (например, ограничение использования лекарственного препарата или временное приостановление действия регистрационного удостоверения).

Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препаратах

508. В сообщении о нежелательной реакции следует указывать наименования подозреваемых, взаимодействующих и (или) сопутствующих лекарственных препаратов, их режимы дозирования и даты начала и окончания терапии. Отнесение лекарственных препаратов к подозреваемым, взаимодействующим или сопутствующим основывается на оценке первичного репортера нежелательной реакции. В случае несогласия уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения с характеристикой роли лекарственных препаратов, сделанной первоисточником сообщения о нежелательной реакции, данное расхождение отражается в разделе "Комментарии отправителя" согласно формату электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции с сохранением первичной оценки репортера.

509. Для комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного действующего вещества, необходимо отдельно указывать каждое действующее вещество. При наличии информации о торговом наименовании подозреваемого или взаимодействующего лекарственного препарата указывается торговое наименование и наименование действующего вещества (действующих веществ). В случае наличия соответствующей информации о подозреваемом или взаимодействующем лекарственном препарате также указывается государство, в котором пациент получил данный лекарственный препарат, номер регистрационного удостоверения, государство, в котором лекарственный препарат был зарегистрирован, и (или) номер серии.

Подозрение на взаимосвязь с терапевтическим классом лекарственного препарата

510. В случае если у подозреваемого лекарственного препарата не указано торговое или международное наименование (например, первоисточником сообщения о нежелательной реакции указан только терапевтический класс) либо если невозможно структурировать назначаемую терапию, отсутствие данных сведений указывается в разделе описания случая и не включается в структурированные элементы данных наименований лекарственных препаратов или действующих веществ. Аналогичный принцип применяется в случае описания реакций взаимодействия лекарственных препаратов с продуктами питания (например, с грейпфрутовым соком). 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.

Подозрение на реакцию взаимодействия

511. При описании реакций взаимодействия, которые могут включать лекарственные взаимодействия лекарственных препаратов (включая биологические лекарственные препараты), а также взаимодействие лекарственных препаратов с продуктами питания, изделиями медицинского назначения и алкоголем кодирование подозреваемого взаимодействия и внесение информации о связанной с реакцией взаимодействия нежелательной реакцией выполняются в соответствии с рекомендуемой терминологией MedDRA и следующими разделами формата электронных данных E2B:

а) для описания взаимодействия лекарственных препаратов в разделе "Характеристика роли лекарственного препарата" для всех взаимодействующих веществ выбирается характеристика "взаимодействующий лекарственный препарат";

б) для описания взаимодействия лекарственного препарата с продуктами питания или иными нелекарственными агентами информация о взаимодействующем лекарственном препарате включается в раздел "Информация о лекарственном препарате", информация по взаимодействующему нелекарственному агенту включается в описание случая.

Подозрение на взаимосвязь со вспомогательным веществом лекарственного препарата

512. В случае если первоисточник сообщения о нежелательной реакции подозревает возможную роль одного из вспомогательных веществ в развитии нежелательной реакции (например, красителя, консерванта, стабилизатора, ароматизатора и т.д.), информация о подозреваемом вспомогательном веществе приводится отдельно в разделе "Информация о лекарственном препарате", отражается в описании случая, и (при наличии) в разделе "Результаты тестирования и исследований пациента" приводятся данные результатов исследований (положительные или отрицательные), которые предполагают наличие взаимосвязи нежелательной реакции и одного из вспомогательных веществ лекарственного препарата.

Важная дополнительная информация о лекарственном препарате

513. Дополнительная информация о лекарственном препарате, которая может являться важной для выполнения анализа данных и оценки случая нежелательной реакции, должна быть включена в сообщение в раздел "Дополнительная информация о лекарственном препарате" с соответствующим выбором подраздела и кодированием дополнительной характеристики согласно терминологическому отнесению MedDRA:

фальсифицированный лекарственный препарат;

передозировка;

лекарственный препарат принимался отцом пациента;

лекарственный препарат принимался по истечении срока хранения;

результаты тестирования серии лекарственного препарата подтвердили соответствие требованиям спецификации;

результаты тестирования серии лекарственного препарата продемонстрировали отклонение от требований спецификации;

ошибка медицинского применения;

неправильное применение;

наличие зависимости;

воздействие в результате выполняемой профессиональной деятельности;

применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

Примеры применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению включают в себя намеренное применение по другому показанию к применению, другой группой пациентов (например, другой возрастной

группой), другим способом или методом применения, или в другой дозировке. Для определения соответствия применения лекарственного средства критериям применения "вне инструкции" используется общая характеристика лекарственного препарата или инструкция по медицинскому применению, одобренная в стране, в которой имеет место данное использование лекарственного препарата.

514. В раздел "Диагноз отправителя" может быть включено описание признаков и симптомов, подтверждающих определенный диагноз, а также охарактеризована роль подозреваемого препарата в разделе "Комментарии отправителя". В случае если первоисточником сообщения о нежелательной реакции не сделаны особые указания относительно дополнительной характеристики лекарственного препарата, однако это является очевидным из клинического контекста сообщения, отправитель может по своему усмотрению внести дополнительную информацию о характеристике лекарственного препарата в указанный раздел. В этом случае следует принять последующие меры для получения дополнительной информации. Часть раздела "Дополнительная информация о лекарственном препарате", предназначенная для свободного текста, может быть использована для указания любой дополнительной информации в данном разделе (например, данных об истечении срока годности для указанной серии лекарственного препарата).

Подозреваемая нежелательная реакция

515. В сообщении о подозреваемой нежелательной реакции должна быть указана вся имеющаяся о не й информация. Необходимые данные включают в себя:

даты начала и окончания нежелательной реакции (или продолжительность);

серьезность нежелательной реакции;

исход нежелательной реакции на дату последнего наблюдения;

временной интервал между началом применения подозреваемого лекарственного препарата и началом нежелательной реакции;

описание нежелательной реакции первоисточником сообщения;

государство, в котором нежелательная реакция была выявлена.

516. Кодирование диагноза, предварительного диагноза или симптомов и признаков нежелательной реакции выполняется с использованием текущей версии терминологического классификатора MedDRA и согласно терминам нижнего уровня. В случае если в сообщении указывается диагноз пациента, характеризующий развитие нежелательной реакции, и характерные

симптомы проявления данного состояния, предпочтительным является кодирование непосредственного диагноза согласно термину нижнего уровня MedDRA. При отсутствии указания диагноза все включенные в сообщение симптомы и отклонения должны быть отражены путем использования соответствующего термина MedDRA. В случае если данные симптомы являются типичным клиническим проявлением определенного диагноза, он может быть дополнительно внесен в раздел о нежелательной реакции в соответствии с терминологическим отнесением MedDRA уполномоченным органом или держателем регистрационного удостоверения как часть диагноза или комментария отправителя.

517. При указании первоисточником сообщения о нежелательной реакции в описании нежелательной реакции ее симптомов, которые не являются типичным клиническим проявлением диагноза первоисточника, и подозрении, что данные симптомы являются нежелательными реакциями, данные симптомы должны быть отражены в сообщении с отнесением их к соответствующим состояниям согласно MedDRA терминологии.

518. В случае несогласия уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения с диагнозом, сообщаемым первоисточником сообщения о нежелательной реакции, альтернативный диагноз может быть включен в раздел диагноза отправителя с приведением оснований расхождения во мнения с первичным репортером в части комментариев отправителя.

519. В случае смерти пациента в сообщение должна быть включена информация о дате и причине смерти, включая (при наличии) данные аутопсии. Если из этой информации следует, что смерть пациента не связана с нежелательной реакцией и обусловлена иными причинами (например, прогрессированием заболевания), летальный исход не должен использоваться в качестве критерия серьезности нежелательной реакции.

Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи

520. Для каждого отдельного сообщения представляется описание развившейся нежелательной реакции в случае наличия необходимых данных в сообщении, полученном от первоисточника сообщения о нежелательной реакции. Описание является обязательным для серьезных нежелательных реакций. Информация о развитии нежелательной реакции должна быть изложена в логической и временной последовательности, в соответствии с хронологией изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию.

521. 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. В случае смерти пациента должны быть обобщены основные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования (если применимо). Информация по описанию случая включается в раздел "Краткое описание случая" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

522. Комментарии первоисточника сообщения о нежелательной реакции в части диагноза или оценки причинно-следственной взаимосвязи приводятся в разделе "Комментарии репортера" электронного формата данных.

523. Уполномоченные органы и держатели регистрационных удостоверений вправе внести комментарии либо предложить альтернативный вариант в отношении диагноза или оценки причинно-следственной связи между подозреваемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией в случае расхождения во мнении с первоисточником сообщения (репортером). Комментарии в этом случае представляются в разделе "Комментарии отправителя".

524. Оценка степени достоверности предполагаемой причинно-следственной связи каждого из лекарственных препаратов с каждой репортируемой нежелательной реакцией представляется в сообщении в структурированной форме. Сообщение может включать оценку, сделанную разными источниками (первичным репортером, держателем регистрационного удостоверения, уполномоченным органом) с использованием различных методов оценки причинно-следственной взаимосвязи. В формате электронных данных E2B(R3) информация об оценке причинно-следственной связи отражается в разделе "Лекарственный препарат - нежелательная реакция (явление)".

Результаты анализов и инструментальных исследований

525. В описании нежелательной реакции следует фиксировать результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения реакции (нежелательного 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 отрицательных результатах анализов и инструментальных исследований.

526. Информация о результатах анализов и инструментальных

исследований должна быть представлена в сообщении в структурированном виде в соответствии с действующей версией терминологии MedDRA в разделе "Результаты тестов и процедур, полученных при исследовании пациента" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции с указанием видов исследований, полученных результатов, интервала нормальных значений по тестируемым показателям (если это применимо) и комментария репортера относительно полученных результатов. В случае невозможности представления информации в структурированном виде данные могут быть представлены в текстовом виде в части раздела "Результаты тестов и процедур", предназначенной для внесения свободного текста.

Дополнительные документы и информация

527. Ключевая информация из дополнительных документов, представляемых в подтверждение данных в сообщении о нежелательной реакции, должна быть включена в соответствующие разделы индивидуального сообщения о нежелательной реакции. В разделе "Дополнительные доступные документы" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции дается указание о приложении к сообщению дополнительных документов или информации с включением непосредственно документов в направляемое сообщение в подразделе "Прилагаемые документы".

В случае если отправителем направляются дополнительные документы или информация, в подразделе "Документы, находящиеся в распоряжении отправителя" приводится описание вида данных документов (например, данных медицинской документации, заключение по результатам вскрытия). Обработка представленных дополнительных документов и информации должна выполняться с учетом действующего на территории государства-члена законодательства в области защиты персональных данных.

20. Последующая информация

528. С учетом представления индивидуального сообщения о нежелательной реакции на разных этапах различным получателям статус такого сообщения относительно первичного или последующего представления определяется на уровне получателя. С этой целью используются данные о дате получения сообщения, уникальном идентификационном номере индивидуального сообщения и номере, присвоенном получателем. Наличие точных дат получения сообщения является обязательным для определения статуса сообщения.

С целью обеспечения надлежащего контроля обновления информации и статуса сообщения уникальный идентификационный номер индивидуального сообщения о нежелательной реакции и дата первого получения данного

сообщения должны сохраняться неизменными на уровне уполномоченных органов и держателей регистрационных удостоверений с отражением в разделах "Международный уникальный идентификационный номер" и "Дата первого получения сообщения" формата электронных данных E2B соответственно. Идентификационный номер, присваиваемый отправителем, включается в раздел "Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции". При получении последующей информации держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом каждый раз выполняется обновление точной даты получения последней информации о сообщении о нежелательной реакции вне зависимости от значимости данной информации в разделе "Дата получения последней информации о сообщении о нежелательной реакции" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции. Новая последующая информация в части краткого описания случая должна включаться в сообщение в раздел "Краткое описание случая, клиническое описание, терапевтические меры, исход и дополнительная информация о случае" формата электронных данных E2B с возможностью идентификации обновленной части данных и, когда это применимо, быть представлена в структурированной форме.

Важная последующая информация

529. Отправитель сообщения о нежелательной реакции должен направить последующую информацию по нежелательной реакции незамедлительно, если получена новая важная медицинская информация. Под такой информацией понимаются в том числе новые подозреваемые нежелательные реакции, изменения в оценке причинно-следственной связи и любая новая информация (данные) об изменении первоначальной (предшествующей) информации о случае, если они влияют на медицинскую интерпретацию нежелательной реакции. Отнесение новых данных о нежелательной реакции к важной новой информации основывается на медицинской оценке соответствия вышеуказанным критериям.

530. Следует учитывать как значительные изменения информации о нежелательных реакциях любые ситуации, при которых по отдельным случаям нежелательных реакций происходит понижение критериев серьезности согласно определению серьезной нежелательной реакции и (или) оценки причинно-следственной связи (например, последующая информация приводит к изменению оценки критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную нежелательную реакцию или оценка причинно-следственной связи изменяется с имеющей какой-либо уровень вероятности наличия взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь), и сообщать о таких случаях согласно требованиям к срочному представлению информации о нежелательных реакциях.

531. Представление новой версии индивидуального сообщения о

нежелательной реакции может потребоваться при получении административной информации о случае, которая может повлиять на процедуру управления случаем. Например, получение данных о параметрах идентификации сообщений при выполнении процедуры контроля дублирующих сообщений подлежит отражению в разделе "Иные идентификаторы случая при предшествующей передаче данных". В случае если отправителем представляются дополнительные документы для подтверждения изменения ранее выполненной медицинской оценки, новые документы включаются в раздел "Дополнительные доступные документы" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Последующая информация, не отвечающая критериям важной последующей информации

532. В случае если последующая информация вносит незначительные изменения в первоначальные данные и оценку нежелательной реакции, она не подлежит незамедлительному представлению. Изменения отдельных хронологических дат в процессе описания и оценки нежелательной реакции без влияния на оценку либо передачу случая, исправления опечаток в предыдущей версии случая или исправление типографических ошибок в представленном ранее сообщении рассматриваются как незначительные изменения. 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). Внесение изменений в части используемого термина MedDRA в связи с обновлением версии терминологического классификатора также может оцениваться как не относящееся к важным изменениям, если данное изменение не влияет на медицинскую оценку случая нежелательной реакции.

21. Порядок внесения изменений в индивидуальные сообщения о нежелательной реакции

533. Общий порядок внесения изменений в представленное в уполномоченный орган индивидуальное сообщение о нежелательной реакции определяется пунктом 450 настоящих Правил. Внесение изменений выполняется в случае внесения корректировки в ранее представленное сообщение по результатам выполненной внутренней или экспертной оценки, которая не основана на получении новой информации, требующей представления последующего сообщения о нежелательной реакции. В случае если вносимое изменение влияет на медицинскую оценку случая,

индивидуальное сообщение о нежелательной реакции должно быть представлено повторно с включением информации о вносимом изменении в части описания случая. Например, изменение терминологического кода MedDRA в связи с пересмотром ранее выполненной медицинской интерпретации случая нежелательной реакции может рассматриваться как существенное изменение и требует повторного представления индивидуального сообщения о нежелательной реакции в формате внесения изменений (примеры информации, отвечающей и не отвечающей критериям важной, приводятся в пунктах 529 - 532 настоящих Правил).

При внесении изменений в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции информация в разделах "Международный уникальный идентификационный номер", "Дата первого получения сообщения от первоисточника", "Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции", "Дата получения последней информации о сообщении о нежелательной реакции", "Организация отправителя" сохраняется без изменений, в разделе "Аннулирование сообщения или внесение изменений" выбирается вариант внесения изменений в ранее представленное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции с указанием соответствующих оснований в разделе "Основания для аннулирования или внесения изменений".

534. Дополнительные документы, представляемые по запросу уполномоченного органа, такие как перевод индивидуального сообщения о нежелательной реакции на русский язык, подтверждающие документы по такому сообщению или публикации, на которые делается ссылка в сообщении, представляются в форме изменения первичного сообщения с включением документов в разделе "Прилагаемые документы" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

22. Порядок аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции

535. Процедура аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции должна использоваться для обозначения недействительности ранее представленного сообщения, например в случае признания всего случая ошибочным или в случае выявления дублирующих сообщений.

536. Аннулирование ранее представленных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях выполняется с соблюдением следующих принципов:

а) основания для аннулирования должны точно и однозначно содержать причину, по которой ранее представленное индивидуальное сообщение о

нежелательной реакции не считается действительным. Например, основания для аннулирования, сформулированные как "сообщение более не отвечает критериям репортирования" или "сообщение было представлено по ошибке", не являются достаточными обоснованиями для выполнения процедуры аннулирования;

б) индивидуальное сообщение о нежелательной реакции может быть аннулировано только организацией, первоначально представившей данное сообщение;

в) в случае аннулирования индивидуальное сообщение о нежелательной реакции не подлежит последующему восстановлению как действительное;

г) отдельные последующие сообщения к первоначально представленному индивидуальному сообщению о нежелательной реакции не подлежат аннулированию. Только полное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, к которому были сформированы последующие сообщения, может быть аннулировано;

д) аннулированные индивидуальные сообщения о нежелательной реакции в последующем не включаются в выполняемую научную оценку данных о безопасности, поскольку не считаются действительными. Однако такие сообщения при этом следует сохранить в базе данных фармаконадзора отправителя и получателя для целей последующего аудита.

537. При выполнении процедуры аннулирования индивидуального сообщения о нежелательной реакции информация в разделах "Международный уникальный идентификационный номер", "Дата первого получения сообщения от первоисточника", "Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции", "Дата получения последней информации о сообщении о нежелательной реакции", "Организация отправителя" сохраняется без изменений, в разделе "Аннулирование сообщения или внесение изменений" выбирается вариант аннулирования ранее представленного индивидуального сообщения о нежелательной реакции с указанием соответствующих оснований в разделе "Основания для аннулирования или внесения изменений". В случае необходимости последующего представления ранее аннулированного индивидуального сообщения о нежелательной реакции сообщению присваиваются новые идентификационные номера в разделах "Международный уникальный идентификационный номер" и "Уникальный идентификационный номер отправителя сообщения о нежелательной реакции".

23. Законодательство в области защиты персональных данных

538. При выполнении обязанностей по фармаконадзору в части работы с данными сообщений о нежелательных реакциях, включающей обработку

персональных данных пациентов или первоисточников сообщений о нежелательных реакциях, должно быть обеспечено выполнение требований законодательства государств-членов в области защиты личных данных. В случае если законодательством государства-члена не допускается передача персональных данных в базу данных о нежелательных реакциях держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами государств-членов, при обработке персональных данных должно быть обеспечено применение кодирования (обезличивания) с изменением личных данных на псевдонимы или коды в соответствии с указаниями в области регулирования обращения цифровых персональных данных в здравоохранении. В качестве альтернативы с целью защиты персональных данных при обмене сообщениями о нежелательных реакциях в формате электронных данных E2B может быть использована специальная система маскирования данных (null Flavours), с помощью которой в целях обеспечения безопасности персональные данные становятся недоступными для получателя, но при этом не фиксируются как отсутствующая информация.

539. Применение методов защиты персональных данных должно быть организовано держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами таким образом, чтобы не создавались препятствия для эффективного и своевременного обмена и оценки данных о безопасности. С учетом высокого уровня значимости таких персональных данных, как возраст или возрастная группа пациентов и пол, требуется сохранение данной части личных данных в видимом и не подлежащем редактированию формате.

24. Выбор языка при представлении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях

540. Представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в системе фармаконадзора основано на передаче информации в структурированном и кодированном электронном формате, что позволяет выполнять обработку, обобщение данных и выявление сигналов. Выполнение научной оценки случаев нежелательных реакций и оценки сигнала требует наличия в сообщениях краткого медицинского описания случаев нежелательных реакций.

541. В случае представления держателями регистрационных удостоверений индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях первоначальное описание нежелательной реакции первоисточником сообщения и краткое описание нежелательной реакции представляются:

а) на русском языке (либо с включением перевода на русский язык) при выявлении нежелательной реакции на территории государств-членов;

б) на английском языке при выявлении нежелательной реакции на территории других государств.

542. При формировании индивидуального сообщения о нежелательной реакции в разделе "Реакция (явление) в соответствии с описанием первоисточника сообщения на государственном языке" сохраняется первоначальный текст с описанием подозреваемой нежелательной реакции первоисточником, в разделе "Реакция (явление) в соответствии с описанием первоисточника сообщения с переводом" представляется перевод первоначального текста с описанием подозреваемой нежелательной реакции первоисточником на русский язык в случаях, предусмотренных пунктом 541 настоящих Правил. В части раздела формата электронных данных E2B "Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация о случае" представляется краткое описание подозреваемой нежелательной реакции на русском или английском языках в соответствии с пунктами 540 и 541 настоящих Правил.

543. При предоставлении отправителем одновременно с индивидуальным сообщением о нежелательной реакции дополнительных документов на любом государственном языке государства-члена перевод на русский язык представляется держателем регистрационного удостоверения в случае запроса со стороны уполномоченного органа государства-члена.

25. Особые ситуации

Применение лекарственных препаратов в периоды беременности и кормления грудью

544. При организации работы с сообщениями о применении лекарственных препаратов в период беременности и кормления грудью требуется соблюдать положения пунктов 431 - 437 настоящих Правил.

545. При подготовке индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся в результате применения лекарственных препаратов в периоды беременности или кормления грудью, следует обеспечить выполнение положений пунктов 546 - 549 настоящих Правил.

Развитие подозреваемой нежелательной реакции у ребенка (плода), за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или гибели плода

546. В случае развития у плода или ребенка, подвергшихся воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакций, за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или внутриутробной гибели плода, в одном

индивидуальном сообщении должна быть представлена информация о родителе и о ребенке (плоде). В данном случае сообщение является сообщением о родителе - ребенке (плоде). В разделе данных о пациенте "Характеристика пациента" представляется информация о ребенке (плоде).

Данные о матери или отце, которые явились источником воздействия подозреваемого лекарственного препарата на ребенка (плод), должны быть представлены в структурированной форме в разделе "Информация о родителе для случаев сообщений о родителе и ребенке (плоде)" формата электронный данных E2B. В случае если оба родителя явились источником воздействия на ребенка (плод), в структурированном виде представляется информация по матери; информация об отце представляется в кратком описании совместно с иной информацией по краткому медицинскому описанию случая в разделе "Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация о случае" формата электронный данных E2B.

Развитие подозреваемой нежелательной реакции у родителя и ребенка (плода)

547. При развитии подозреваемых нежелательных реакций (за исключением случаев самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности или внутриутробной гибели плода) у родителя и ребенка (плода), подвергшегося воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, формируются два отдельных сообщения о развитии нежелательной реакции у родителя и ребенка (плода). С целью установления взаимосвязи между сообщениями для последующей совместной оценки индивидуальным сообщениям должны быть присвоены взаимосвязанные идентификационные номера с использованием раздела данных "Идентификационный номер индивидуального сообщения, взаимосвязанного с данным сообщением" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Отсутствие нежелательной реакции у ребенка (плода)

548. В случае отсутствия нежелательной реакции у ребенка (плода), подвергшегося воздействию одного или нескольких лекарственных препаратов в результате их применения родителем, сообщение о родителе - ребенке (плоде) не является применимым. Вне зависимости от результата приема одного или нескольких лекарственных препаратов родителем формируется индивидуальное сообщение по родителю как пациенту с описанием внутриутробного воздействия лекарственного препарата на ребенка. В раздел "Характеристика пациента" включаются данные о матери или отце ребенка (плода). Индивидуальное сообщение не подлежит

представлению в случае, если у родителя в результате применения одного или нескольких лекарственных препаратов не развилась нежелательная реакция.

Сообщение о самопроизвольном аборте на ранних сроках беременности или выкидыше

549. При получении сообщения о самопроизвольном аборте на ранних сроках беременности или выкидыше формируется индивидуальное сообщение о родителе как пациенте с включением данных о матери в раздел "Характеристика пациента". В случае приема подозреваемого лекарственного препарата отцом соответствующий элемент структурированных данных выбирается для включения в формируемое сообщение в разделе "Дополнительная информация о лекарственном препарате" формата электронных данных E2B индивидуального сообщения о нежелательной реакции.

Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в научной медицинской литературе

550. При формировании индивидуального сообщения о нежелательной реакции, опубликованного в научной медицинской литературе, к представлению в электронном виде следует учитывать ряд требований:

а) раздел формата электронных данных E2B "Источник литературы" должен быть заполнен с включением указания цифрового (дискретного) идентификатора объекта для публикации в научной медицинской литературе, которая явилась источником информации о нежелательной реакции;

б) подробное описание случая нежелательной реакции должно быть включено в раздел "Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация о случае";

в) по запросу уполномоченного органа в случае необходимости выполнения обзора информации о безопасности держателем регистрационного удостоверения представляется копия соответствующей публикации (с учетом законодательства в области охраны авторских прав). Копия публикации и перевод публикации, если это применимо, включаются в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции в разделе "Прилагаемые документы". В случае если копия публикации представляется отдельно от ранее направленного индивидуального сообщения, первоначально представленное индивидуальное сообщение с включенным дополнительным документом представляется повторно в рамках процедуры внесения изменений в индивидуальное сообщение о нежелательной реакции.

551. В случае если публикация в научной медицинской литературе включает описание развития случаев нежелательных реакций у нескольких пациентов, формируется соответствующее количество индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

Сообщения о нежелательных реакциях, обусловленные передозировкой, развитием зависимости, применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, неправильным применением, ошибкой применения или воздействием лекарственного препарата в результате профессиональной деятельности

552. При формировании сообщений о развитии нежелательных реакций, обусловленных передозировкой, развитием зависимости, применением не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, неправильным применением, ошибкой применения или воздействием в результате профессиональной деятельности, должны использоваться соответствующие термины классификатора MedDRA для правильного отражения характера воздействия лекарственного препарата.

553. Общие принципы отражения особенностей применения лекарственного препарата в формате электронных данных E2B включают следующие особенности:

а) информация о подозреваемом лекарственном препарате в части торгового наименования и (или) действующего вещества включается на основании информации, представленной первоисточником сообщения о нежелательной реакции, с включением в разделы "Торговое наименование лекарственного препарата" и "Наименование действующего вещества";

б) в разделе "Дополнительная информация о лекарственном препарате" выбираются структурированные элементы данных, характеризующих соответствующие причины воздействия лекарственного препарата (например, передозировка, ошибка применения, неправильное применение, развитие зависимости, воздействие в результате профессиональной деятельности, применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата). Указание относительно характера воздействия лекарственного препарата в данном разделе делается в случае, если таковое сделано первоисточником сообщения о нежелательной реакции. В случае если первоисточником не было сделано прямого указания относительно передозировки, ошибки применения, неправильного применения, развития зависимости, воздействия в результате профессиональной деятельности, применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, которое может быть трансформировано в соответствующий термин классификатора MedDRA, однако это следует из контекста клинического описания нежелательной реакции, отправитель может выбрать наиболее соответствующий, по его мнению, структурированный элемент

данных, характеризующий соответствующее воздействие лекарственного препарата с обеспечением последующего сбора информации и уточнения оценки у первоисточника нежелательной реакции;

в) в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" должны быть использованы соответствующие термины нижнего уровня для отражения характера воздействия лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций), развившейся в результате данного воздействия. В случае если это применимо, по результатам оценки сообщения отправителем заполняется раздел "Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)" формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе "Комментарии отправителя";

г) для сообщения об ошибке применения, связанной с ошибочным получением пациентом (отпуском, применением) иного, нежели прописанный (назначенный), лекарственного препарата в разделе "Характеристика роли лекарственного препарата" выбирается элемент данных "Лекарственный препарат не назначен", а в разделе "Информация о лекарственных препаратах" приводятся данные о прописанном (назначенном) лекарственном препарате с указанием того факта, что препарат не был прописан (назначен), и данные об ошибочно примененном лекарственном препарате.

Сообщения о недостаточной терапевтической эффективности лекарственных препаратов

554. При формировании сообщений о недостаточной терапевтической эффективности в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" следует использовать нижний уровень терминов MedDRA, наиболее точно отражающий описание подозреваемой недостаточной терапевтической эффективности, представленное первоисточником сообщения о нежелательной реакции. Подозреваемый лекарственный препарат включается в раздел "Нежелательная реакция (явление)" в случае, если он назначался по показанию, в отношении которого наблюдается ухудшение состояния пациента. Требования к срочному репортированию (в течение 15 календарных дней) о случаях отсутствия терапевтической эффективности распространяются в том числе на случаи, в которых не сообщается о подозреваемой нежелательной реакции (например, для лекарственных препаратов, применяемых для лечения жизнеугрожающих состояний, вакцин, средств контрацепции) и репортером не указано соответствие развившегося у пациента состояния критериям серьезной нежелательной реакции.

Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с дефектом качества

лекарственного препарата или применением фальсифицированных лекарственных препаратов

Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с дефектом качества лекарственного препарата

555. При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с подозреваемым дефектом качества лекарственного препарата, в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" следует использовать нижний уровень терминов MedDRA, наиболее точно отражающий описание дефекта качества, представленное первоисточником сообщения о нежелательной реакции.

556. Общие принципы отражения в формате электронных данных E2B информации о нежелательной реакции включают следующие особенности:

а) в дополнение к обязательному для заполнения разделу "Наименование лекарственного препарата согласно информации первоисточника" заполняется раздел "Информация о лекарственных препаратах" в соответствии с информацией, представленной первоисточником, и согласно указаниям по формированию данных в отношении подозреваемых, взаимодействующих и одновременно назначаемых лекарственных препаратов;

б) в разделе "Дополнительная информация о лекарственном препарате" выбирается элемент структурированных данных в случае наличия соответствующего однозначного указания в сообщении первоисточника: "лекарственный препарат после истечения срока годности", "контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил соответствие требованиям спецификации", "контроль качества серии и партии лекарственного препарата подтвердил несоответствие требованиям спецификации";

в) в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" должны быть использованы соответствующие термины нижнего уровня для отражения характеристики лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций) в результате применения лекарственного препарата с подозреваемым дефектом качества. В случае если это применимо по результатам оценки сообщения отправителем, заполняется раздел "Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)" формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе "Комментарии отправителя";

г) дополнительные комментарии в отношении лекарственного средства в текстовой форме включаются в раздел "Дополнительная информация о лекарственном препарате".

Сообщения о нежелательных реакциях, связанных с применением фальсифицированного лекарственного препарата

557. При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственного препарата, для которого подозревается или подтвержден факт фальсификации действующих, вспомогательных веществ или в целом лекарственного препарата, в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" следует использовать нижний уровень терминов MedDRA, наиболее точно отражающий информацию о фальсифицированном лекарственном препарате, представленную первоисточником сообщения.

558. Общие принципы отражения в формате электронных данных E2B информации о нежелательной реакции включают следующие особенности:

а) в дополнение к обязательному для заполнения разделу "Наименование лекарственного препарата согласно информации первоисточника" заполняется раздел "Информация о лекарственных препаратах" в соответствии с информацией, представленной первоисточником сообщения и согласно указаниям по формированию данных в отношении подозреваемых, взаимодействующих и одновременно назначаемых лекарственных препаратов;

б) в разделе "Дополнительная информация о лекарственном препарате" выбирается элемент структурированных данных "Фальсификат" в случае подозрения или подтверждения факта применения фальсифицированного лекарственного препарата;

в) в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" должны быть использованы соответствующие термины нижнего уровня для отражения характеристики лекарственного препарата и нежелательной реакции (совокупности нежелательных реакций) в результате применения лекарственного препарата, для которого подозревается или подтвержден факт фальсификации. В случае если это применимо, по результатам оценки сообщения отправителем заполняется раздел "Диагноз (синдром) по мнению отправителя, изменение классификационного отнесения реакции (явления)" формы сообщения с включением соответствующих обоснований в разделе "Комментарии отправителя";

г) дополнительные комментарии в отношении лекарственного средства в текстовой форме включаются в раздел "Дополнительная информация о лекарственном препарате".

Сообщения о подозреваемой передаче инфекционного агента посредством применения лекарственного препарата

559. При формировании сообщений о нежелательных реакциях, связанных с подозреваемой передачей инфекционного агента посредством применения лекарственного препарата, в разделе "Нежелательная реакция (явление) в соответствии с терминологией MedDRA" следует использовать нижний уровень терминов MedDRA, наиболее точно отражающий информацию первоисточника сообщения относительно инфекционного агента.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по результатам работы систем организованного сбора данных

560. Общие положения по управлению данными индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, получаемых в ходе проведения пострегистрационных исследований (интервенционных клинических исследований и неинтервенционных исследований) определены в пунктах 468 - 473 настоящих Правил. При формировании индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, выявленных при проведении данных исследований, в формате электронных данных E2B в раздел "Идентификация исследования" необходимо включить информацию о типе исследования, наименовании исследования, номере исследования, присвоенном спонсором, и регистрационном номере исследования.

561. Положения по управлению индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях, полученных при проведении программ поддержки пациентов или маркетинговых исследовательских программ, определены в пункте 475 настоящих Правил.

562. При формировании индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, полученных при выполнении программ организованного сбора данных, следует учитывать ряд рекомендаций:

а) в случае формирования сообщений о нежелательных реакциях, в отношении которых протоколом неинтервенционного пострегистрационного исследования определено выполнение систематизированного сбора данных, либо в случае если программой применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или индивидуального применения предусмотрен активный сбор данных о безопасности, либо в случае получения сообщений в результате выполнения программ поддержки пациентов или маркетинговых исследований, сообщения о нежелательных реакциях считаются полученными по запросу и в разделе "Тип сообщения" выбирается элемент данных "Сообщение, полученное при проведении исследования", если подозревается наличие взаимосвязи между исследуемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией. В разделе "Тип исследования, в котором выявлена нежелательная реакция" выбирается соответствующий

элемент данных "Иные исследования" или "Индивидуальное применение пациентом". В случае если предполагается наличие взаимосвязи нежелательной реакции с лекарственным препаратом, которое не является объектом исследования и не предполагается в качестве причины нежелательной реакции роль реакции взаимодействия с изучаемым лекарственным препаратом, в разделе "Тип сообщения" выбирается элемент данных "Спонтанное сообщение";

б) в случае формирования сообщений о нежелательных реакциях, в отношении которых протоколом неинтервенционного пострегистрационного исследования не определено выполнение систематизированного сбора данных, либо в случае программы применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, или программы персонализированного применения, в которой не предусмотрен активный сбор данных о безопасности, сообщения о нежелательных реакциях считаются спонтанными сообщениями и в разделе "Тип сообщения" выбирается элемент данных "Спонтанное сообщение", если подозревается наличие взаимосвязи между исследуемым лекарственным препаратом и нежелательной реакцией;

в) в случае формирования сообщения о нежелательной реакции, полученной при проведении интервенционного клинического исследования, для которой предполагается наличие взаимосвязи с иным, нежели исследуемый, лекарственным препаратом, а также не предполагается в качестве причины нежелательной реакции роль реакции взаимодействия с исследуемым лекарственным препаратом, сообщение о нежелательной реакции считается спонтанным сообщением и в разделе "Тип сообщения" выбирается элемент данных "Спонтанное сообщение".

26. Получение минимальной отсутствующей информации

563. При получении минимальной отсутствующей информации в отношении ранее невалидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции необходимо соблюдать ряд указаний по внесению данных:

а) дата в разделе данных "Дата получения первичного сообщения от репортера" должна отражать дату получения первоначального невалидного индивидуального сообщения о нежелательной реакции;

б) дата в разделе данных "Дата получения последней информации о сообщении" должна отражать дату получения недостающей минимальной информации для обеспечения соответствия критериям валидности индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях;

в) в раздел "Краткое описание, включая клиническое описание случая, терапевтические меры, исход и дополнительная информация о случае" следует включить указание на то, какие из четырех элементов минимальной

информации о нежелательной реакции отсутствовали в первоначальном сообщении;

г) на каждую дату получения дополнительной информации должна выполняться оценка соответствия требованиям.

27. Качество данных в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции, представляемом в электронном виде, и управление дублирующими сообщениями о нежелательных реакциях

564. Базы данных о нежелательных реакциях государств-членов должны содержать все случаи подозреваемых нежелательных реакций, подлежащие репортированию в соответствии с требованиями настоящих Правил. При представлении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в такие базы данных государств-членов должно быть обеспечено выполнение требований настоящих Правил к электронному формату данных, структурированию и кодированию информации. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений несут ответственность:

а) за выполнение комплекса процедур по обеспечению высокого уровня качества и целостности информации о нежелательных реакциях, представляемых в базы данных о нежелательных реакциях государств-членов;

б) за обеспечение надлежащего мониторинга соответствия используемой терминологии требованиям к применению терминологии путем систематической оценки данных о нежелательных реакциях в базе данных или регулярной оценки произвольной выборки;

в) за соблюдение требований по качеству, достоверности информации и времени представления сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов;

г) за соблюдение требований по качеству, целостности, полноте сообщений о нежелательных реакциях согласно требованиям к их структуре, формату и содержанию;

д) за выполнение процедур по управлению дублирующими сообщениями о нежелательных реакциях.

565. В целях подтверждения соответствия системы качества системы фармаконадзора требованиям к организации работы с дублирующими сообщениями, включая выявление дублирующих сообщений и управление ими, выполнение требований к незамедлительному репортированию, держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить выполнение регулярных и

основанных на оценке риска аудитов системы качества. При выявлении несоответствия системы качества установленным требованиям должны выполняться корректирующие мероприятия, включая проведение последующих аудитов. Даты и результаты всех аудитов подлежат документированию в соответствии с положениями раздела V настоящих Правил.

566. В соответствии с требованиями по поддержанию и совершенствованию системы качества системы фармаконадзора держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами должно быть обеспечено наличие достаточного количества квалифицированного и обученного персонала для выполнения деятельности по фармаконадзору. Специалисты, привлекаемые к выполнению деятельности по фармаконадзору, должны проходить начальное и периодическое последующее обучение в соответствии с выполняемыми функциями и обязанностями. С целью документирования, поддержания и развития компетенций персонала требуется формирование плана и отчетов по обучению, доступных для оценки при проведении аудитов или инспекций системы фармаконадзора.

567. Уполномоченные органы государств-членов регулярно выполняют оценку качества и полноты представляемых держателями регистрационных удостоверений индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, а также выполнения требований по срокам представления сообщений о нежелательных реакциях. По результатам выполненной оценки держателям регистрационных удостоверений могут направляться отчеты, включающие, в случае выявления несоответствий, рекомендации по корректирующим мероприятиям и срокам их выполнения. Способ выполнения корректирующих мероприятий и рекомендуемые сроки выполнения зависят от выявленного несоответствия системы качества (например, корректировка используемого в индивидуальном сообщении терминологического кода MedDRA может быть выполнена путем представления изменений в ранее представленное сообщение).

568. Держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами должна выполняться совместно работа по управлению дублирующими сообщениями таким образом, чтобы гарантировать выявление, оценку, подтверждение и обработку потенциальных дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

28. Обмен данными о нежелательных реакциях в электронном виде между несколькими отправителями и получателями

569. Необходимость обмена данными о нежелательных реакциях в электронном виде между несколькими отправителями или получателями может быть связана с контрактными обязательствами держателей

регистрационных удостоверений либо иными особенностями организации процессов сбора данных о нежелательных реакциях.

570. Процедуры обмена данными о нежелательных реакциях должны быть организованы и выполняться таким образом, чтобы в процессе обмена информация о нежелательной реакции не была потеряна или изменена, за исключением тех случаев, когда участвующей в передаче индивидуального сообщения стороне становятся доступны новые данные о соответствующей нежелательной реакции.

571. В целях улучшения качества представляемых сообщений о нежелательных реакциях в случае выявления отправителем ошибок или несоответствий в сообщении отправителю следует связаться с первоисточником сообщения для обеспечения внесения соответствующих корректировок в первичное сообщение. При невозможности выполнения корректировки первичного сообщения в срок, установленный требованиями к представлению сообщений о нежелательных реакциях, отправитель может внести изменения самостоятельно в части исправления некорректного структурирования данных.

572. На всех этапах обмена данными о нежелательных реакциях в электронном виде должны выполняться требования к формату электронных данных E2B в части представления последующей информации о нежелательных реакциях. Невыполнение данных требований создает риск нарушения системы управления электронными данными о нежелательных реакциях и способствует формированию дублирующих сообщений в базе данных о нежелательных реакциях получателя.

29. Сотрудничество со Всемирной организацией здравоохранения

573. Уполномоченные органы обеспечивают регулярное представление индивидуальных 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 о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения.

VIII. Периодический обновляемый отчет по безопасности

574. Периодический обновляемый отчет по безопасности представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю регистрационного удостоверения представить оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

575. Уполномоченными органами государств-членов должна

выполняться оценка периодического обновляемого отчета по безопасности с установлением возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. По результатам оценки периодического отчета по безопасности 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 общую характеристику лекарственного препарата в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

1. Цели периодического обновляемого отчета по безопасности

576. Основной целью периодического обновляемого отчета по безопасности является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения "польза - риск" лекарственного препарата с учетом всех новых данных о безопасности и кумулятивного влияния этих данных на профиль безопасности или эффективности лекарственного препарата. Периодический обновляемый отчет по безопасности является инструментом пострегистрационной оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата на определенных этапах его жизненного цикла.

577. Периодический обновляемый отчет по безопасности не предназначен для незамедлительного представления важной информации о безопасности или эффективности, а также не является инструментом выявления новой информации по безопасности. Выполнение кумулятивной оценки данных о безопасности и эффективности в периодическом обновляемом отчете по безопасности может приводить к идентификации новых аспектов профиля безопасности или эффективности лекарственного препарата.

578. Держатель регистрационного удостоверения должен постоянно выполнять оценку и анализ влияния новых данных на соотношение "польза - риск", проводить переоценку данного показателя, а также определять необходимость оптимизации соотношения "польза - риск" путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации при выявлении новой информации о безопасности лекарственного препарата в процессе его пострегистрационного применения.

2. Принципы оценки соотношения "польза - риск" в периодическом обновляемом отчете по безопасности

579. Оценка соотношения "польза - риск" должна иметь непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения уровня безопасности пациентов посредством реализации эффективных мер

минимизации риска. Информация о безопасности и эффективности лекарственного препарата, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, которые составляют отчетные периоды, является основой для такой оценки и анализа.

580. Оценка риска основывается на информации обо всех аспектах применения лекарственного препарата, включая длительное применение лекарственного препарата, особенности применения в реальной медицинской практике, применение не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, применение у особых популяций. Источники информации относительно результатов применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению включают данные об оценке применения лекарственного препарата в условиях реальной медицинской практики, данные спонтанного репортирования и публикации в научной медицинской литературе. Оценка пользы основывается на результатах, полученных в ходе клинических исследований, и результатах применения в реальной медицинской практике по одобренным показаниям к применению. Интегрированная оценка соотношения "польза - риск" должна выполняться по каждому из одобренных показаний к применению и учитывать риски, связанные с применением лекарственного препарата не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

581. Оценка включает в себя следующие этапы:

а) критический анализ всей информации о безопасности, полученной за отчетный период, с определением возможных выявленных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках, либо с дополнением уже имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам;

б) критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации о 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;

в) выполнение интегрального анализа соотношения "польза - риск" на основании всех кумулятивных данных с даты первой регистрации лекарственного препарата или даты первого разрешения на проведение интервенционного клинического исследования в каком-либо из государств. В случае если дата первого разрешения на проведение интервенционного клинического исследования недоступна или держатель регистрационного удостоверения не имеет доступа к данным о клинической разработке лекарственного препарата, наиболее ранний доступный период начала

применения лекарственного препарата может быть использован в качестве начального этапа для последующего включения и оценки кумулятивных данных;

г) обобщение информации о мерах минимизации риска, которые могли выполняться или выполнялись на протяжении отчетного периода, и запланированные меры минимизации риска;

д) определение плана оценки сигналов, рисков и (или) предложений по дополнительным мерам по фармаконадзору.

3. Принцип подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности

582. Держатель регистрационного удостоверения должен готовить единый периодический обновляемый отчет по безопасности 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 об отдельных показаниях, формах выпуска, способах введения или режимах дозирования как отдельного раздела периодического обновляемого отчета по безопасности с соответствующим описанием и анализом аспектов профиля безопасности и без подготовки отдельного периодического обновляемого отчета по безопасности. Подготовка отдельного периодического обновляемого отчета по безопасности 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) по согласованию с уполномоченным органом.

4. Справочная информация

583. В качестве справочной информации о лекарственном препарате держателем регистрационного удостоверения могут использоваться следующие источники референтной информации:

перечень основных данных о лекарственном средстве держателя регистрационного удостоверения, который включает информацию о безопасности, показания к применению, режим дозирования, фармакологические свойства и другую информацию в отношении лекарственного препарата. Информация о безопасности, которая включена в перечень основных данных о лекарственном средстве, определяется как основная информация о безопасности держателя регистрационного удостоверения. При подготовке периодического обновляемого отчета по

безопасности в качестве справочной информации о безопасности и основным одобренным показаниям к применению при выполнении оценки риска и пользы лекарственного препарата может использоваться действующая версия перечня основных данных о лекарственном средстве, наиболее приближенная к концу отчетного периода документа. В случае если перечень основных данных о лекарственном средстве не включает информацию об одобренных показаниях к применению, держателем регистрационного удостоверения может быть определен и указан иной документ, который использовался по данному разделу справочной информации;

в случае отсутствия у держателя регистрационного удостоверения перечня основных данных о лекарственном средстве или основной информации о безопасности для лекарственного препарата (например, если лекарственный препарат зарегистрирован только на территории одного государства или региона, либо воспроизведенный или хорошо изученный лекарственный препарат применяется на протяжении большого количества лет), иной документ, который использовался в качестве справочной информации при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности, держателем регистрационного удостоверения может быть определен и указан. В данном случае в качестве справочной информации может быть использована общая характеристика лекарственного препарата, одобренная уполномоченным органом государства-члена. В тех случаях, когда справочная информация в части одобренных показаний к применению представляет собой отдельный от справочной информации о безопасности документ, действующая версия данного документа, наиболее приближенная к концу отчетного периода, должна быть включена в периодический обновляемый отчет по безопасности в качестве приложения.

584. Держателем регистрационного удостоверения должна постоянно выполняться оценка необходимости пересмотра справочной информации о лекарственном препарате и (или) справочной информации по безопасности в связи с получением новой информации по безопасности с целью обеспечения своевременного внесения существенных изменений, произошедших за отчетный период и описанных в разделе 4 "Изменения, внесенные в справочную информацию о безопасности лекарственного препарата" и, если применимо, в разделе 16 "Сигналы и оценка риска" периодического обновляемого отчета по безопасности. Данные существенные изменения могут включать в себя следующее:

а) изменения в разделы "Противопоказания", "Особые указания и меры предосторожности при применении";

б) дополнения в разделы "Нежелательные реакции", "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия";

в) дополнение важной новой информацией раздела "Передозировка";

г) исключение показаний либо иные ограничения применения лекарственного препарата, введенные на основании данных о его безопасности или недостаточной терапевтической эффективности.

585. Держатель регистрационного удостоверения должен представить копии всех версий справочной информации лекарственного препарата, действующих на конец отчетного периода (например, для различных форм выпуска лекарственного препарата, включенных в один периодический обновляемый отчет по безопасности), в качестве приложений к периодическому обновляемому отчету по безопасности. Версии справочной информации лекарственного препарата должны иметь дату вступления в действие и подлежать контролю со стороны держателя регистрационного удостоверения.

586. В случае получения важной информации о безопасности, требующей внесения изменений в действующую справочную информацию лекарственного препарата, после даты окончания сбора данных до представления периодического обновляемого отчета по безопасности в уполномоченный орган государства-члена данная информация должна быть включена в раздел 14 "Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности", если это представляется возможным.

5. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности

587. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен включать кумулятивные данные 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".

588. Поскольку клиническая разработка лекарственного препарата может продолжаться на пострегистрационном этапе, в периодический обновляемый отчет по безопасности должны включаться данные пострегистрационных или клинических исследований по неодобренным показаниям или неодобренным популяциям. Данные о безопасности лекарственного препарата, полученные по результатам применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, также должны быть включены в оценку соответствующих рисков в периодическом обновляемом отчете по безопасности, если это применимо и обоснованно.

589. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен включать обобщающую информацию обо всех источниках получения значимых данных об безопасности и эффективности лекарственного

препарата, которые должны учитываться при выполнении очередной оценки соотношения "польза - риск", доступных держателю регистрационного удостоверения. Источники данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата, которые могут быть использованы при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности, включают в себя:

а) доклинические исследования (токсикологические и исследования *in vitro*);

б) спонтанное репортирование;

в) активные методы мониторинга (например, анализ внутренних или внешних баз данных);

г) исследования качества лекарственного препарата;

д) исследования по оценке использования лекарственного препарата;

е) клинические исследования, включая исследования по неодобренным показаниям к применению;

ж) обсервационные исследования, включая регистры;

з) программы поддержки пациентов;

и) данные систематических обзоров и метаанализов;

к) сайты держателя регистрационного удостоверения в сети Интернет;

л) опубликованные данные научной медицинской литературы или резюме статей, включая информацию, представляемую на научных конференциях и встречах;

м) неопубликованные рукописи;

н) данные партнеров по лицензированию, других спонсоров или научно-исследовательских учреждений;

о) данные уполномоченных органов (все государства мира).

590. Перечень источников информации не является исчерпывающим, дополнительные источники данных могут быть использованы держателем регистрационного удостоверения с целью представления информации о безопасности и эффективности в периодическом обновляемом отчете по безопасности, надлежащей оценки соотношения "польза - риск" и правильного отражения известных и выявленных за отчетный период важных аспектов профиля безопасности и эффективности лекарственного препарата. Перечень источников использованной при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности информации должен быть представлен держателем регистрационного удостоверения в приложении к документу.

591. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен быть разработан в форме документа, состоящего из разделов, определяемых пунктом 590 настоящих Правил. Требования к разделам являются общими для всех держателей регистрационных удостоверений. Объем представления данных может варьироваться по разделам в зависимости от различного уровня доступа держателей регистрационных удостоверений к источникам информации, включаемой в периодический обновляемый отчет по безопасности. Например, держатель регистрационного удостоверения, являвшийся спонсором клинического исследования, имеет доступ к полному объему данных на уровне пациентов, в то время как для других держателей регистрационных удостоверений, не являвшихся спонсорами данного клинического исследования, доступ может быть возможен только к опубликованным данным.

592. Степень детализации информации, представляемой в определенных разделах периодического обновляемого отчета по безопасности, должна определяться сообразно известным и выявленным за отчетный период важным аспектам профиля безопасности и эффективности, составляющим ключевые компоненты оценки соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

593. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен иметь следующую структуру:

Часть I. Титульный лист, включая подпись лица, ответственного за подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности

Часть II. Краткое изложение (резюме)

Часть III. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности

Раздел 1. Введение

Раздел 2. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире

Раздел 3. Меры, принятые за отчетный период, в связи с поступившими данными о безопасности лекарственного препарата

Раздел 4. Изменения, внесенные в справочную информацию о безопасности лекарственного препарата

Раздел 5. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, и особенностей применения в медицинской практике

Подраздел 5.1. Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях

Подраздел 5.2. Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, по данным его применения на рынке

Раздел 6. Обобщенные табличные данные

Подраздел 6.1. Справочная информация

Подраздел 6.2. Обобщенная информация по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований

Подраздел 6.3. Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата

Раздел 7. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период

Подраздел 7.1. Завершенные клинические исследования

Подраздел 7.2. Продолжающиеся клинические исследования

Подраздел 7.3. Длительный последующий мониторинг состояния пациентов

Подраздел 7.4. Иное терапевтическое применение лекарственного препарата

Подраздел 7.5. Новые данные о безопасности при использовании лекарственного препарата в фиксированных комбинациях доз

Раздел 8. Данные неинтервенционных исследований

Раздел 9. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников

Подраздел 9.1. Данные других клинических исследований

Подраздел 9.2. Ошибки применения лекарственного препарата

Раздел 10. Данные доклинических (неклинических) исследований

Раздел 11. Данные научной медицинской литературы

Раздел 12. Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности

Раздел 13. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях

Раздел 14. Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности

Раздел 15. Обзор сигналов (новых, рассматриваемых и закрытых)

Раздел 16. Сигналы и оценка риска

Подраздел 16.1. Обобщающая информация о проблемах по безопасности

Подраздел 16.2. Оценка сигналов

Подраздел 16.3. Оценка рисков и новой информации

Подраздел 16.4. Характеристика рисков

Подраздел 16.5. Эффективность мер минимизации риска (если они применялись)

Раздел 17. Оценка пользы

Подраздел 17.1. Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата

Подраздел 17.2. Новая выявленная информация об эффективности

Подраздел 17.3. Характеристика пользы

Раздел 18. Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям

Подраздел 18.1. Интегрированный анализ в контексте соотношения "польза - риск" (включая медицинскую потребность и важные альтернативы)

Подраздел 18.2. Оценка процедуры анализа соотношения "польза - риск"

Раздел 19. Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия

Раздел 20. Приложения к периодическому обновляемому отчету по безопасности.

Часть I. Титульный лист

594. На титульном листе должна быть указана следующая информация:

наименование лекарственного препарата и действующего вещества:

международная дата регистрации лекарственного препарата;

отчетный период;

дата составления отчета;

данные держателя регистрационного удостоверения;

указание на конфиденциальность информации, включенной в периодический обновляемый отчет по безопасности.

Титульный лист периодического обновляемого отчета по безопасности должен быть заверен подписью уполномоченного лица по фармаконадзору или лица, которому делегирована функция одобрения периодического обновляемого отчета по безопасности.

Если держатель регистрационного удостоверения не имеет информации о фактической международной дате регистрации, необходимо обратиться к спискам опубликованных международных дат регистрации. Если лекарственный препарат не включен в какой-либо список, держателю регистрационного удостоверения следует согласовать с уполномоченным органом возможность использования в качестве международной даты регистрации первой известной даты получения регистрационного удостоверения на действующее вещество.

Часть II. Краткое изложение (резюме)

595. Целью указанного структурного элемента периодического обновляемого отчета по безопасности является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей указанный отчет. Краткое изложение должно включать следующую информацию:

а) введение, указание отчетного периода;

б) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма (формы) выпуска, дозировка (дозировки), способ (способы) введения;

в) оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

г) оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот пострегистрационный период;

д) число государств, на территориях которых разрешено применение лекарственного препарата;

е) обобщенная информация об оценке соотношения "польза - риск";

ж) принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения, внесенные в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в общую характеристику лекарственного препарата на пострегистрационном этапе, или иные меры минимизации риска;

з) заключение.

6. Требования к содержанию каждого раздела периодического обновляемого отчета по безопасности

Часть III. Содержание периодического обновляемого отчета по безопасности

596. Краткое изложение (резюме) должно сопровождаться таблицей содержания периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 1. Введение

597. Введение должно содержать следующую информацию:

а) международную дату регистрации и отчетный период;

б) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтический класс, механизм действия, одобренные показания к применению, форма (формы) выпуска, дозировка (дозировки), способ (способы) введения;

в) краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата и были включены в клинические исследования.

Раздел 2. Регистрационный статус лекарственного препарата в мире

598. В данном разделе должна быть представлена следующая краткая обзорная информация:

а) даты первой регистрации в любом государстве мира;

б) одобренные показания к применению;

в) зарегистрированные формы выпуска и дозировки;

г) указание государств, в которых лекарственный препарат зарегистрирован.

Раздел 3. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными о безопасности лекарственного препарата

599. В данном разделе представляется описание существенных мер, принятых уполномоченными органами, держателем регистрационного удостоверения, спонсором клинических исследований, комитетом по мониторингу и оценке данных, комитетом по этике на основании данных о безопасности за отчетный период как в отношении продолжающихся клинических исследований, так и пострегистрационного применения. К данным мерам относят меры, 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 дополнительная информация (при наличии). В данной части приводится также краткая информация об обновлении статуса ранее принятых мер.

600. Существенные меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата, могут включать в себя:

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования по аспектам безопасности или этическим вопросам;

б) частичная или полная приостановка клинического исследования либо полное прекращение клинического исследования ранее планируемого срока по причине выявленных данных о 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, а также добровольный отказ от подачи заявления на регистрацию;

д) меры минимизации риска, в том числе:

изменения, вносимые в протокол исследования и обусловленные данными о безопасности или эффективности лекарственного препарата (например, изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения в клинические исследования, 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 о безопасности лекарственного препарата;

специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников;

планирование проведения новых исследований по оценке аспектов

профиля безопасности.

601. Существенные меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата, включают в себя:

а) отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;

б) приостановку или отзыв регистрационного удостоверения;

в) меры, принятые в связи с выявлением дефекта качества либо иных причин, связанных с качеством лекарственного препарата;

г) введение плана по минимизации риска, содержащего:

существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

существенные изменения общей характеристики лекарственного препарата, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

специальное информирование медицинских работников;

требование уполномоченных органов по проведению пострегистрационного исследования.

Раздел 4. Изменения, внесенные в справочную информацию о безопасности лекарственного препарата

602. В данном разделе указываются сведения обо всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию о безопасности лекарственного препарата за отчетный период. Данные существенные изменения включают в себя:

изменения в разделах противопоказаний, предостережений, особых указаний;

информация о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, и реакциях взаимодействия;

важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований;

важные данные доклинических (неклинических) исследований (например, изучение канцерогенности).

Информация о данных изменениях должна быть представлена в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности. В приложении к периодическому обновляемому отчету по безопасности должна содержаться версия справочной информации о

безопасности лекарственного препарата с соответствующими изменениями.

Раздел 5. Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, и особенностей применения в медицинской практике

603. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен содержать точную оценку числа пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного препарата, включая все данные об объеме его продаж и количестве назначений. Данная оценка должна сопровождаться качественным и количественным анализом применения лекарственного препарата 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.

604. В данном разделе должна быть представлена оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного препарата (включая краткое описание используемого для оценки метода и указания ограничений используемого метода).

605. Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъекта или пациента должны использоваться во всех разделах периодического обновляемого отчета по безопасности для одного лекарственного препарата. Если замена используемого метода оценки является уместной, то используемый метод и новый метод, а также расчеты по ним должны быть представлены в периодическом обновляемом отчете по безопасности с объяснением замены.

Подраздел 5.1. Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата в клинических исследованиях

606. Данный подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности должен содержать следующую информацию о пациентах, включенных в клинические исследования лекарственного препарата, спонсором которых являлся держатель регистрационного удостоверения (следует 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 лекарственного препарата (при наличии) (например, кумулятивная информация, сгруппированная по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);

в) важные различия между исследованиями в отношении назначаемых доз, путей введения лекарственного препарата, подгрупп пациентов;

г) данные о воздействии в случае, если клинические исследования проводились на особых группах пациентов (например, беременных женщинах, пациентах с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы, пациентах с клинически значимым генетическим полиморфизмом);

д) оценка воздействия, выраженная в виде показателей субъект - время (пациенто-дни, -месяцы или -годы) (при наличии существенных различий по времени воздействия лекарственного препарата между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения, или наличии несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями);

е) данные о воздействии исследуемого препарата на здоровых добровольцев, которые могут иметь меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного препарата в целом в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности если пациенты подвергаются воздействию однократной дозы (должны быть представлены отдельно и при необходимости с пояснениями);

ж) указание по оценке воздействия лекарственного препарата на пациента (в случае, если в обобщенной информации о нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований, указаны серьезные нежелательные реакции);

з) демографическая характеристика пациентов для определенных особо важных клинических исследований (представляется отдельно от информации, указанной в подпунктах "а" - "ж" настоящего пункта).

Подраздел 5.2. Общее число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, по данным его применения на рынке

607. В данном подразделе по возможности должна быть представлена отдельная оценка кумулятивного воздействия (начиная с международной даты регистрации) и воздействия лекарственного препарата за определенный интервал (с даты окончания сбора данных о предшествующем периодическом обновляемом отчете по безопасности). В разделе должны быть приведены оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, 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 лекарственного препарата 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 лекарственного препарата на пациентов.

608. Данные о воздействии лекарственного препарата должны быть приведены по следующим категориям его использования:

а) пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований). В этом случае должна быть приведена общая оценка с данными, представленными с разбивкой по полу, возрасту, показаниям, дозировкам, 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 о воздействии лекарственного препарата на соответствующую подгруппу пациентов;

б) пострегистрационное применение у особых популяционных групп. В случае если на пострегистрационном этапе лекарственный препарат используется у особых популяционных групп, должна быть представлена доступная информация о кумулятивном числе пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, и используемый метод расчета. Источники этих данных могут включать неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных об особых популяционных подгруппах, включая регистры пациентов. Другие источники информации могут включать сбор данных о нежелательных реакциях за рамками клинических исследований с использованием системы спонтанного репортирования (например, в разделе может быть представлена информация о воздействии в период беременности, не сопровождавшемся развитием нежелательной реакции). Популяции, включаемые в оценку по данному разделу, включают следующие виды, но не ограничиваются ими:

педиатрическая популяция;

популяция пожилого возраста;

женщины в период беременности и кормления грудью;

пациенты с нарушениями функции печени и (или) почек;

пациенты с иной важной сопутствующей патологией;

пациенты, степень тяжести заболевания которых отлична от исследуемой в ходе клинических исследований;

субпопуляции с носительством генетического полиморфизма (полиморфизмов);

пациенты с иной (не изученной в ходе клинических исследований) расовой или этнической принадлежностью;

в) особенности применения лекарственного препарата.

609. 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 о безопасности. К числу таких особенностей относятся, в частности, передозировка, развитие зависимости, неправильное применение, применение лекарственного препарата в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных (например, применение противоэпилептического лекарственного средства с целью купирования нейропатической боли или профилактики головной боли при мигрени).

610. В случае если информация об особенностях применения лекарственного препарата, не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций, является необходимой для оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата, она может быть приведена в данной части раздела в обобщенном виде. Источниками данной информации могут являться спонтанные сообщения, запросы о получении медицинских данных, жалобы потребителей, оценка цифровых средств информации и иные источники, доступные держателю регистрационного удостоверения.

611. В данном разделе приводятся данные, позволяющие сделать количественную оценку особенностей применения лекарственного препарата в медицинской практике (при их наличии). Если имеются соответствующие данные, держатель регистрационного удостоверения может внести комментарий о том, насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований либо обуславливается отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив.

612. При определении аспектов применения лекарственного препарата, которые не соответствуют справочной информации, держателем регистрационного удостоверения должна использоваться редакция соответствующего раздела справочной информации действующая по

состоянию на конец отчетного периода указанного отчета (например, одобренные показания, способ введения, противопоказания).

Раздел 6. Обобщенные табличные данные

613. Целью данного раздела является представление данных о серьезных нежелательных реакциях и явлениях, выявленных в ходе клинических исследований, а также на этапе пострегистрационного применения, в форме обобщенных табличных данных. Данные пострегистрационного применения могут включать спонтанные сообщения о нежелательных реакциях (включая сообщения от специалистов системы здравоохранения, потребителей), публикации в научной медицинской литературе, данные уполномоченных органов по фармаконадзору государств мира, а также данные, полученные при проведении неинтервенционных исследований и других программ организованного сбора данных. Держатель регистрационного удостоверения может привести определенные аспекты данных в графическом виде с целью облегчения восприятия и понимания.

614. Данные о нежелательных реакциях представляются в обобщенной табличной форме с использованием терминологии MedDRA на уровне предпочтительных терминов и системно-органных классов.

615. Отнесение нежелательных реакций к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных должно соответствовать критериям серьезности, установленным терминологией настоящих Правил. В случае если индивидуальное сообщение о нежелательной реакции включает серьезные и несерьезные нежелательные реакции, в обобщенных табличных данных указание серьезности делается индивидуально по каждой реакции. Оценка серьезности не должна изменяться при подготовке данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности.

Подраздел 6.1. Справочная информация

616. В данном подразделе указывается версия терминологического классификатора, используемого для представления нежелательных явлений и реакций.

Подраздел 6.2. Обобщенная информация о серьезных нежелательных явлениях, выявленным в ходе клинических исследований

617. В данном подразделе должно быть приведено обоснование для представляемого в периодическом обновляемом отчете приложения, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные о серьезных нежелательных явлениях, выявленных в ходе клинических исследований, организованных держателем регистрационного удостоверения, с

международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата до даты окончания сбора данных о текущем периодическом обновляемом отчете по безопасности. 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 согласно терминологическому классификатору MedDRA по системно-органным классам для исследуемого лекарственного препарата, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это целесообразно, данные могут быть представлены в группированном виде по клиническим исследованиям, показаниям, путям введения и иным переменным.

618. При работе с отдельными видами данных, представленных в указанном подразделе, необходимо учитывать следующее:

а) представление информации о причинно-следственной связи является важным при оценке редких нежелательных реакций. Данные о причинно-следственной связи для индивидуальных случаев нежелательных реакций являются менее значимыми при оценке агрегированных данных, которые позволяют выполнить сопоставление частоты развития между группами сравнения. Исходя из этого, в обобщенной информации следует представлять данные обо всех серьезных и иных нежелательных явлениях и реакциях 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. Целесообразно представление данных, отражающее взаимосвязь назначаемой дозы и частоты нежелательных реакций;

б) в обобщенные табличные данные о серьезных нежелательных явлениях, выявленных при проведении клинического исследования, включаются термины, для которых было определено соответствие критериям серьезного нежелательного явления. Информация о нежелательных явлениях, не отвечающих критериям серьезных, включается в отчет по клиническому исследованию;

в) 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

периодического обновляемого отчета по безопасности;

г) определенные нежелательные реакции могут быть исключены из обобщающей информации, но все подобные исключения должны обосновываться в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключаемые из процедуры специального сбора и незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции или совпадают с конечными точками, могут быть исключены из обобщающей информации.

Подраздел 6.3. Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения лекарственного препарата

619. В данном разделе представляются обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные о нежелательных реакциях кумулятивно за весь период и за отчетный период, с международной даты регистрации лекарственного препарата до даты окончания сбора данных, и 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 данные, опубликованные в научной медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции, полученные по результатам спонтанного репортирования, а также серьезные нежелательные реакции по данным неинтервенционных исследований и других неинтервенционных программ сбора данных должны быть представлены в одной таблице. В таблице данные должны быть распределены согласно классификации терминологического классификатора MedDRA по системно-органным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных о показаниях, способе введения и иных параметрах.

Раздел 7. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период

620. В данном разделе следует представить обобщенную оценку клинически важных данных об эффективности и безопасности лекарственного препарата, выявленных за отчетный период при проведении клинических исследований держателем регистрационного удостоверения. По возможности данные следует разбить на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослую и детскую популяции), показаниям, режимам дозирования и регионам.

621. Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, должны быть представлены в табличной форме в разделе 15 периодического

обновляемого отчета по безопасности "Обзор сигналов: новые, рассматриваемые или закрытые". Описание процедуры и результатов завершенной в отчетной период оценки сигналов с обоснованием их последующего отнесения к отклоненным сигналам либо потенциальным или идентифицированным рискам включается в раздел 16.2 "Оценка сигналов" периодического обновляемого отчета по безопасности. Новая информация о ранее известных потенциальных или идентифицированных рисках, не оцениваемая как новый выявленный сигнал, отражается в разделах 16.3 "Оценка рисков и новой информации" и 16.4 "Характеристика рисков" периодического обновляемого отчета по безопасности.

622. Данные о безопасности и эффективности, полученные при проведении клинических исследований, в которых держатель регистрационного удостоверения не являлся спонсором, представляются в других соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности. В данном разделе представляется обобщенная, полученная при проведении клинических исследований информация о недостаточной терапевтической эффективности лекарственного препарата при назначении по одобренным показаниям для лечения заболеваний, не представляющих угрозу для жизни. Данные о недостаточной эффективности при лечении или профилактике серьезных или жизнеугрожающих заболеваний, выявленные по результатам клинических исследований, подлежат представлению в разделе 13 "Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях" периодического обновляемого отчета по безопасности.

623. В приложении к данному разделу держатель регистрационного удостоверения должен перечислить организованные им интервенционные клинические исследования, которые были завершены или продолжают выполняться в отчетный период, с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков или подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата с указанием следующих данных о каждом из исследований:

а) идентификационный номер клинического исследования (например, номер протокола исследований или иной идентификатор);

б) наименование исследования (сокращенное наименование, если применимо);

в) вид исследования (например, рандомизированное клиническое исследование, когортное исследование, исследование "случай - контроль");

г) исследуемая популяция, включая государство и другие характеристики популяции (например, педиатрическая популяция или пациенты с нарушением функции почек);

д) статус исследования: выполняемое (исследование начато и продолжается) или завершенное (завершен отчет о клиническом исследовании).

Подраздел 7.1. Завершенные клинические исследования

624. В данном подразделе следует представить 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. Подраздел может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также содержать доказательства новых выявленных сигналов по безопасности.

Подраздел 7.2. Продолжающиеся клинические исследования

625. 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), она должна быть кратко изложена в данном разделе. Этот подраздел также может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее валидированные сигналы по безопасности, а также содержать доказательства новых выявленных сигналов по безопасности.

Подраздел 7.3. Длительный последующий мониторинг состояния пациентов

626. Если имеются данные о длительном последующем наблюдении пациентов, включенных в клинические исследования, в подразделе приводится информация о полученных в результате такого наблюдения данных, значимых с точки зрения профиля безопасности.

Подраздел 7.4. Иное терапевтическое применение лекарственного препарата

627. Данный подраздел должен включать клинически важную информацию о безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам, предусматривающим систематизированный сбор данных о безопасности (например, программы расширенного доступа, программы применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания,

программа индивидуального доступа и др.).

Подраздел 7.5. Новые данные о безопасности при использовании лекарственного препарата в фиксированных комбинациях доз

628. 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 о безопасности применения комбинированной терапии;

б) в случае если лекарственный препарат является комбинированным лекарственным препаратом, данный подраздел должен обобщать важную информацию о безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

Раздел 8. Данные неинтервенционных исследований

629. В данном разделе обобщаются информация о безопасности или данные, которые получены по результатам неинтервенционных клинических исследований (например, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров пациентов, программ активного мониторинга), организованных держателем регистрационного удостоверения, стали доступны в отчетный период и могут влиять 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.

630. Держатель регистрационного удостоверения должен включать в приложение к периодическому обновляемому отчету по безопасности 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 минимизации риска, которые были выполнены или выполняются в отчетный период (например, пострегистрационные исследования безопасности), с указанием информации о каждом из исследований в соответствии с пунктом 623 настоящих Правил.

631. Итоговые отчеты, которые были подготовлены на протяжении отчетного периода, должны включаться в приложение к периодическому

обновляемому отчету по безопасности.

632. В раздел может быть включена обобщенная информация об оценке данных, полученных по результатам выполнения программ поддержки пациентов, в случае если она не включена в иные разделы периодического обновляемого отчета по безопасности. Описание и оценка сигналов или рисков, выявленных держателем регистрационного удостоверения при выполнении данных программ, включается в раздел 16 периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 9. Данные других клинических исследований и данные, полученные из других источников

Подраздел 9.1. Данные других клинических исследований

633. В подразделе должна быть обобщена информация, которая относится к оценке соотношения "польза - риск" лекарственного препарата и получена по результатам иных клинических исследований, к которым у держателя регистрационного удостоверения был доступ за отчетный период (например, результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований, данные о безопасности партнеров по разработке лекарственного препарата и др.).

Подраздел 9.2. Ошибки применения лекарственного препарата

634. В подразделе должна быть обобщена информация, которая отражает полученные за отчетный период данные о случаях ошибок применения или потенциальных ошибках применения, в том числе не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций. Ошибка применения может возникнуть на любом этапе процесса применения лекарственного препарата и может быть связана с пациентом, потребителем или специалистом системы здравоохранения. Потенциальная ошибка применения может быть либо не быть связана с пациентом и представляет собой случай, при котором формируются обстоятельства, способные привести к ошибке применения. В разделе представляется информация, которая, согласно оценке держателя регистрационного удостоверения, может учитываться при интерпретации данных о безопасности или оценке соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

Раздел 10. Данные доклинических (неклинических) исследований

635. В разделе представляется обобщенная информация о значимых в отношении профиля безопасности данных, полученных в результате доклинических (неклинических) исследований *in vivo* и *in vitro* (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или

иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Результаты исследований, которые были выполнены с целью изучения определенных проблем безопасности, должны быть представлены в разделе вне зависимости от полученных данных. Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе "Сигналы и оценка риска" и разделе "Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям" периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 11. Данные научной медицинской литературы

636. В разделе представляется обобщенная информация о полученных новых и значимых данных по безопасности, опубликованных в прошедшей экспертную оценку в научной медицинской литературе либо полученных из неопубликованных монографий, которые относятся к лекарственному препарату и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

637. Поиск информации в научной медицинской литературе для подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности должен быть шире, чем поиск в медицинской литературе индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, поскольку должен включать также исследования, в ходе которых были оценены исходы нежелательных реакций с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

638. Особые аспекты профиля безопасности, которые должны приниматься во внимание при поиске информации, но при этом могут быть не выявлены при выполнении литературного поиска с целью получения данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций, включают в себя:

исходы беременности (включая прерывание беременности), которые не сопровождались нежелательными последствиями;

применение лекарственного препарата в педиатрической популяции;

реализация программ применения лекарственного препарата, назначенного в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, и персонализированным программам назначения;

отсутствие эффективности лекарственного препарата;

асимптоматическую передозировку;

несоответствующее общей характеристике лекарственного препарата и неправильное применение лекарственного препарата;

ошибки применения, 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.

Раздел 12. Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности

639. Данный раздел создается только в тех случаях, когда по договоренности с уполномоченными органами держателем регистрационного удостоверения подготавливается более одного периодического обновляемого отчета по безопасности для лекарственного препарата (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 один периодический обновляемый отчет по безопасности на одно действующее вещество (если иное не определяется уполномоченным органом). В частных случаях по решению уполномоченных органов держателем подготавливается серия периодических обновляемых отчетов по безопасности для одного лекарственного препарата. При этом в данном разделе каждого последующего периодического обновляемого отчета по безопасности такой серии должны быть обобщены значимые данные о безопасности из других периодических обновляемых отчетов по безопасности, если только такое обобщение не представлено в иных разделах данного отчета.

640. При наличии доступа других держателей регистрационных удостоверений, спонсоров клинических исследований или иных партнеров к данным периодических обновляемых отчетов по безопасности на аналогичные лекарственные препараты держатель регистрационного удостоверения должен представить в обобщенном виде значимые данные о безопасности, полученные из представляемых ими периодических обновляемых отчетов по безопасности за отчетный период.

Раздел 13. Недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, установленная в контролируемых клинических исследованиях

641. Если при выполнении клинических исследований лекарственных препаратов, которые используются для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, получены данные, свидетельствующие 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 периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 14. Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности

642. В данном разделе обобщаются потенциально важные данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата, которые были получены после окончания сбора данных, но до подготовки окончательной редакции периодического обновляемого отчета по безопасности. К таким данным относятся значимые клинические данные из новых публикаций, значимые данные, полученные в результате последующего за завершением лечения наблюдения за пациентами, клинически важные токсикологические данные, а также информация о действиях держателя регистрационного удостоверения, независимых комитетов по оценке данных, уполномоченных органов, предпринятых 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 нежелательной реакции (например, первый зарегистрированный случай развития важного нежелательного явления у человека), содержать важный сигнал, касающийся безопасности лекарственного препарата, или дополнительную информацию для оценки проблемы по безопасности, представленной в периодическом обновляемом отчете по безопасности. В раздел также включается выявленная на протяжении данного периода информация о безопасности, которая предполагает внесение существенных изменений в справочную информацию о лекарственном препарате (например, о новой нежелательной реакции, предостережении или противопоказании). Данные раздела должны быть учтены при составлении подраздела 16.3 "Оценка рисков и новой информации" раздела 16 "Сигналы и оценка риска" периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 15. Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные)

643. Целью данного раздела является представление обзора выявленных сигналов, сигналов, полученных в период проведения оценки нежелательных реакций, а также сигналов, полученных за отчетный период, оценка которых уже завершена. В данный раздел должны включаться сигналы, в отношении которых выполнен первый этап оценки и согласно результатам валидации определена обоснованность выполнения последующих этапов оценки. Сигналы могут быть выявлены по результатам применения качественного метода (например, на основании получения одного или серии случаев сообщений о нежелательной реакции) или количественного метода (например, на основании показателя диспропорциональности, результатов клинических или эпидемиологических исследований), а также могут быть

результатом запроса о предоставлении информации по безопасности со стороны уполномоченного органа (любой из стран мира).

644. Решение относительно последующей классификации сигналов, а также заключения по результатам выполненной оценки, включая медицинскую оценку и научную интерпретацию имеющихся данных, держатель регистрационного удостоверения представляет в разделе 16 "Сигнал или оценка риска" периодического обновляемого отчета по безопасности.

645. К новым сигналам относятся сигналы, выявленные за отчетный период. Новая клинически важная информация, полученная на протяжении отчетного периода в отношении ранее закрытого сигнала, также должна рассматриваться как новый сигнал на основании выявления новых аспектов по ранее отклоненному сигналу, либо определения необходимости дальнейшей верификации имеющихся данных. Новые сигналы могут быть классифицированы как закрытые или рассматриваемые в зависимости от статуса данных сигналов по состоянию на конец отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности. Например, к новым сигналам относится получение новой информации, по результатам оценки которой выполнены или могут потребоваться следующие мероприятия:

возобновлена работа по ранее закрытому либо отклоненному сигналу в результате получения новой информации;

определено возможное клинически важное отличие характеристик идентифицированного риска по степени тяжести или частоты проявления (например, новая информация предполагает возможность более серьезного исхода в виде развития печеночной недостаточности по ранее описанному проявлению в виде транзиторного повышения активности печеночных ферментов либо для ранее описанной нейтропении получено сообщение о развитии агранулоцитоза с исключением иных альтернативных причин данного состояния);

определено возможное отличие характеристик идентифицированного риска по степени тяжести или частоте проявления для определенной подгруппы пациентов;

предполагается необходимость внесения дополнений (в случае подтверждения потенциального риска) в предостережения или особые указания, противопоказания, внесения изменений в показания или целевые популяции, либо принятие иных мер минимизации риска.

646. Держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена в табличной форме следующая информация по рассматриваемым или закрытым по состоянию на конец отчетного периода сигналам (в данном разделе отчета либо в приложении к нему):

краткое описание сигнала;

дата выявления сигнала держателем регистрационного удостоверения;

статус сигнала по состоянию на конец отчетного периода (рассматриваемый или закрытый);

дата закрытия сигнала, если применимо;

краткое резюме ключевых данных;

планы по дальнейшей оценке сигнала;

принятые или планируемые действия.

647. Подробное описание оценки закрытых сигналов не включается в данный раздел и должно быть представлено в подразделе 16.2 "Оценка сигналов" периодического обновляемого отчета по безопасности. Оценка новой информации по ранее выявленным идентифицированным или потенциальным рискам, которая не была оценена как новый сигнал, представляется в подразделе 16.3 "Оценка рисков и новой информации" периодического обновляемого отчета по безопасности.

648. В случае если держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа была выполнена оценка определенной проблемы, связанной с применением лекарственного препарата и не оцениваемой как сигнал, и по результатам выполненного анализа не подтверждено отнесение данной проблемы к сигналу, в разделе приводится обобщенная информация с описанием полученных результатов оценки. Если по результатам выполненной оценки проблема подлежит отнесению к сигналам, информация должна быть включена в подраздел 16.2 "Оценка сигналов" (в табличные данные о сигналах) периодического обновляемого отчета по безопасности.

Раздел 16. Сигналы и оценка риска

649. Целью данного раздела является представление:

краткого резюме известных и неизвестных характеристик важных идентифицированных, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации по состоянию на начало отчетного периода в соответствии с периодическим обновляемым отчетом по безопасности;

оценки всех закрытых за отчетный период сигналов;

оценки новой информации о ранее установленных важных идентифицированных и важных потенциальных рисках;

краткой информации об эффективности мероприятий по минимизации

рисков.

Информация в данном разделе не должна дублировать данные, представленные в других разделах периодического обновляемого отчета по безопасности, и должна отражать интерпретацию и критическую оценку имеющихся данных с формированием характеристики рисков, оцениваемых как важные для лекарственного препарата. В разделе, предназначенном для представления обобщенной аналитической информации, как правило, не требуется представлять описание индивидуальных случаев, однако описание клинической оценки отдельных случаев может быть обоснованным, если данные случаи являются базовыми для характеристики и клинической оценки проявления риска.

Подраздел 16.1. Обобщающая информация по проблемам безопасности

650. Целью данного подраздела является представление основной обобщающей информации о важных проблемах по безопасности лекарственного препарата с указанием в отношении каждого аспекта безопасности сведений о том, какая новая оценка данного аспекта может быть выполнена.

651. При определении важности каждого из аспектов риска следует принимать во внимание следующие факторы:

а) серьезность риска, связанного с лекарственным препаратом, с медицинской точки зрения, включая влияние на состояние пациентов;

б) частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость риска;

в) потенциальное влияние на общественное здоровье (здоровье населения) (частота риска в популяции, размер популяции, подвергшейся воздействию);

г) оценка общественной приемлемости риска в случаях возможного влияния лекарственного препарата на общественное здоровье (здоровье населения) (например, отказ от программы вакцинации).

652. Обобщающая информация должна представлять имеющиеся сведения о безопасности лекарственного препарата по состоянию на начало отчетного периода в соответствии с периодическим обновляемым отчетом по безопасности и отражать:

а) важные идентифицированные риски;

б) важные потенциальные риски;

в) отсутствующую информацию.

653. 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 в соответствии с периодическим обновляемым отчетом по безопасности.

654. В отношении лекарственных препаратов, не имеющих спецификации по безопасности, данный подраздел должен содержать данные о важных идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного препарата, на основании данных предрегистрационного и пострегистрационного периода, в том числе следующую информацию:

о важных нежелательных реакциях;

о взаимодействии с другими лекарственными препаратами;

о выявленных ошибках применения;

о взаимодействии с продуктами питания или иными веществами;

о результатах воздействия на организм при выполнении профессиональной деятельности;

о классовых фармакологических эффектах.

Обобщающие сведения по отсутствующей информации должны содержать оценку критичности недостатков в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

Подраздел 16.2. Оценка сигнала

655. Информация, представляемая в данном подразделе, должна обобщать результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период. Сигналы могут быть закрыты по результатам выполненной оценки по причине отклонения сигнала либо подтверждения сигнала с отнесением его к числу важных потенциальных или идентифицированных рисков. В подраздел включается оценка по двум категориям сигналов:

сигналы, которые по результатам оценки могут быть отнесены к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности;

сигналы, которые по результатам оценки были отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки, имеющейся на дату проведения процедуры оценки информации. Для каждой из категорий сигналов должно быть представлено подробное описание с детальным обоснованием сделанных выводов держателя регистрационного удостоверения по отклонению сигнала либо отнесению его к числу потенциальных или

идентифицированных рисков. Объем и степень детализации представляемого описания выполненной оценки сигнала зависят от медицинской значимости данного аспекта профиля безопасности (например, серьезности, обратимости, исходов, повышающих заболеваемость, и смертности), потенциального влияния на общественное здоровье (здоровье населения) (например, распространенности применения, частоты и значимости применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата), а также степени достаточности доказательной базы по сигналу. При включении в раздел данных об оценке нескольких сигналов по двум категориям следует представлять информацию в следующей последовательности:

закрытые и ложные сигналы;

закрытые сигналы, отнесенные к категории важных потенциальных рисков;

закрытые сигналы, отнесенные к категории важных идентифицированных рисков;

закрытые сигналы, определяемые как потенциальные риски и не отнесенные к категории важных;

закрытые сигналы, определяемые как идентифицированные риски и не отнесенные к категории важных.

Оценка закрытых сигналов должна быть представлена либо с учетом показаний, либо с учетом популяций в случаях, когда это применимо.

Оценка сигнала может включать в себя оценку доклинических и клинических данных и должна быть исчерпывающей по отношению к возможным источникам получения информации.

В рамках процесса управления сигналами оценка сигнала уполномоченным органом после проведения исходного анализа и приоритизации сигнала представляет собой процесс оценки всех имеющихся данных о сигнале с целью определения необходимости принятия регуляторных мер.

656. Описание оценки сигналов должно быть включено в данный подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности или представлено в виде приложения к отчету и содержать информацию о следующих аспектах:

а) источник или причина формирования сигнала;

б) обоснование, имеющее отношение к оценке;

в) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска (если применимо), использованные для обзора термины MedDRA (например,

термины предпочтительного уровня, термины высшего уровня, системно-органный класс и т.д.) или стандартизированных запросов MedDRA) либо аналитические подходы;

г) результаты (обобщенная информация) по итогам критического анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала. В случаях, когда это представляется важным, результаты могут включать описание серии случаев или индивидуальный показательный случай нежелательной реакции;

д) обсуждение;

е) заключение, включая предлагаемые действия.

Подраздел 16.3. Оценка рисков и новой информации

657. Держатель регистрационного удостоверения должен представить критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении ранее выявленных рисков, которая не включена в подраздел 16.2 "Оценка сигналов" периодического обновляемого отчета по безопасности. Новая информация о безопасности, которая представляет собой сигнал, в отношении ранее установленного риска или ранее отклоненный сигнал должна быть представлена в табличном формате и в подразделе 16.2 "Оценка сигналов", если сигнал закрыт за отчетный период периодического обновляемого отчета по безопасности. В данном подразделе представляется обновленная информация о ранее установленных рисках, которая не оценивается как сигнал. Примерами такой информации являются данные, которые подтверждают потенциальный риск с изменением его классификационного отнесения на идентифицированный риск либо дополняют характеристику ранее установленного риска.

658. Новая информация должна быть представлена по следующим аспектам рисков:

а) важных потенциальных рисков;

б) важных идентифицированных рисков;

в) другим потенциальным рискам, не отнесенным к категории важных;

г) другим идентифицированным рискам, не отнесенным к категории важных;

д) обновление сведений об отсутствующей информации.

659. При оценке основное внимание должно быть уделено новой информации, полученной за отчетный период, и обоснованной интерпретации влияния полученных данных на понимание и характеристику рисков. На основании выполненной оценки влияния может быть сделано обновление характеристики важных потенциальных и важных

идентифицированных рисков в подразделе 16.4 "Характеристика рисков" периодического обновляемого отчета по безопасности. Уровень детализации представляемого описания выполненной оценки должен соответствовать имеющейся доказательной базе по этим рискам и значимости их влияния на общественное здоровье (здоровье населения).

660. Описание оценки новой информации или обновление сведений об отсутствующей информации должно быть включено в данный подраздел периодического обновляемого отчета по безопасности или представлено в виде приложения к отчету и предусматривать следующие аспекты:

источник или причину формирования сигнала;

обоснование, имеющее отношение к оценке;

методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;

результаты (обобщенная информация) критического анализа данных, рассматриваемых при оценке сигнала;

обсуждение;

заключение, включая вывод относительно подтверждения или отклонения оснований для обновления характеристики важных потенциальных или идентифицированных рисков, согласно оценке новой информации за отчетный период.

В подразделе должна быть отражена и критически оценена вся новая информация относительно популяций, которые подверглись воздействию лекарственного препарата в отчетный период, а также должны быть приведены данные об отсутствующей информации и указаны нерешенные проблемы. Все аспекты неопределенности данных подлежат объективному указанию.

Подраздел 16.4. Характеристика рисков

661. В подразделе дается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании обобщенных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается отсутствующая информация.

662. С учетом источника данных информация о рисках должна включать в себя следующие сведения (если применимо):

частота;

число выявленных случаев (числитель) и точность оценки с учетом источника данных;

объем назначений (знаменатель), выраженный как число пациентов, пациенто-месяцев (пациенто-лет) и др., и точность оценки;

оценка относительного риска и ее точность;

оценка абсолютного риска и ее точность;

влияние на пациента (симптомы, качество и количество лет жизни);

влияние на общественное здоровье (здоровье населения);

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, способ введения;

продолжительность лечения, период риска;

предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторировать состояние по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

обратимость;

потенциальный механизм;

уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов (при наличии).

В случае если отсутствующая информация оценивается как важная, соответствующие сведения включаются в перечень проблем по безопасности. Информация подлежит представлению с указанием ограничений имеющейся базы данных (с учетом числа пациентов, включенных в исследования, кумулятивного воздействия или длительного применения и других ограничений).

663. При подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности 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. В отчете может быть представлена следующая информация:

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).

Подраздел 16.5. Эффективность мер минимизации риска (если применимо)

664. Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо снижение степени их тяжести. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций. Меры минимизации риска включают в себя рутинные меры (например, изменения в общей характеристике лекарственного препарата) или дополнительные меры (например, непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения, подготовка и распространение образовательных материалов).

665. В подразделе должны быть представлены результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация об эффективности и (или) ограничениях конкретных мер минимизации риска в отношении важных идентифицированных рисков, которая была получена за отчетный период. Результаты выполнения оценки эффективности мер минимизации риска, полученные в одном государстве-члене, которые могут быть полезны и использованы при реализации в других государствах-членах, являются важными и подлежат представлению в отчете. Результаты оценки эффективности мер минимизации риска, которые были получены в отдельном регионе за отчетный период, представляются в региональном приложении к отчету.

Раздел 17. Оценка пользы

666. В данном разделе в подразделах 17.1 "Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата" и 17.2 "Новая выявленная информация об эффективности лекарственного препарата" представляется основная и новая информация об эффективности лекарственного препарата, формирующая характеристику пользы лекарственного препарата, описание которой подлежит представлению в подразделе 17.3 "Характеристика пользы" с последующим включением в интегрированную оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата в разделе 18 "Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным

показаниям".

Подраздел 17.1. Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата

667. В данном подразделе представляется основная информация, касающаяся эффективности лекарственного препарата в ходе клинических исследований и при применении в медицинской практике (на начало отчетного периода). Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению, включенным в справочную информацию по лекарственному препарату.

668. Для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, целевыми популяциями и (или) способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

669. Для лекарственных препаратов, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать в себя достаточную информацию для обоснования обновленной характеристики пользы лекарственного препарата, отраженной в подразделе 17.3 "Характеристика пользы" периодического обновляемого отчета по безопасности. Содержание и степень детализации информации, представленной в данном подразделе, должна быть достаточной для обоснования характеристики пользы в подразделе 17.3 "Характеристика пользы" и оценки соотношения "польза - риск" в подразделе 18 "Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям" и может включать (при необходимости) следующие аспекты:

а) эпидемиология и происхождение заболевания;

б) характеристика пользы (например, диагностическая, профилактическая, симптоматическая, болезнь-модифицирующая);

в) важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);

г) доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (например, сравнительные клинические исследования с активным контролем, метаанализы, обсервационные исследования);

д) тенденции и (или) доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (например, возрастным, половым, этническим), по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму в случае, если это имеет отношение к оценке соотношения "польза - риск".

Подраздел 17.2. Новая выявленная информация об эффективности

670. Для некоторых лекарственных препаратов за отчетный период может быть получена новая информация об эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая должна быть представлена в данном подразделе. В отношении одобренных показаний к применению может быть представлена новая информация об эффективности при применении в условиях реальной медицинской практики (при наличии). Информация о доказательной базе в отношении неодобренных показаний по применению не включается в раздел в случае, если это имеет отношение к оценке соотношения "польза - риск".

671. Информация об эффективности лекарственного препарата при применении по новым показаниям, которые были одобрены на протяжении отчетного периода, также подлежит отражению в данном подразделе. Содержание и степень детализации информации, представленной в подразделе, должна быть достаточной для обоснования характеристики пользы в подразделе 17.3 "Характеристика пользы" и оценки соотношения "польза - риск" в подразделе 18 "Интегрированная оценка соотношения "польза - риск" лекарственного препарата" периодического обновляемого отчета по безопасности.

672. Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, противомикробным и иным препаратам, для которых изменения терапевтической среды могут повлиять на соотношение "польза - риск" с течением времени.

Подраздел 17.3. Характеристика пользы

673. В подразделе представляется объединенная информация, касающаяся основных и новых данных о терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период (по одобренным показаниям).

674. В случае отсутствия новых данных по профилю эффективности и отсутствия значительных изменений профиля безопасности данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел 17.1 "Важная базисная информация об эффективности лекарственного препарата, полученная в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике" периодического обновляемого отчета по безопасности.

675. В случае если за отчетный период была получена новая информация о терапевтической пользе и не было значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводится объединенная информация об основных и новых данных.

676. В случае наличия существенных изменений профиля безопасности либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший

уровень терапевтической пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в данном подразделе должна быть приведена краткая критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практики с указанием следующей информации:

а) краткое описание доказательного уровня данных о терапевтической пользе (проводится оценка сравнительного аспекта эффективности, степени выраженности эффекта, правильности статистической обработки, слабых и сильных аспектов методологии, соответствия данных в разных исследованиях);

б) новые сведения, поставившие под сомнение суррогатные конечные точки (при наличии);

в) клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;

г) возможность обобщения информации о терапевтическом эффекте у целевых подгрупп (например, информация о недостаточности терапевтического эффекта в какой-либо популяционной подгруппе);

д) адекватность характеристики "доза - терапевтический ответ";

е) продолжительность эффекта;

ж) сравнительная эффективность;

з) определение степени, в которой данные об эффективности, полученные в результате клинических исследований, могут быть обобщены с учетом популяций, по отношению к которой применяется лекарственный препарат в медицинской практике.

Раздел 18. Интегрированный анализ соотношения "польза - риск" по одобренным показаниям

677. В данном разделе держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска лекарственного препарата при его применении в клинической практике. Представляются критический анализ и объединенная информация на основе данных предыдущих разделов в части пользы и риска без дублирования информации, содержащейся в подразделах 16.3 "Оценка рисков и новой информации" и 16.4 "Характеристика пользы" периодического обновляемого отчета по безопасности.

Подраздел 18.1. Интегрированный анализ в контексте соотношения "польза - риск" (включая медицинскую потребность и важные альтернативы)

678. В данном подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном препарате по одобренным показаниям, обобщенное с учетом альтернатив или альтернативного лечения (медикаментозных, хирургических или иных методов, включая отсутствие лечения).

Подраздел 18.2. Оценка процедуры анализа соотношения "польза - риск"

679. 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 одного показания оценка этого соотношения "польза - риск" должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп (если представляется возможным).

680. В подразделе должна быть представлена основная информация в отношении оценки пользы и рисков:

а) ключевая информация о пользе и риске, представленная в предшествующих разделах, объединенная с целью оценки их соотношения;

б) оценка контекста применения лекарственного препарата (излечение, профилактика, диагностика), степени тяжести и серьезности заболевания, целевой популяции (относительно здоровые, с хроническими заболеваниями, редкими состояниями);

в) в отношении пользы - оценка ее характера, клинической значимости, продолжительности и выраженность эффекта, возможности распространения полученных данных на всю популяцию, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, индивидуальные аспекты пользы;

г) в отношении риска - оценка клинической значимости (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), в том числе аспектов риска, связанных с применением лекарственного препарата не в соответствии с показаниями, включенными в одобренную общую характеристику лекарственного препарата, применением по неодобренным показаниям или у неодобренных популяций в рамках клинических исследований и неправильным применением;

д) при формулировке оценки соотношения "польза - риск" - слабые и сильные стороны, а также неопределенность доказательной базы в части пользы и рисков с описанием их влияния на оценку (с указанием

характеристики ограничений выполненной оценки).

681. Для оценки соотношения "польза - риск" представляются описание и аргументация используемой методологии, а также следующая информация:

предположения, которые подтверждают сделанный вывод об оценке соотношения "польза - риск";

комментарии относительно возможности выражения пользы и риска в том виде, который использован для представления и возможности их сопоставления;

в случае представления формальной количественной или полуколичественной оценки соотношения - включается обобщенное описание методов оценки.

Экономическая оценка (например, "стоимость - эффективность") не должна рассматриваться при оценке соотношения "польза - риск".

В случае получения важной новой информации или при подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности по запросу уполномоченного органа держателем регистрационного удостоверения должна выполняться детальная оценка соотношения "польза - риск" на основании кумулятивных данных о пользе и рисках. В случае если за отчетный период была получена незначительная новая информация, оценка соотношения "польза - риск"" должна быть направлена на оценку обновленных данных по безопасности, полученных за отчетный период.

Раздел 19. Заключение периодического обновляемого отчета по безопасности и предлагаемые последующие действия

682. Заключительный раздел периодического обновляемого отчета по безопасности 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).

683. Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения "польза - риск", держатель регистрационного удостоверения должен оценить необходимость изменения справочной информации о лекарственном препарате и предложить соответствующие изменения.

684. При необходимости заключение должно включать в себя предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценке соотношения "польза - риск", в том числе меры минимизации риска, с целью их последующего обсуждения с уполномоченными органами государств-членов.

685. В отношении лекарственных препаратов, имеющих план по фармаконадзору и минимизации рисков, предложения по изменениям, в случае определения необходимости, должны быть включены в план.

686. На основании оценки кумулятивных данных по безопасности и оценки соотношения "польза - риск" держатель регистрационного удостоверения должен сделать в периодическом обновляемом отчете по безопасности заключение относительно необходимости внесения изменений в справочную информацию о лекарственном препарате и (или) выполнения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или минимизации рисков. Предлагаемые изменения для внесения в справочную информацию о применении лекарственного препарата (общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению) должны быть описаны в данном разделе.

Раздел 20. Приложения к периодическому обновляемому отчету по безопасности

687. Данный раздел должен включать в себя приложения, содержащие следующую информацию:

а) справочная информация;

б) обобщающие табличные данные о серьезных нежелательных явлениях, выявленных в ходе клинических исследований, а также интервальные обобщающие табличные данные раздельно о серьезных и несерьезных нежелательных реакциях на основе данных пострегистрационного применения;

в) табличные данные о сигналах (если они не включены в основную часть периодического обновляемого отчета по безопасности);

г) перечень всех пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, целью которых является выявление, характеристика и количественная оценка проблем по безопасности, либо подтверждение профиля безопасности лекарственного препарата, либо оценка эффективности мер минимизации риска;

д) список источников информации, которые были использованы для подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности;

е) предлагаемые проекты информации по лекарственному препарату (общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению);

ж) информацию о предлагаемых дополнительных мероприятиях по фармаконадзору и мерах минимизации риска (в приложение должно быть

включено указание относительно запланированного держателем регистрационного удостоверения представления плана управления рисками либо обновления плана управления рисками);

з) обобщенная информация по проблемам по безопасности лекарственного препарата в соответствии с редакцией модуля CVII раздела II плана управления рисками по состоянию на начало отчетного периода;

и) данные итоговых отчетов пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований по безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, целью которых является выявление, характеристика и количественная оценка проблем, связанных с безопасностью, либо подтверждение профиля безопасности лекарственного препарата, либо оценка эффективности мер минимизации риска;

к) данные отчетов о результатах исследований или иных мероприятий по оценке эффективности мер минимизации риска.

7. Система качества периодического обновляемого отчета по безопасности на уровне держателя регистрационных удостоверений

688. В рамках системы качества держателя регистрационного удостоверения должны быть разработаны структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления периодического обновляемого отчета по безопасности, включая контроль исполнения процедуры в процессе и после их оценки, описанные в качестве процедур и оформленные в виде письменных документов.

689. Процессы фармаконадзора включают в себя ряд направлений, которые могут оказать непосредственное влияние на качество периодического обновляемого отчета по безопасности (например, обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований, обзор научной медицинской 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 информации для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности. Должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в периодическом обновляемом отчете по безопасности. Исходя из важности интегрированной оценки соотношения "польза - риск" следует обеспечить вклад различных подразделений в подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности.

690. Периодический обновляемый отчет по безопасности должен

содержать оценку специальных запросов, связанных с безопасностью, со стороны уполномоченных органов государств-членов. У держателя регистрационного удостоверения должен быть разработан и внедрен механизм, обеспечивающий надлежащую обработку таких запросов и ответы на них.

691. Обобщенные табличные данные должны подвергаться верификации в части баз данных держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных о нежелательных реакциях и явлениях. Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества должны быть надлежащим образом документированы.

692. Система качества держателя регистрационного удостоверения должна исключить риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, а также следующие риски:

непредставление отчета, включая полное непредставление периодического обновляемого отчета по безопасности, нарушение графика или сроков подачи указанного отчета (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 периодического обновляемого отчета по безопасности без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов государств-членов.

693. Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления периодического обновляемого отчета по безопасности должны быть документированы, для их исправления должны быть проведены соответствующие корректировочные и предупредительные мероприятия. Данная документация должна быть доступна в любое время.

694. В случае делегирования обязанностей по подготовке периодического обновляемого отчета по безопасности третьим лицам держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие у третьего лица надлежащей системы качества, соответствующей требованиям актов органов Союза и законодательству государств-членов.

8. Обучение персонала процедурам по периодическому обновляемому отчету по безопасности

695. Ответственностью уполномоченного лица по фармаконадзору является обеспечение надлежащих квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, а также лиц, задействованных в оценке медицинской информации и контроле качества, процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления периодического обновляемого отчета по безопасности. Следует осуществлять обучение различным знаниям и навыкам, связанным с фармаконадзором. Направления обучения должны предусматривать ознакомление с нормами права Союза и законодательства государств-членов, руководствами, научной оценкой данных, процедурами подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности. Прохождение обучения должно быть документально подтверждено до начала выполнения функций, связанных с подготовкой периодического обновляемого отчета по безопасности.

9. Порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности

Стандартный порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности

696. Периодичность и сроки представления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственных препаратов определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств-членов.

697. Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления периодического обновляемого отчета по безопасности 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 периодического обновляемого отчета по безопасности составляет не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных.

Порядок представления периодического обновляемого отчета по безопасности на воспроизведенные лекарственные препараты, лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением, лекарственные растительные препараты,

гомеопатические лекарственные препараты, зарегистрированные в государствах-членах или приведенные в соответствие с требованиями Союза

698. Периодический обновляемый отчет по безопасности на воспроизведенные лекарственные препараты, лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты, зарегистрированные в государствах-членах или приведенные в соответствие с требованиями Союза, не подлежат представлению, за исключением следующих случаев:

обязательство по представлению периодического обновляемого отчета по безопасности установлено при регистрации лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертная организация) референтного государства;

обязательство по представлению периодического обновляемого отчета по безопасности установлено на основании выявленных данных системы фармаконадзора;

отсутствие на территории государства-члена зарегистрированного оригинального лекарственного препарата для воспроизведенных лекарственных препаратов.

699. Уполномоченный орган государств-членов имеет право запросить представление периодического обновляемого отчета по безопасности у держателя регистрационного удостоверения воспроизведенного лекарственного препарата, лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением, лекарственного растительного препарата, гомеопатического лекарственного препарата.

700. Держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, для которых не установлены требования по регулярному представлению периодического обновляемого отчета по безопасности, обеспечивается выполнение всех предусмотренных настоящими Правилами процедур и мероприятий по обеспечению непрерывного мониторинга безопасности на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата и незамедлительному представлению в уполномоченной орган всей информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

Внеочередная подача периодического обновляемого отчета по безопасности

701. Периодический обновляемый отчет по безопасности подлежит подаче незамедлительно. Подготовка периодического обновляемого отчета по безопасности должна осуществляться в срок не более чем 60 календарных

дней с даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства-члена.

10. Форма подачи периодического обновляемого отчета по безопасности

702. Периодический обновляемый отчет по безопасности подлежит подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском 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 течение 30 календарных дней со дня получения такого запроса представить перевод на русский язык других разделов периодического обновляемого отчета по безопасности.

11. Процесс оценки периодического обновляемого отчета по безопасности на территориях государств-членов

703. Уполномоченными органами государств-членов должна осуществляться оценка периодического обновляемого отчета по безопасности с целью определения соответствия отчета требованиям права Союза и законодательства государств-членов, а также выявления возможных изменений профиля безопасности лекарственного препарата и влияния этих изменений на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

IX. Управление сигналом

1. Источники получения сигналов и их обработка

704. Источники получения сигналов включают в себя все данные, получаемые при применении лекарственных препаратов, в том числе доклинические и клинические данные, данные о методах фармаконадзора и системе контроля качества. Данные могут включать в себя сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований, а также из других источников.

705. Наиболее частыми источниками сигналов служат спонтанные сообщения о нежелательных реакциях, активные формы мониторинга безопасности лекарственных препаратов, клинические исследования, статьи в научной медицинской литературе.

706. Во многих случаях выявление сигналов является результатом выполняемого периодического мониторинга баз данных нежелательных реакций, в том числе баз данных нежелательных реакций держателей

регистрационных удостоверений, уполномоченных органов, базы данных Всемирной организации здравоохранения. Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований, включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, метаанализы. Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами об определенных типах нежелательных реакций.

707. К другим источникам информации относятся источники в сети Интернет (общедоступные сайты, социальные сети, блоги) или другие источники, посредством которых пациенты и потребители могут сообщить об опыте развития нежелательных реакций на лекарственные препараты.

2. Методология выявления сигналов

708. Выявление сигналов должно осуществляться в соответствии со структурированной и признанной методологией, которая учитывает характеристики данных (например, время нахождения лекарственного препарата на рынке, особенности его воздействия на пациентов, целевую популяцию) и может варьироваться в зависимости от вида лекарственного препарата, в отношении которого выполняется процедура. Например, в отношении вакцин и других биологических лекарственных препаратов могут применяться специальные методологии. В процессе выявления сигналов должны учитываться данные, полученные из всех мониторируемых источников информации.

709. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна учитывать клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи между лекарственным препаратом и нежелательной реакцией, согласованность данных по новой взаимосвязи (или аспекте взаимосвязи), взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь между лекарственным препаратом и нежелательной реакцией, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, сходные по характеру нежелательного явления данные.

3. Процесс обработки сигналов

Общие положения

710. 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.

711. Процесс обработки сигналов включает в себя следующие стадии:

а) выявление сигнала;

б) валидация сигнала;

в) приоритизация сигнала;

г) оценка сигнала;

д) рекомендации по действиям;

е) обмен информацией.

712. Работа с отдельными доступными источниками информации, используемыми для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, например:

если обнаружение сигналов базируется на обзоре индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, процедура выявления сигнала может включать в себя верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

если сигнал выявлен на основе объединенных результатов исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных.

Порядок действий (с последующим принятием решения в соответствии с актами органов Союза и законодательством государств-членов) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса.

Выявление сигнала

713. 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 (здоровью населения) 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.

714. 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.

Обзор индивидуальных отчетов по безопасности

715. Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях могут быть получены из спонтанной системы репортирования, в результате активных форм мониторинга, клинических исследований или могут быть опубликованы в научной медицинской литературе. Наличия одного сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (например, об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна содержать сведения о количестве сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), сведения о подозреваемом лекарственном препарате (например, введенная доза) и нежелательной реакции (например, признаках и симптомах нежелательной реакции), временной взаимосвязи между применением лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции, клиническом исходе в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличии потенциальных альтернативных причин развития нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и информацию о достоверности биологической и фармакологической связи.

Статистический анализ больших баз данных

716. 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.

717. 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.

Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов по безопасности

718. Статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты нежелательной реакции, степени тяжести нежелательной реакции, клинической значимости нежелательной реакции, новизны или статистической взаимосвязи между развитием нежелательной реакции и применением лекарственного препарата. 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 (здоровье населения) и степени распространенности использования лекарственных препаратов.

719. 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.

Валидация сигнала

720. 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 между применением лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции или нового аспекта ранее установленной данной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

721. При выполнении процедуры валидации сигнала независимо от источника его получения необходимо учитывать:

а) предшествующую информацию о сигнале:

степень отражения информации о нежелательной реакции в информации о лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению);

отражение сигнала, связанного с нежелательной реакцией, в информации о других лекарственных препаратах с аналогичным действующим веществом (с другой формой выпуска либо иными отличиями) с целью оценки возможной обусловленности сигнала особенностями определенного лекарственного препарата и (или) определенной формы лекарственного препарата;

сигнал уже оценен в периодическом обновляемом отчете по безопасности или плане управления рисками в рамках иной регуляторной процедуры либо обсужден на уровне научного экспертного комитета.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к указанным в настоящем подпункте. Однако в отношении уже известных сигналов может потребоваться проведение валидации в случае потенциального выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, летальный исход) по сравнению с данными или характеристикой, включенными в общую характеристику лекарственного препарата или ранее рассматриваемыми уполномоченным органом государства-члена;

б) уровень формирования доказательной базы по подтверждению взаимосвязи:

общее количество сообщений (после исключения дублирующих случаев) с выделением количества сообщений, подтверждающих наличие взаимосвязи (например, случаи с обоснованной временной взаимосвязью, с положительными результатами отмены и повторного назначения лекарственного препарата, с исключением альтернативного объяснения или иных причинных факторов), включающее оценку специалистом системы здравоохранения взаимосвязи (как минимум, как возможная взаимосвязь) с подтверждающими наблюдаемые отклонения результатами соответствующих исследований;

число сообщений применительно к объему воздействия на пациентов;

дополнительные случаи сообщений о связанных с приемом лекарственного препарата состояниях (например, другие термины MedDRA, обозначающие клинические осложнения или различные степени тяжести проявления нежелательной реакции);

согласованность между случаями доказательной базы (например, согласованность по времени до развития нежелательной реакции,

повторяющиеся наблюдения симптомов нежелательной реакции);

качество и документирование данных;

соответствие согласованному международными организациями определению случаев, если применимо (например, соответствие определенным критериям тяжелой кожной реакции (по шкале RegiSCAR), соответствие принятому определению нежелательных проявлений после иммунизации);

наличие взаимосвязи между дозой и проявлением нежелательной реакции;

наличие возможного механизма развития исходя из биологической или фармакологической вероятности его реализации;

определение диспропорциональности репортирования (если применимо);

клиническую значимость и контекст:

серьезность и степень тяжести нежелательной реакции;

исход и обратимость нежелательной реакции;

новые аспекты характеристики известной нежелательной реакции, (например, в части степени тяжести, продолжительности персистирования, исхода, частоты или управления);

развитие нежелательной реакции как результата лекарственного взаимодействия;

развитие нежелательной реакции у уязвимой группы пациентов (например, у женщин в период беременности, детей, пожилых пациентов, пациентов с факторами риска);

развитие нежелательной реакции при отличающемся способе применения (например, при передозировке, зависимости, неправильном применении, применении не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению, ошибке применения, применении фальсифицированного лекарственного препарата).

722. Дополнительные источники информации о сигналах могут содержать данные, которые позволят дополнить доказательную базу в части подтверждения или отклонения предположения о наличии новой взаимосвязи между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом либо нового аспекта такой известной взаимосвязи, в связи с чем могут быть использованы при выполнении процедуры последующей оценки сигнала в зависимости от значимости и доступности данной информации. К таким

источникам информации о сигнале относятся:

данные клинических исследований;

информация о развитии подобных случаев, опубликованная в научной медицинской литературе, включая информацию о других действующих веществах аналогичного фармакотерапевтического класса лекарственных препаратов;

информация об эпидемиологии нежелательных реакций или сопутствующих заболеваний;

экспериментальные и (или) неклинические данные;

крупные базы данных нежелательных реакций в случае выявления сигнала по базам данных уполномоченного органа или держателя регистрационного удостоверения;

базы данных систем здравоохранения, о которых может быть получена информация о характеристике пациентов или особенностям применения лекарственного препарата;

информация регуляторных органов других стран мира.

723. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющей отношение к сигналу документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

724. 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, относящемуся к периоду пострегистрационного наблюдения, должны повторно рассматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

725. При обработке сигнала на уровне организации может потребоваться несколько этапов экспертной оценки и обсуждения с привлечением руководителей различного уровня, принимающих решение. По результатам валидации могут быть приняты различные решения, включая подтверждение или отклонение валидации сигнала (невалидный сигнал), принятие решения о необходимости выполнения дополнительной оценки имеющихся данных, отнесение валидированного сигнала к новому риску или неизвестному

аспекту известного риска с предложением последующих действий (таких как внесение изменений в справочную информацию и (или) введение мер минимизации риска) либо отклонение предположения относительно отнесения валидированного сигнала к новому риску или неизвестному аспекту известного риска (отклоненный сигнал).

726. Сигнал, для которого по результатам выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющиеся данные являются недостаточными для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, дальнейший анализ сигнала не является обоснованным, признается на данном этапе невалидированным сигналом.

727. 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 между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов.

Приоритизация сигналов

728. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье (здоровье населения) или соотношение "польза - риск" лекарственного препарата у пациентов, подвергающихся воздействию. При оценке данного влияния принимаются во внимание следующие факторы:

а) степень тяжести, серьезность, исход, обратимость нежелательной реакции и возможность ее предотвращенья;

б) оценка воздействия на пациентов и частоты нежелательной реакции;

в) применение лекарственного препарата в уязвимых популяционных группах риска и (или) в популяционных группах, подвергающихся иному способу использования лекарственного препарата (например, неправильному использованию или использованию не по заявленным показаниям);

г) последствия прекращения лечения применительно к течению заболевания и доступность терапевтических альтернатив;

д) предполагаемая степень влияния планируемых регуляторных мер (например, дополнение разделов нежелательных реакций, предостережений, противопоказаний, введение дополнительных мер минимизации риска, остановка медицинского применения, отзыв с рынка);

е) возможное распространение сигнала на другие действующие вещества аналогичного фармакотерапевтического класса.

729. При определенных обстоятельствах особое внимание должно уделяться сигналам, которые обсуждаются в средствах массовой информации или имеют высокий уровень значимости для общественного здоровья (здоровья населения) (например, нежелательные реакции в результате иммунизации населения), с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

730. Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать в себя рекомендацию по временным рамкам выполнения последующих этапов управления сигналом. На каждой из стадий работы с сигналом в случае наличия информации, определяющей необходимость принятия мер по предотвращению или минимизации риска, соответствующие меры должны приниматься своевременно, в том числе до завершения полного объема работ по оценке сигнала. Все этапы работы с сигналом должны включать клиническую оценку и элементы управления, позволяющие быстро принимать во внимание получаемую информацию с определением соответствующих изменений последующих действий.

731. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

Оценка сигналов

732. Целью оценки сигналов является дальнейшее изучение доказательств причинно-следственной связи нового риска с действующим веществом или лекарственным препаратом либо изучение изменения характеристики известного риска с последующим определением необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер. Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения информации о соответствующем сигнале. Обзор должен содержать 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, статьи в научной медицинской литературе, 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. В случае

отсутствия терминологического определения необходимо использовать операционное определение.

733. В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или системно-органные классы либо на уровне стандартизированного запроса (при использовании словаря медицинской терминологии MedDRA). В процессе поиска информации может потребоваться включение в поиск других лекарственных препаратов одного класса и других нежелательных реакций, например, относящихся к другим терминам, 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).

734. Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован 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.

4. Действия уполномоченных органов государств-членов по результатам оценки сигналов

735. Действия уполномоченных органов государств-членов по результатам оценки сигнала могут варьироваться в соответствии с требованиями, установленными актами органов Союза или законодательством государств-членов, и выводами по результатам оценки сигнала.

736. Несмотря на то, что рекомендации составляются после оценки сигнала на основании совокупной информации, необходимость действий оценивается в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

737. 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.

738. Если уполномоченный орган государства-члена направляет держателю регистрационного удостоверения запрос о проведении

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 (здоровье населения). 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.

739. В случае отсутствия риска для пациентов уполномоченный орган государства-члена может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

5. Обмен информацией

740. Следует обеспечить возможность 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.

741. Держатели регистрационных удостоверений передают 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 (здоровье населения) и соотношение "польза - риск" лекарственного препарата, должны быть переданы в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с пунктами 756 - 757 настоящих Правил. Также в соответствующих случаях должны быть представлены предложения о возможных действиях.

742. Уполномоченные органы государств-членов передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

6. Дополнительные требования к процессу управления сигналом о биологических лекарственных препаратах

743. Держателями регистрационных удостоверений биологических лекарственных препаратов, как и других лекарственных препаратов, на протяжении всего жизненного цикла должно быть обеспечено выполнение

непрерывного мониторинга с целью выявления и оценки потенциальных новых рисков, связанных с профилем безопасности или эффективности. Особые требования связаны со свойственной биологическим лекарственным препаратам вариабельностью производственного процесса, что потенциально может оказать влияние на профиль безопасности и эффективности, включая характеристику и клинические последствия риска иммуногенности. Исходя из этого все этапы управления сигналом должны выполняться в отношении биологического препарата, принадлежащего держателю регистрационного удостоверения, и в отношении действующего вещества. В случае выявления сигнала должны быть выполнены все необходимые действия для определения причины, включая идентификацию подозреваемой серии. Выполняемые процедуры должны характеризоваться требуемым уровнем чувствительности к выявлению важных и серьезных рисков, которые могут быть связаны с изменением производственного процесса или качества биологического лекарственного препарата, а также важными межсерийными различиями. В отношении биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов на протяжении всего жизненного цикла должны выполняться процедуры выявления возможных важных отличий от референтного биологического лекарственного препарата. Клинически значимые последствия потенциального риска иммуногенности (как теоретически определяемого для биологического лекарственного препарата) должны учитываться и также подлежат мониторингу на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

744. Держателями регистрационных удостоверений биологических лекарственных препаратов должно быть обеспечено выполнение всех возможных мер, включая использование различных методов и источников информации, для получения актуализированных и надежных данных относительно фактического использования определенного биологического препарата. Процесс анализа данных о фактическом использовании и выявляемых подозреваемых нежелательных реакциях должен быть организован таким образом, чтобы обеспечивалась непрерывность выявления сигнала, включая выявление любого возможного изменения ожидаемой частоты репортирования нежелательных реакций, либо изменение тенденции, которая может означать новый сигнал (в частности, как следствие внесения изменений в процесс производства биологического лекарственного препарата). В отношении определенных действующих веществ могут выполняться требования по более частому мониторингу, внесение изменений в производственный процесс является основанием для выполнения особых мер по обеспечению своевременного выявления сигнала.

745. Сигналы, выявляемые при мониторинге данных по биологическим лекарственным препаратам, должны оцениваться с учетом данных по посерийному объему воздействия, включая номера отгруженных или реализованных серий, объем данных серий и регионы (страны), в которые соответствующие серии были поставлены. Рекомендуется интенсификация

процессов рутинного фармаконадзора с целью обеспечения своевременного выявления новых рисков и изменений профиля безопасности или качества биологического лекарственного препарата на любом этапе жизненного цикла. В отношении новых сигналов должна выполняться оценка необходимости распространения данного сигнала на подозреваемый биологический лекарственный препарат или на все аналогичные действующие вещества. При недостаточности данных о подтверждении специфичности сигнала, выявленного в отношении определенного биологического лекарственного препарата, в целях обеспечения требуемой предосторожности в отношении биологических лекарственных препаратов обоснованным может являться применение регуляторных действий в отношении всех аналогичных действующих веществ, включая референтный препарат. В отношении любого нового выявленного клинического риска, имеющего иммуногенную этиологию, должно быть выполнено полное исследование по определению взаимосвязи данного риска с определенным биологическим лекарственным препаратом или определенной серией биологического лекарственного препарата, а также приняты меры по установлению причины выявленного клинического риска с целью последующей реализации мероприятий по минимизации или устранению данного риска (например, оптимизации методов контроля, этапов производственного процесса).

7. Требования к качеству при управлении сигналом в части обеспечения прослеживаемости

746. Управление сигналом относится к критическим процессам. 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 риска с определенным биологическим лекарственным препаратом или нового аспекта известной взаимосвязи такого риска, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

8. Системы качества и документация

747. 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 и применяться ко всем процессам управления сигналами система обеспечения и контроля качества. Также должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены процедуры системы качества. Данное требование распространяется на используемую методологию и периодичность выполнения работ по выявлению сигналов.

Необходимо распределить функции и обязанности относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер, в том числе 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).

748. Система отслеживания должна обеспечивать сохранение всеми вовлеченными сторонами данных на всех этапах управления сигналом с целью формирования аудиторского следа, позволяющего осуществлять прослеживание и контроль детального выполнения на всех этапах управления сигналом, включая оценку, анализ, принятие решений и обоснование.

749. Роли и ответственность за выполнение каждого этапа деятельности, включая ведение документации, контроль качества и обзор, а также выполнении корректирующих и предупредительных мероприятий, должны быть определены и документально зафиксированы.

750. Описание процесса управления сигналами включается держателем регистрационного удостоверения в мастер-файл системы фармаконадзора. Эффективность функционирования системы в части данного процесса подлежит непрерывному контролю, индикаторы эффективности процесса представляются в приложении к мастер-файлу системы фармаконадзора. Держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено функционирование системы управления документацией и записями в отношении всех процессов системы фармаконадзора, что обеспечивает возможность поиска документов, прослеживания всех мер, принимаемых с целью изучения проблемы по безопасности, а также соблюдения сроков выполнения расследований и принятия решений в отношении такой проблемы (включая даты и процесс принятия решений). В отношении процесса управления сигналами, как и в отношении всех иных критических процессов системы фармаконадзора, держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено выполнение регулярных аудитов, в том числе в случае привлечения к данной деятельности поставщиков услуг и контрактных организаций.

751. Документация, подтверждающая выполнение данных требований, должна быть доступна в любое время, в частности при необходимости выполнения оценки доказательной базы по выполненным действиям и принятым решениям и обоснованности такой оценки.

752. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях оценки выполняемой деятельности или инспектирования.

9. Обучение

753. Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Данное требование относится к персоналу отдела по фармаконадзору, а также персоналу, которому может стать известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персоналу административного (правового) отдела, персоналу, участвующему в доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследованиях. Обучение должно предусматривать знакомство с терминологией и доступными базами данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных об обучении должны быть надлежащим образом документированы, резюме специалистов и описание выполняемых функций подлежат архивированию.

10. Роли и обязанности

Роли уполномоченных органов государств-членов

754. Уполномоченный орган государства-члена:

а) контролирует данные о сигналах на своей территории, включая данные, полученные из иных источников, указанных в пунктах 704 - 707 настоящих Правил;

б) выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

в) передает сигналы, прошедшие процедуры валидации и оценки, в соответствующие экспертные комитеты государств-членов с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению сигнала или минимизации риска;

г) выполняет информирование других уполномоченных органов государств-членов о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

Функции и обязанности держателя регистрационного удостоверения

755. Держатель регистрационного удостоверения:

а) осуществляет непрерывный мониторинг безопасности лекарственных препаратов и информирует уполномоченные органы государств-членов о новой информации, которая может оказать влияние на условия регистрации, включая экстренные проблемы по безопасности;

б) контролирует все имеющиеся данные и информацию о сигналах;

в) осуществляет непрерывный мониторинг данных содержащихся в базах данных нежелательных реакций и других источниках информации о сигналах. Обнаружение сигналов должно включать в себя их валидацию с учетом компонентов представляемой информации в соответствии с пунктами 720 - 722 настоящих Правил;

г) выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в уполномоченные органы государств-членов;

д) уведомляет уполномоченные органы государств-членов в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов в соответствии с пунктами 756 - 757 настоящих Правил;

е) сотрудничает с уполномоченными органами государств-членов в рамках выполнения процедуры оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

ж) обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала;

з) обеспечивает соответствие информации о лекарственном препарате современному уровню научных знаний, включая результаты оценки новой информации о безопасности, выполненной уполномоченными органами государств-членов.

11. Экстренные проблемы по безопасности

756. В случае получения информации о лекарственном препарате, которая соответствует критериям экстренной проблемы по безопасности, держатель регистрационного удостоверения обеспечивает информирование уполномоченных органов государств-членов, на территориях которых зарегистрирован данный лекарственный препарат, в письменном виде или по электронной почте. Информация относительно экстренной проблемы по безопасности представляется в минимально возможный срок, но не позднее чем в течение 3 рабочих дней после того, как было установлено, что валидированный сигнал или проблема по безопасности соответствуют

определению экстренной проблемы безопасности. Требование о представлении информации относительно выявленной экстренной проблемы по безопасности является дополнительным к требованию о незамедлительном репортировании индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях для случаев, когда такая проблема связана с единичным случаем подозреваемой нежелательной реакции.

757. При уведомлении об экстренной проблеме безопасности держателю регистрационного удостоверения следует включить в представляемую информацию описание проблемы, сведения об источнике информации, любых планируемых или принятых мерах с указанием сроков выполнения, а также любую доступную документацию, касающуюся данной проблемы по безопасности. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает представление любой дополнительной информации по проблеме по безопасности в уполномоченные органы государств-членов, как только она становится доступной.

758. По факту получения уведомления об экстренной проблеме по безопасности уполномоченным органом государства-члена выполняется незамедлительная оценка степени срочности и потенциального воздействия такой проблемы, а также определяются последующие действия и возможные регуляторные меры в отношении выявленной проблемы. В случае определения соответствия экстренной проблемы по безопасности критериям инцидента уполномоченным органом государства-члена могут выполняться дополнительные консультации с привлечением соответствующих компетентных организаций с целью оценки и принятия надлежащих мер по предотвращению серьезного влияния на общественное здоровье (здоровье населения).

Инцидент по лекарственному препарату может быть связан с качеством, эффективностью или проблемами по безопасности, но, наиболее вероятно, с проблемами безопасности и (или) качества (и, возможно, с последующим дефицитом поставок). Необходимо принимать во внимание, что ситуации, которые изначально не оцениваются как серьезные для здоровья населения, но становятся общедоступными после освещения в средствах массовой информации или иных информационных ресурсах и могут привести к серьезной обеспокоенности населения в отношении лекарственного препарата, также, возможно, должны расцениваться как чрезвычайные ситуации. Аналогичным образом, другие ситуации, которые могут оказать отрицательное влияние на надлежащее применение лекарственных средств (например, ситуации, приводящие к прекращению приема лекарственного средства), могут относиться к определению чрезвычайной ситуации.

Инцидент по лекарственному препарату относится к зарегистрированному в Евразийском экономическом союзе лекарственному препарату, независимо от способа регистрации.

759. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить эффективное взаимодействие и сотрудничество с уполномоченными органами государств-членов на этапах оценки экстренной проблемы по безопасности.

760. В целях предотвращения необоснованной перегрузки и обеспечения эффективности работы держателям регистрационного удостоверения следует сообщать только о таких экстренных проблемах безопасности, то есть срочность и серьезность которых не допускают задержек в оценке и принятии мер.

761. В случае если по результатам оценки экстренной проблемы по безопасности держателем регистрационного удостоверения принимается решение о принятии одной из следующих мер: временная или постоянная остановка реализации и применения лекарственного препарата, отзыв лекарственного препарата с рынка, запрос на отзыв регистрационного удостоверения или отказ от подачи заявления на подтверждение регистрационного удостоверения, в уполномоченные органы государств-членов следует направить уведомление о принятии таких решений и мер.

762. Новая информация о безопасности, связанная с несоответствием лекарственного препарата требованиям к качеству или применением фальсифицированного лекарственного препарата, которая может повлиять на оценку соотношения "польза - риск" лекарственного препарата и привести к серьезному ограничению в поставке лекарственного препарата, также не подлежит представлению в уполномоченные органы государств-членов как экстренная проблема по безопасности и представляется в соответствии с требованиями законодательства государств-членов о представлении информации, касающейся отклонений качества лекарственного препарата от требований, установленных к качеству этого лекарственного препарата.

12. Мониторинг единой информационной базы данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств

Порядок доступа к базе данных нежелательных реакций

763. Уполномоченные органы государств-членов имеют доступ ко всем элементам данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, которые включены в единую информационную базу данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающая сообщения о неэффективности лекарственных средств (далее - база данных нежелательных реакций).

764. Держатели регистрационных удостоверений имеют доступ без ограничения ко всем элементам данных индивидуальных сообщений о

нежелательных реакциях, которые были представлены для включения в базу данных нежелательных реакций самим держателем регистрационного удостоверения. В отношении других индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, включенных в базу данных нежелательных реакций, держателями регистрационных удостоверений может быть направлен запрос для получения доступа к расширенному объему элементов данных индивидуальных сообщений, включая описание случаев нежелательных реакций, с представлением подтверждения о соблюдении конфиденциальности и использовании данных о таких сообщениях только для выполнения работ в рамках управления сигналами.

Периодичность мониторинга

765. Держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов должен быть обеспечен непрерывный мониторинг базы данных о нежелательных реакциях. Частота мониторинга определяется пропорционально идентифицированным рискам, потенциальным рискам и необходимости получения дополнительной информации о лекарственном препарате или действующем веществе.

766. Частота мониторинга данных базы данных о нежелательных реакциях может изменяться по мере накопления данных по профилю безопасности лекарственного препарата или действующего вещества с учетом следующих факторов:

а) период времени с даты первой регистрации;

б) степень воздействия на пациентов;

в) важные потенциальные риски и отсутствующая информация (согласно плану управления рисками);

г) частота представления периодического обновляемого отчета по безопасности;

д) число индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, полученное за данный период;

е) наличие особых ситуаций, связанных с проблемами по безопасности (например, период проведения кампании по вакцинации).

767. Держатели регистрационных удостоверений должны определить соответствующую частоту мониторинга каждого из действующих веществ или лекарственных препаратов, в отношении которых выполняются обязательства по обеспечению мониторинга. Минимальная рекомендуемая периодичность мониторинга базы данных нежелательных реакций составляет 6 месяцев. Более частый мониторинг проводится в отношении действующих веществ, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих

дополнительному мониторингу, за исключением случаев, когда единственным основанием для включения в перечень являлось требование о выполнении пострегистрационного исследования безопасности лекарственного препарата. Частота выполнения мониторинга, включая вносимые изменения, а также ее обоснование подлежат документированию в соответствии с внутренними процедурами организации.

Анализ базы данных о нежелательных реакциях

768. Выбор комбинации лекарственного препарата и нежелательной реакции для выполнения последующего обзора данных должен быть основан на научно обоснованных факторах (например, количестве случаев, соответствующих значениях статистических показателей, данных по профилю безопасности лекарственного препарата, клинической значимости, сопутствующему нежелательной реакции состоянию пациента, особенностях популяции и данных предшествующей оценки). Не все случаи выявления диспропорциональности репортирования подлежат последующему изучению. Определенные выявленные комбинации лекарственного препарата и нежелательной реакции, для которых не установлена диспропорциональность репортирования, требуют последующего изучения с оценкой базы данных нежелательных реакций.

769. В результатах обзора базы данных о нежелательных реакциях содержатся сведения о действующем веществе или комбинации действующих веществ. Научная оценка данных должна предусматривать определение вероятности того, что находящийся в работе сигнал может быть характерен либо для всех, либо только для определенных лекарственных препаратов, содержащих данное действующее вещество или комбинацию действующих веществ. Держателями регистрационных удостоверений при анализе должны учитываться все индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, связанные с безопасностью лекарственного препарата.

770. При валидации сигнала анализ информации, содержащейся в базе данных нежелательных реакций, должен выполняться с учетом предшествующих сведений о сигнале, степени доказательности взаимосвязи между сигналом и лекарственным препаратом и клинической значимости. Управление записями в части мониторинга и анализа базы данных выполняется в соответствии с внутренними процедурами организации.

Порядок уведомления держателями регистрационного удостоверения уполномоченных органов государств-членов о сигналах, выявленных на основании мониторинга базы данных о нежелательных реакциях

771. В случае выявления при выполнении мониторинга базы данных о нежелательных реакциях нового сигнала держателем регистрационного

удостоверения должна быть выполнена валидация данного сигнала и последующее информирование уполномоченных органов государств-членов.

772. Валидация сигнала должна включать в себя тщательный анализ держателем регистрационного удостоверения информации, содержащейся в базе данных о нежелательных реакциях. Для валидированных сигналов анализ следует дополнить оценкой других доступных данных (например, содержащихся в базе данных держателя регистрационного удостоверения, статьи в научной медицинской литературе, данных клинических исследований). Держателем регистрационного удостоверения, по возможности, должна быть выполнена оценка распространения информации об установленном новом риске на другие лекарственные препараты, содержащие аналогичное действующее вещество (за исключением случаев выявления риска, относящегося к определенному лекарственному препарату). В данном случае информацию о лекарственном препарате следует привести в соответствие с новым выявленным риском посредством внесения изменений в условия регистрационного удостоверения. Держателю регистрационного удостоверения также следует учитывать информацию о сигналах, публикуемую или находящуюся на рассмотрении уполномоченных органов государств-членов.

773. На основании выполненной собственной оценки держатель регистрационного удостоверения вправе сделать следующие заключения в отношении сигнала:

а) сигнал может быть отнесен к числу отклоненных;

б) сигнал является новым риском;

в) сигнал представляет собой изменение ранее известного риска;

г) для оценки сигнала необходим последующий анализ, который должны проводить уполномоченные органы.

774. Заключение о том, что сигнал является новым или измененным риском и (или) о необходимости дальнейшего анализа, который должны проводить уполномоченные органы, является точкой отсчета ("днем 0") сроков уведомления о сигнале, указанных в настоящем документе.

775. Установление нового или измененного риска, который требует изменения условий регистрационного удостоверения, является основанием для подачи заявления на изменение условий регистрационного удостоверения, если держатель регистрационного удостоверения не считает, что последующий анализ сигнала уполномоченными органами является оправданным. Последующий анализ уполномоченными органами может быть запрошен в случае, если валидированные сигналы на основании выполненной держателем регистрационного удостоверения оценки не могут быть ни опровергнуты, ни подтверждены как новые или измененные риски.

776. Информирование о сигналах, требующих выполнения дальнейшего анализа уполномоченными органами, может осуществляться только в рамках периодического обновляемого отчета по безопасности в случае, если выполняются условия, предусмотренные пунктами 782 - 784 настоящих Правил. Если указанные условия не соблюдаются, держателем регистрационного удостоверения должно быть направлено в уполномоченные органы государств-членов отдельное уведомление о сигнале в соответствии с пунктами 785 - 788 настоящих Правил.

777. Уведомление уполномоченных органов государств-членов об отклоненных сигналах осуществляется только посредством включения данной информации в периодический обновляемый отчет по безопасности.

778. Информирование уполномоченных органов государств-членов о валидированных сигналах, требующих немедленного внимания, осуществляется в рамках процедуры уведомления об экстренной проблеме по безопасности согласно пунктам 756 и 757 настоящих Правил.

13. Изменение условий регистрационного удостоверения

779. Держателем регистрационного удостоверения на основании собственной оценки выявленного сигнала при осуществлении мониторинга базы данных нежелательных реакций может быть сделано заключение относительно необходимости внесения изменений в информацию о лекарственном препарате и (или) план управления рисками в связи с полученными новыми данными. В таких случаях держателю регистрационного удостоверения следует подать в соответствующие уполномоченные органы заявление о внесении изменений в условия регистрационного удостоверения в наиболее короткие сроки, но не позднее чем по истечении 3 месяцев после завершения оценки сигнала, по результатам которой сигнал оценен как соответствующий определению важного риска, либо в течение 6 месяцев в случае нежелательных реакций или рисков, которые не считаются важными.

780. В указанных в пункте 779 настоящих Правил случаях отдельное уведомление о сигнале в соответствии с пунктами 785 - 788 настоящих Правил не требуется, поскольку предлагаемые изменения и соответствующая доказательная база будут оцениваться уполномоченными органами в рамках процедуры внесения изменений в условия регистрационного удостоверения.

781. Держателям регистрационного удостоверения следует соблюдать требования актов органов Союза в части внесения изменений в условия регистрационного удостоверения, а также в соответствующих случаях координировать с уполномоченными органами вопросы, связанные с подготовкой заявления о внесении изменений.

14. Включение сигнала в периодический обновляемый отчет по безопасности

782. В случае если периодичность представления периодического обновляемого отчета по безопасности в отношении действующего вещества лекарственного препарата составляет 6 месяцев после завершения оценки держателем регистрационного удостоверения выявленного по результатам непрерывного мониторинга базы данных нежелательных реакций сигнала, предоставление в уполномоченный орган государства-члена отдельного уведомления о сигнале в соответствии с пунктами 785 - 788 настоящих Правил не требуется. Если держатель регистрационного удостоверения завершил оценку сигнала после наступления даты закрытия баз данных, информация о данном сигнале подлежит включению в раздел периодического обновляемого отчета по безопасности "Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности" одновременно с предложением о дальнейшем управлении сигналом.

783. На основании оценки совокупных данных о безопасности и анализе соотношения "польза - риск", предоставленных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности, держатель регистрационного удостоверения должен сделать выводы о необходимости внесения изменений в условия регистрационного удостоверения и (или) принятия мер, включая любые изменения одобренной информации о лекарственном препарате в отношении лекарственного препарата, для которого был представлен периодический обновляемый отчет по безопасности. Это также относится к выводам, основанным на оценке сигналов о безопасности.

784. Вне зависимости от источника получения информации о сигнале в периодический обновляемый отчет по безопасности включается информация обо всех валидированных сигналах и экстренных проблемах безопасности, в отношении которых была выполнена оценка на протяжении отчетного периода либо после закрытия баз данных.

15. Специальное уведомление о сигнале

785. В случае если держателем регистрационного удостоверения на основании выполненной оценки сигнала, выявленного посредством мониторинга базы данных о нежелательных реакциях, делается вывод о несоответствии данного сигнала положениям пунктов 779 - 784 настоящих Правил и необходимости проведения последующего анализа сигнала уполномоченными органами государств-членов, держателю регистрационного удостоверения следует заполнить форму специального уведомления о сигнале, доступную на сайте уполномоченного органа государства-члена, и направить ее в адрес уполномоченных органов

государств-членов, в которых зарегистрирован соответствующий лекарственный препарат.

786. Специальное уведомление о сигнале должно быть направлено в возможно короткие сроки, но не позднее чем по истечении 30 календарных дней после того, как держатель регистрационного удостоверения завершил оценку и сделал заключение о необходимости проведения анализа уполномоченными органами государств-членов.

787. Специальные уведомления о сигнале не требуются в случае, если сигналы включены держателем регистрационного удостоверения в периодический обновляемый отчет по безопасности или являются основанием для инициирования процедуры внесения изменений в условия регистрационного удостоверения в соответствии с положениями пунктов 779 - 784 настоящих Правил.

788. Информацию о сигналах, которые на основании выполненной оценки были отклонены держателями регистрационного удостоверения, не следует направлять в уполномоченные органы государств-членов в форме специальных уведомлений о сигнале, но сведения о данных сигналах подлежат включению в периодический обновляемый отчет по безопасности.

16. Процессы последующего регулирования

789. В случае принятия уполномоченным органом государств-членов решения о необходимости дополнительных действий данный уполномоченный орган оценивает сигнал и согласовывает проведение последующих действий в отношении регистрационного удостоверения в пределах сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности, после чего могут быть приняты следующие решения:

держателем регистрационного удостоверения должны быть представлены дополнительные данные для оценки в рамках выполняемой процедуры;

держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки в установленные сроки;

держатель регистрационного удостоверения должен выполнить обзор дополнительных данных о сигнале с включением его результатов в очередной либо внеплановый периодический обновляемый отчет по безопасности;

держатель регистрационного удостоверения должен привести информацию о лекарственном препарате в соответствие с новой информацией посредством внесения изменений в условия регистрации;

держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить финансирование и проведение пострегистрационного исследования в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

держатель регистрационного удостоверения должен представить план управления рисками (с учетом новой информации);

держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по минимизации риска, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата (например, в рамках специальной образовательной программы или путем непосредственного информирования специалистов системы здравоохранения);

регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено или не продлено, регистрационное удостоверение должно быть отозвано;

должны быть введены срочные ограничения, связанные с безопасностью;

уполномоченным органам государств-членов необходимо собрать дополнительную информацию (например, посредством системы обмена данными о фармаконадзоре) или выполнить дополнительный анализ доступных данных;

уполномоченным органам государств-членов необходимо получить дополнительную научную консультацию экспертных комитетов;

необходимо выполнить внеплановое инспектирование системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает требования к системе фармаконадзора, установленные актами органов Союза и законодательством государств-членов;

необходимо включить подозреваемый лекарственный препарат в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу;

необходимо выполнить иные дополнительные действия;

дополнительные оценка или действия, помимо выполняемых в рамках рутинного фармаконадзора, не требуются.

Рекомендации уполномоченных органов государств-членов по результатам оценки сигналов подлежат публикации на официальном сайте уполномоченных органов государств-членов в сети Интернет.

17. Управление записями в системах отслеживания проблем по

безопасности уполномоченных органов государств-членов

790. Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается внесение информации в систему отслеживания проблем, связанных с безопасностью, в отношении следующих сигналов:

а) сигналы, в отношении которых выполнялась процедура валидации уполномоченным органом государства-члена;

б) валидированные сигналы, информация о которых была получена от держателей регистрационных удостоверений;

в) экстренные проблемы по безопасности.

791. Информация о сигналах в системе отслеживания проблем по безопасности уполномоченных органов государств-членов включает в себя следующие элементы:

а) описание валидированного сигнала;

б) основание для отклонения (для отклоненных сигналов);

в) отчет об оценке сигналов, сроки выполнения этапов процедур, рекомендации экспертного комитета (подтвержденных сигналов).

18. Открытость решений уполномоченных органов

792. Государства-члены должны осуществлять контроль своевременности доведения до населения важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на сайтах уполномоченных органов государства-члена в сети Интернет и при помощи других доступных средств информации.

X. Пострегистрационные исследования безопасности

1. Общие положения

793. Пострегистрационное исследование безопасности лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения по собственной инициативе 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.

794. Пострегистрационное исследование безопасности может

представлять собой клиническое исследование или неинтервенционное исследование, в том числе с использованием данных реальной клинической практики.

795. Требования данного раздела применимы к неинтервенционным пострегистрационным исследованиям безопасности на территориях государств-членов.

796. Пострегистрационное исследование безопасности включает в себя исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и специалистов системы здравоохранения, а также исследования, в ходе которых повторно используются данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других документах (в том числе в электронной форме).

797. Если пострегистрационное исследование безопасности представляет собой клиническое исследование, при его проведении должны выполняться предусмотренные актами органов Союза и законодательством государств-членов требования к организации и проведению клинических исследований.

798. Главной целью неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности должно быть получение научных данных, которые могут иметь клиническую значимость или являться важными для здоровья населения.

799. Задачи пострегистрационного исследования безопасности могут включать в себя:

а) количественную оценку потенциальных или идентифицированных рисков (например, оценку частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с такими рисками в популяции, не применявшей данный лекарственный препарат, или популяции, применявшей другой лекарственный препарат, в том числе относящийся к другому классу лекарственных препаратов, а также изучение факторов риска и факторов, меняющих действие лекарственного препарата);

б) оценку рисков лекарственного препарата, применяемого одобренными показаниями у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (например, у беременных женщин, особых возрастных групп, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью);

в) оценку риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата;

г) подтверждение отсутствия рисков, связанных с приемом лекарственных препаратов;

д) оценку стандартной медицинской практики назначения

лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции или эффективности мер минимизации риска (например, таких мер, как сбор информации о применении по показаниям к применению, применении не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, применении с сопутствующей терапией, ошибкам применения в рутинной медицинской практике, которые могут оказать влияние на профиль безопасности, и таких мер, как исследования с целью получения данных об оценке влияния проблемы по безопасности на общественное здоровье (здоровье населения));

е) оценку эффективности мер минимизации риска.

800. Дизайн пострегистрационного исследования безопасности должен соответствовать цели исследования, при этом отнесение исследования к пострегистрационным исследованиям не ограничивается типом выбранного дизайна в случае, если оно удовлетворяет вышеуказанным критериям. Например, систематический обзор научной медицинской литературы или метаанализ могут считаться пострегистрационным исследованием безопасности (в зависимости от целей исследования).

801. При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составлении отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений должны учитываться соответствующие научные руководства. При оценке протоколов исследований и отчетов об исследованиях уполномоченным органам государств-членов также следует принимать во внимание такие руководства и методические стандарты в сфере фармакоэпидемиологии.

802. Для пострегистрационных исследований безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения в случае их разработки, проведения и полного или частичного анализа с привлечением исследователей, не являющихся наемными работниками данного держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения должен гарантировать необходимую квалификацию, подготовку и опыт исследователей.

803. Договор, заключаемый между держателем регистрационного удостоверения и исследователями, должен обеспечить выполнение при проведении исследования регуляторных обязательств, а также научной экспертизы получаемых данных, содержать условия, определяющие выполнение методологических стандартов проведения фармакоэпидемиологических исследований и предусмотреть следующие аспекты, имеющие значение для организации и проведения исследования:

а) обоснование, основные цели и краткое описание планируемых методов исследования;

б) права и обязанности исследователя и держателя регистрационного удостоверения;

в) задачи и ответственность сторон;

г) процедура получения согласования протокола исследования;

д) процедуры, обеспечивающие выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору, включая незамедлительное представление исследователями сообщений о нежелательных реакциях и других данных о безопасности (если применимо);

е) права интеллектуальной собственности, возникающие в результате проведения исследования, и доступ к результатам исследования;

ж) хранение и доступ к набору данных для анализа и статистическим программам, используемым для обработки данных, для целей проведения аудита или инспектирования исследования;

з) стратегия информирования об этапах выполнения исследования и подготовки итогового отчета;

и) стратегия публикации промежуточных и окончательных результатов исследования.

804. Неинтервенционные пострегистрационные исследования не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке. Данное требование распространяется на все исследования и на всю деятельность, выполняемую в рамках исследования, включая как исследования, выполняемые работниками держателя регистрационного удостоверения, так и исследования, выполняемые с участием третьих сторон.

805. Оплата участия в исследовании специалистов системы здравоохранения должна быть ограничена компенсацией времени и затрат, необходимых для выполнения исследования.

2. Регистрация исследования

806. Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности, проведение которых является частью обязательств держателя регистрационного удостоверения, установленных уполномоченным органом государства-члена, подлежат регистрации в электронном реестре пострегистрационных исследований государств-членов (далее - реестр), размещенном на сайте соответствующего уполномоченного органа государства-члена в сети Интернет. Дата регистрации пострегистрационного исследования в реестре принимается за контрольную дату в отношении представления окончательного отчета по результатам исследования.

807. В целях обеспечения прозрачности в отношении всех выполняемых неинтервенционных исследований, а также обмена данными о фармаконадзоре между уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений держателям регистрационных удостоверений следует обеспечить внесение в реестр сведений обо всех неинтервенционных пострегистрационных исследованиях безопасности, выполняемых на территориях государств-членов и предусмотренных согласованными с уполномоченным органами государств-членов планами управления рисками либо проводимые по собственной инициативе.

808. Неинтервенционные пострегистрационные исследования подлежат регистрации в реестре до начала проведения исследования либо в более ранний срок (например, в случае если сбор данных в рамках исследования, согласованного в плане управления рисками, был начат). Протокол исследования подлежит включению в реестр до начала сбора данных об исследовании либо в более ранний срок. Информация о существенных изменениях протокола исследования, отчеты о ходе выполнения исследования и итоговый отчет исследования подлежат включению в реестр в срок не позднее 14 календарных дней с даты завершения подготовки данных документов. Информация по исследованию представляется на русском языке (предпочтительно). В случае если протокол исследования составлен на английском языке, держателем регистрационного удостоверения выполняется перевод названия исследования, резюме протокола исследования и резюме итогового отчета исследования на русский язык.

809. В случае если предварительное опубликование протокола может неблагоприятно отразиться на достоверности исследования (например, в отношении исследований с первичным сбором данных, для которых предварительное наличие информации относительно целей исследования может привести к ошибкам) или защите интеллектуальных прав, допускается представление такого протокола или его редакции держателем регистрационного удостоверения непосредственно в реестр до начала сбора данных. Данная редакция протокола должна быть обоснованной и содержать минимально необходимый объем информации, в том числе в случаях редактирования. Титульный лист протокола должен включать отметку с указанием редакции протокола. В данном случае до начала сбора данных полный протокол исследования представляется держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа государства-члена. Полный протокол исследования подлежит размещению в реестре в срок не позднее 14 календарных дней с даты окончания сбора данных.

3. Протокол исследования

810. Неинтервенционные пострегистрационные исследования

безопасности, выполняемые держателями регистрационных удостоверений во всех случаях (как в соответствии с обязательствами, наложенными уполномоченными органами, так и по собственной инициативе), должны проводиться в соответствии с научно обоснованным протоколом исследования, разработанным лицами с соответствующей квалификацией и опытом.

811. При проведении пострегистрационных исследований безопасности по собственной инициативе держателю регистрационного удостоверения следует до начала сбора данных передать протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого планируется проведение исследования.

812. При проведении пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государства-члена, держатель регистрационного удостоверения должен до начала сбора данных обеспечить представление информации об исследовании, включая проект протокола исследования, в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению пострегистрационных исследований безопасности. В случае проведения пострегистрационных исследований безопасности на территориях других государств-членов следует обеспечить информирование уполномоченных органов этих государств-членов о проведении таких с представлением протокола исследования.

813. В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств по осуществлению деятельности, связанной с фармаконадзором, уполномоченное лицо по фармаконадзору либо лицо, которому делегированы соответствующие полномочия, должно быть задействовано в рассмотрении и утверждении протоколов исследований, выполняемых держателем регистрационного удостоверения, в соответствии с обязательствами, наложенными уполномоченными органами, по согласованному плану управления рисками либо по собственной инициативе. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на уровне государства-члена должно быть также проинформировано о любом пострегистрационном исследовании безопасности, проводимом либо спонсируемом держателем регистрационного удостоверения на территории соответствующего государства-члена, и иметь доступ к протоколу исследования.

Формат и содержание протокола исследований

814. Протокол пострегистрационного исследования безопасности, выполняемого держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, установленным уполномоченным органом по согласованному плану управления рисками либо по собственной инициативе,

должен содержать следующие разделы:

а) наименование пострегистрационного исследования безопасности (полное и сокращенное (аббревиатура) наименование, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат, действующее вещество или группу исследуемого лекарственного препарата, содержащие подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции. После регистрации протокола исследования в реестре последующие версии должны содержать номер пострегистрационного исследования безопасности в соответствии с реестром);

б) держатель регистрационного удостоверения (наименование и место нахождения (адрес) держателя регистрационного удостоверения);

в) ответственные стороны (имена, должности, квалификация, места работы (адреса) и сведения обо всех ответственных сторонах, включая основного автора протокола, главных исследователей, исследователей-координаторов для каждого государства-члена и исследовательских центров, в которых должно проводиться исследование, а также иная информация, имеющая отношение к площадкам, на которых проводится исследование. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов государств-членов);

г) краткое описание (отдельное резюме протокола исследования), включающее следующие подразделы:

наименование исследования (с подзаголовками) с указанием редакции и даты протокола, а также фамилии, имени и отчества (при наличии) автора протокола, сведений об основном месте работы автора протокола;

обоснование и предпосылки проведения исследования;

цель и задачи исследования;

дизайн исследования;

исследуемая популяция;

мониторируемые показатели;

источники данных;

размер исследования (объем выборки);

анализ данных;

основные этапы исследования;

д) изменения и обновления (информация о существенном изменении протокола исследования после начала сбора данных, включая обоснование и дату каждого изменения, а также ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение);

е) основные этапы (данные в табличной форме) с планируемыми датами выполнения основных этапов исследования и предоставления отчетов:

начало сбора данных;

окончание сбора данных;

отчеты о ходе выполнения исследования;

промежуточные отчеты о результатах исследования (если применимо) в соответствии с этапами анализа данных;

итоговый отчет о результатах исследования.

Также должны быть представлены данные по любым другим важным этапам проведения исследования;

ж) обоснование и предпосылки проведения (описание проблемы (проблем) по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые стали основанием для проведения исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации о безопасности или указание недостающих знаний в области 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 информацию о значимости данного исследования в знания по безопасности лекарственного препарата);

з) цель и задачи исследования (цель исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициированию, а также задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования);

и) описание методов исследования, включая;

дизайн исследования (описание дизайна исследования и обоснование его выбора);

условия проведения исследования (популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев

выборки, включая обоснование всех применяемых критериев включения и невключения. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимы наличие описания целевой популяции и подробности относительно методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или метаанализ, необходимо объяснение критериев выбора и пригодности исследования).

к) переменные (исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска с характеристикой каждого в отдельности, потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, операционные определения);

л) 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 проходят испытания в ходе пилотного исследования, 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 такого источника данных, как электронные медицинские карты, необходимо указание любой информации, касающейся валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или метаанализа необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей);

м) объем выборки (планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые могут минимально определить предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью);

н) управление данными (управление данными и статистическое программное обеспечение, которое будет использовано в ходе исследования, включая процедуры сбора, восстановления и подготовки данных);

о) анализ данных (все важные этапы исследования (от необработанных данных до получения итогового результата), методы, используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, 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. Первичный анализ должен

быть однозначно отделен от подгруппового анализа и вторичного анализа);

п) контроль качества (описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, сведения о хранении записей и архивировании статистических программ, описание доступных данных о валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек, включаются данные о сертификации и (или) квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп (если применимо);

р) ограничения, касающиеся методов исследования (ограничения, касающиеся дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибки, генерализацию и случайную погрешность, прогноз эффективности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок);

с) защита субъектов исследования (меры безопасности, принимаемые с целью обеспечения соответствия требованиям законодательства государства-члена в части соблюдения прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности);

т) 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);

у) планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации.

815. Для исследований, предусматривающих первичный сбор данных, в случае исключения определенных нежелательных явлений из объема собираемых данных в протоколе исследования держателем регистрационного удостоверения должно быть приведено обоснование используемого в данном пострегистрационном исследовании безопасности подхода к сбору данных по безопасности. Указание нежелательных явлений, которые исключаются из собираемых данных, должно быть приведено с использованием соответствующего уровня терминологического классификатора MedDRA. При исключении части информации по безопасности из информации, собираемой в рамках исследования, в данном разделе протокола для специалистов системы здравоохранения и пациентов должны быть указаны контактные данные держателя регистрационного удостоверения или уполномоченного органа и предусмотрены специальные формы, предназначенные для представления информации о нежелательных реакциях.

В случае, когда подозреваемая нежелательная реакция, которая привела к летальному исходу, не подлежит незамедлительному репортированию в форме индивидуального сообщения о нежелательной реакции, информация о такой реакции должна быть включена в список таких нежелательных реакций с указанием уровня системно-органного класса в соответствии с терминологическим классификатором MedDRA и оснований для исключения данного случая из процедуры незамедлительного репортирования.

816. Для исследований, основанных на сборе вторичных данных, в соответствующей части протокола должно быть приведено описание анализируемых нежелательных явлений или нежелательных реакций с использованием соответствующего уровня терминологического классификатора MedDRA. При проведении исследования с использованием вторичных данных выполнение процедуры репортирования о подозреваемых нежелательных реакциях в форме индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях не требуется.

817. При выполнении исследования с комбинированным дизайном требования к исследованиям, основанным на сборе первичных данных, должны применяться в отношении нежелательных реакций, информация о которых получена посредством сбора первичных данных, а требования к исследованиям, основанным на сборе вторичных данных, должны применяться в отношении нежелательных реакций, информация о которых получена посредством сбора вторичных данных.

Ссылки

818. Данный раздел может включать в себя любую дополнительную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (например, анкеты, формы репортирования).

819. Информация об исследованиях с целью оценки выполнимости исследования, проведенных для обоснования разработки протокола (например, тестирование анкет (опросников) либо простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования) должна размещаться в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием их методов и результатов. Полные отчеты должны представляться держателем регистрационного удостоверения по запросу уполномоченного органа государства-члена. Такие исследования должны быть полностью описаны в протоколе (например, исследование по пилотной оценке используемого опросника для пациентов).

4. Контроль за внесением существенных изменений в протокол исследования

820. Внесение существенных изменений в протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Любые существенные изменения протокола исследования после начала исследования должны быть зафиксированы в протоколе с указанием даты внесения изменений, должна быть обеспечена прослеживаемость вносимых изменений. Если внесение существенных изменений в протокол привело к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с актами органов Союза.

821. Для добровольно инициированных пострегистрационных исследований безопасности держатель регистрационного удостоверения передает протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится пострегистрационное неинтервенционное исследование безопасности лекарственного препарата.

822. Для пострегистрационных исследований безопасности, 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 пострегистрационных исследований безопасности, до момента их введения.

5. Представление данных по фармаконадзору в уполномоченные органы государств-членов

Данные, значимые для оценки соотношения "польза - риск" лекарственного препарата

823. Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, полученных 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 пострегистрационное исследование безопасности и зарегистрирован исследуемый лекарственный препарат, в форме сообщения об экстренной проблеме по безопасности. 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.

824. Представление информации о результатах исследований в рамках периодического обновляемого отчета по безопасности и в обновлениях плана управления рисками (если применимо) осуществляется независимо от процедур информирования, указанных в пункте 823 Правил.

Нежелательные реакции и нежелательные явления, подлежащие срочному представлению

825. Информация о серьезных непредвиденных нежелательных реакциях должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями раздела VII настоящих Правил.

826. Информация о нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, полученная при выполнении исследований с первичным сбором данных, подлежит документированию и обобщению в промежуточном отчете по анализу данных по безопасности и в итоговом отчете исследования.

827. Информация о нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, полученная при выполнении исследований с вторичным сбором данных, подлежит документированию и обобщению в промежуточном отчете по анализу данных по безопасности и в итоговом отчете исследования, за исключением случаев, когда протоколом исследования предусмотрен и обоснован иной порядок представления информации по безопасности.

828. Процедуры сбора информации о нежелательных реакциях и нежелательных явлениях, включая управление данными (в том числе обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и представление сообщений об указанных нежелательных реакциях и явлениях, должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в протоколе исследования.

6. Отчет о ходе выполнения исследования и промежуточный отчет о результатах исследования

829. Отчет о ходе выполнения исследования содержит информацию, отражающую этап выполнения исследования, например, число пациентов, включенных в исследование и подвергшихся воздействию лекарственного препарата, или число пациентов, у которых зафиксирован целевой исход, а также возникшие проблемы и отклонения от ожидаемого плана проведения исследования. Отчет о ходе проведения исследования может включать в себя промежуточные данные о результатах исследования.

830. Промежуточный отчет о результатах исследования содержит результаты планируемого промежуточного анализа данных исследования до

или после окончания сбора данных.

831. Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление отчета о ходе выполнения пострегистрационного исследования безопасности, которое является обязательным для держателя регистрационного удостоверения или проводится на добровольной основе на территории государства-члена. Запрос на представление отчета о ходе выполнения исследования может быть сделан до начала исследования или в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и (или) безопасности, полученная в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования, связанная с предусмотренными правом Союза и законодательством государств-членов процедурами, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата.

832. Время представления промежуточного отчета должно быть согласовано с уполномоченными органами государств-членов и указано в протоколе исследования, в случае если согласование порядка представления отчетов было выполнено до начала проведения исследования. Ход выполнения пострегистрационного исследования безопасности должен соответствующим образом отражаться в периодическом обновляемом отчете по безопасности и в обновлениях плана управления рисками (если применимо).

833. После рассмотрения отчета о ходе выполнения исследования уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

7. Итоговый отчет о выполнении исследования

834. Итоговый отчет о выполнении неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности, инициированного держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов в кратчайшие сроки после его завершения не позднее 12 месяцев с даты окончания сбора данных.

835. Для пострегистрационного исследования безопасности, инициированного держателем регистрационного удостоверения, также следует предоставить итоговый отчет об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территориях которых зарегистрирован лекарственный препарат.

836. В случае прекращения выполнения исследования подается итоговый отчет с указанием причины.

837. Итоговый отчет о выполнении исследования пострегистрационного исследования безопасности должен включать в себя следующую информацию:

а) наименование: наименование, включающее в себя общеупотребительную терминологию и указывающее дизайн исследования, дату итогового отчета, фамилию, имя, отчество (при наличии) автора отчета. В случае если исследование было зарегистрировано в регистре пострегистрационных исследований безопасности государств-членов, указывается регистрационный номер и ссылка на размещенные записи на веб-портале уполномоченных органов государств-членов;

б) краткое содержание в виде резюме, содержащего:

информацию о заголовке и подзаголовке исследования с указанием номера версии и даты утверждения протокола, а также фамилии, имени и отчества (при наличии) основного автора с указанием места его работы;

обоснование выполнения исследования;

исследовательский вопрос и цели исследования;

дизайн исследования;

изучаемая популяция;

исследуемые переменные;

источники получения данных;

объем выборки;

анализ данных;

контрольные точки;

в) держатель регистрационного удостоверения: полное наименование держателя регистрационного удостоверения и его место нахождения (адрес);

г) исследователи: фамилия, имя, отчество (при наличии), титулы, ученые степени, места работы (адреса) и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченных в исследование организаций и мест выполнения исследования. Данная информация представляется каждым государство-членом, в котором проводилось исследование, и должна быть доступна по запросу уполномоченных органов государств-членов;

д) контрольные точки (даты контрольных точек выполнения исследования):

начало сбора данных (запланированное и фактическое);

окончание сбора данных (запланированное и фактическое) или дата прекращения выполнения исследования (если применимо) с указанием причин;

отчет о ходе выполнения исследования;

промежуточный отчет о результатах исследования (если применимо);

итоговый отчет о результатах исследования;

иные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике (если применимо) и дату регистрации исследования в электронном регистре исследований;

е) обоснование и предпосылки выполнения исследования: описание проблемы по безопасности, которая послужила поводом к проведению исследования, а также анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих данных по безопасности, для получения которых было проведено исследование;

ж) цель и задачи исследования, включая предварительные гипотезы, в соответствии с протоколом исследований;

з) изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола исследований после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления;

и) 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 проведения систематического обзора или метаанализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием);

пациенты: целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование. Должны быть указаны источники и методы набора участников, включая (где применимо) их детальное описание, а также количество выбывших из исследования участников и причины выбытия из исследования;

анализируемые переменные: результаты, воздействие лекарственного препарата на пациентов, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения и диагностические критерии, если применимо;

источники данных и измерение: для каждого рассматриваемого показателя указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если применимо), а также сопоставимость методов оценки (при наличии более 1 метода). Если в исследовании использовался существующий источник данных (электронные медицинские карты), то необходимо указывать в отчете любую информацию о валидности записей и кодировании данных. В случае проведения систематического обзора или метаанализа должны быть описаны все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и процессы получения и подтверждения данных;

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 (в отношении метаанализов - методы комбинирования результатов исследований);

любые методы, используемые для изучения подгрупп пациентов и взаимодействий анализируемых переменных;

подход к решению проблемы по отсутствующим 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;

к) 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:

участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (например, число потенциально соответствующих, прошедших процедуру скрининга, оцененных как соответствующие критериям включения, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на любом этапе). В случае систематического обзора или метаанализа указывается количество пациентов, прошедших процедуру скрининга, оцененных на соответствие и включенных в систематический обзор или метаанализ, с указанием причин выбытия из исследования на каждом этапе;

описательные данные: характеристики участников исследования, информация о воздействии лекарственного препарата на пациентов и потенциальных факторах, искажающих данные, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой анализируемой переменной. В случае проведения систематического обзора или метаанализа указываются данные (объем выборки, планируемое исследование), использованные для исследования;

данные о результатах: количество участников по категориям исходя из полученных основных результатов;

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;

другие виды анализа: другие проведенные анализы, например, анализы подгрупп и взаимодействия, а также анализы чувствительности;

нежелательные явления и нежелательные реакции: управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями раздела VII настоящих Правил. В отношении определенных дизайнов исследований, таких как "случай - контроль" или ретроспективные когортные исследования, включающих в себя анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и метаанализы, необходимо указать невозможность проведения оценки степени достоверности причинно-следственной связи на уровне каждого индивидуального случая;

л) обсуждение:

ключевые результаты: результаты, имеющие отношение к задачам исследования, результаты ранее проведенного исследования, которые согласуются или противоречат результатам, полученным в данном исследовании, а также их влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата (если это применимо);

ограничения: ограничения исследования с учетом обстоятельств, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (например, частота получения ответа, отсутствующие или неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений. Необходимо обсуждение с уполномоченным органом (экспертной организацией) как направления, так и масштаба потенциальных ошибок;

интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов подобных исследований и др.;

обобщаемость результатов исследования (внешняя валидность);

м) ссылки;

н) другая информация о специфичных аспектах исследования, не рассматривавшихся ранее.

838. Резюме итогового отчета исследования должно включать в себя обобщенную информацию об использованных в исследовании методах, а также о полученных результатах, представленную в следующем формате:

а) наименование исследования (в виде заглавия с подзаголовками), включая дату составления резюме, фамилию, имя, отчество (при наличии) и сведения о первом авторе из авторского коллектива;

б) ключевые слова (не более 5 ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);

в) обоснование и предпосылки;

г) цель и задачи исследования;

д) дизайн исследования;

е) условия проведения исследования;

ж) пациенты и объем выборки;

з) анализируемые переменные и источники данных;

и) результаты;

к) обсуждение (включая (если применимо) оценку влияния результатов исследования на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата);

л) вывод;

м) держатель регистрационного удостоверения;

н) фамилию, имя, отчество (при наличии) и сведения о главном исследователе.

7. Опубликование результатов исследования авторами

839. Держатель регистрационного удостоверения заранее согласовывает стратегию опубликования исследования с главным исследователем, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения должен быть уполномочен просматривать включенные в материалы предназначенные для опубликования результаты, полученные в ходе проведения исследований, и их интерпретацию, а также представлять свои комментарии до передачи материалов в печать, избегая необоснованных задержек. Запросы на внесение изменений в материалы, подлежащие опубликованию, должны быть научно обоснованы.

Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы государств-членов

840. В целях предоставления возможности уполномоченному органу заранее ознакомится с данными исследования, подлежащими опубликованию, держателю регистрационного удостоверения следует передать итоговый вариант статьи в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, в течение 14 календарных дней с даты приема материалов в издательстве.

8. Защита данных

841. Держатели регистрационных удостоверений и исследователи должны соблюдать требования законодательства государств-членов, на территории которых проводится исследование, по защите персональных данных пациентов. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить надлежащее обращение и хранение всей информации об исследовании таким образом, чтобы обеспечить точную передачу, интерпретацию и верификацию этой информации. При этом конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

9. Проведение аудита и инспектирования

842. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность проведения аудита, инспектирования и верификации данных обязательств. Любые изменения

данных должны документально фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость таких изменений в документах. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить хранение в электронном формате аналитических данных и статистических программ, используемых для формирования данных, включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и инспектирования.

10. Влияние на систему управления рисками

843. Информация о неинтервенционном пострегистрационном исследовании безопасности, выполняемом в соответствии с обязательствами, установленными уполномоченным органом государства-члена или в инициативном порядке согласно плану управления рисками, должна быть включена в план управления рисками держателя регистрационного удостоверения.

844. В случае если план управления рисками отсутствует, должен быть разработан новый план, включающий в себя данные пострегистрационного исследования безопасности. Во все соответствующие разделы и модули плана управления рисками вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию по безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

11. Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности

845. В государствах-членах проведение пострегистрационного исследования безопасности может назначаться уполномоченным органом государства-члена при проведении оценки заявления на регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть основания (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) сделать предположение о том, что проведение пострегистрационного исследования по безопасности может оказать существенное влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата.

846. Данное требование уполномоченного органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, зафиксировано в письменном виде и должно включать в себя задачи и сроки проведения исследования. Требование может также включать в себя рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие лекарственного

препарата, исходы исследования, 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.

847. В течение 30 календарных дней со дня получения письменного уведомления от уполномоченных органов о назначении проведения обязательного пострегистрационного исследования безопасности на пострегистрационном этапе держатель регистрационного удостоверения вправе запросить возможность представления письменных комментариев относительно установления обязательства по проведению исследования по безопасности лекарственного средства. Уполномоченные органы государств-членов определяют сроки представления указанных комментариев. На основании анализа данных письменных комментариев, представленных держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган государства-члена должен отозвать или подтвердить обязательство. В случае подтверждения обязательства в условия выдачи регистрационного удостоверения должны быть внесены соответствующие изменения с указанием о проведении пострегистрационного исследования безопасности в качестве обязательного условия регистрации. При наличии плана управления рисками держателем регистрационного удостоверения вносятся изменения в соответствующие разделы плана.

12. Контроль за неинтервенционным и пострегистрационными исследованиями безопасности

Роль и обязанности держателя регистрационного удостоверения

848. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности.

849. Держатель регистрационного удостоверения в отношении неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность проведения аудита, инспектирования и верификации.

850. При установлении держателю регистрационного удостоверения обязательства по проведению неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности держателем регистрационного удостоверения должна быть обеспечена разработка протокола исследования с последующим представлением на оценку в уполномоченный орган государства-члена.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования на всех этапах выполнения.

851. Неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности может быть начато только после получения письменного одобрения со стороны уполномоченного органа государства-члена, на территории которого планируется проведение исследования. Одобрение уполномоченного органа должно основываться на принципе обеспечения благополучия и защиты прав участников исследования.

852. После согласования протокола пострегистрационного исследования безопасности держателем регистрационного удостоверения должно быть обеспечено представление в уполномоченный орган всех последующих существенных изменений в протокол исследования до начала их введения.

853. После завершения исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме итогового отчета для опубликования, в уполномоченный орган государства-члена в кратчайшие сроки, но не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) со дня окончания сбора данных, если уполномоченным органом государства-члена не было представлено письменное разрешение на продление срока представления отчета. Запрос о возможности продления срока представления итогового отчета должен быть направлен держателем регистрационного удостоверения в уполномоченный орган государства-члена не позднее чем за 3 месяца до окончания срока обязательного представления отчета.

854. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за выполнение надлежащей оценки результатов исследования, их влияния на условия регистрации и представления (при необходимости в уполномоченные органы государств-членов) заявления на внесения изменений в условия регистрации.

Уполномоченные органы государств-членов

855. После получения решения уполномоченных органов о назначении проведения неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его на рассмотрение в уполномоченный орган государства-члена. В течение 60 календарных дней со дня представления проекта протокола уполномоченный орган государства-члена составляет ответ, содержащий следующую информацию:

утверждение проекта протокола исследования;

рекомендации по внесению изменений в протокол исследования;

отказа в согласовании протокола исследования или уведомление держателя регистрационного удостоверения о том, что исследование является клиническим, подпадающим под требования актов органов Союза и законодательство государства-члена в области проведения клинических исследований.

Отказ в согласовании 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 60 календарных дней со дня представления изменений в план исследования должен выполнить оценку этих изменений и сообщить держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении. В случае отклонения вносимых существенных изменений в протокол письменное заключение уполномоченного органа государства-члена должно включать указание срока повторного представления изменений в протокол исследования.

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается обмен информации по результатам выполнения оценки протоколов пострегистрационного исследования безопасности в отношении лекарственных препаратов, которые зарегистрированы на территориях других государств-членов.

После завершения исследования держатель регистрационного удостоверения представляет в уполномоченный орган государства-члена итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для опубликования. На основании результатов рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата уполномоченный орган государства-члена должен определить необходимость представления рекомендаций по внесению изменений в статус регистрации лекарственного препарата, изменений в условия его применения, необходимость применения иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском. Указанные меры по обеспечению применения лекарственного препарата при положительном соотношение "польза - риск" должны быть приняты после оценки промежуточного отчета в случае выявления новых важных данных о безопасности лекарственного средства на

этапе промежуточной оценки данных.

XI. Информирование о безопасности

1. Задачи информирования о безопасности

856. Информирование о безопасности способствует укреплению доверия населения к регуляторной системе, а также направлено на:

а) представление своевременной, научно обоснованной информации о безопасном и эффективном использовании 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.

Принципы информирования о безопасности

857. Следует применять следующие принципы информирования о безопасности:

а) необходимость включения в информацию о безопасности актуальных, четких, достоверных и корректных сведений для их передачи целевой аудитории в установленные сроки в целях обеспечения возможности принятия соответствующих мер;

б) необходимость адаптации информации о безопасности с использованием соответствующих языковых средств и с учетом различных уровней образования и потребности в получении информации у различных целевых аудиторий (для пациентов и специалистов системы здравоохранения) при условии сохранения точности и смысла передаваемой информации;

в) информирование о безопасности должно являться частью деятельности по фармаконадзору и процесса по управлению риском и является частью процесса оценки и мерам минимизации риска;

г) необходимость обеспечения надлежащей координации деятельности и взаимодействия между сторонами, участвующими в создании и обмене информацией о безопасности (уполномоченные органы, иные государственные органы и держатели регистрационных удостоверений);

д) необходимость представления информации о рисках с учетом общей оценки пользы лекарственного препарата, включая доступные и актуальные сведения о серьезности нежелательных реакций, степени тяжести, частоте нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости нежелательных реакций и, если возможно, предполагаемом периоде восстановления;

е) информирование о 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) необходимость учитывать конкурирующие риски (например, риск отказа от лечения) (при наличии);

з) необходимость использования наиболее обоснованных количественных показателей при описании и сравнении рисков (например, показатели относительных рисков и абсолютных рисков). Для сравнения рисков группы пациентов 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 предварительных консультаций с медицинскими работниками или пациентами при подготовке информации о безопасности (при подготовке информации по сложным проблемам по безопасности);

к) информирование о безопасности должно включать в себя представление последующей информации (например, предполагаемых изменений в рекомендациях, разрешение проблемы по безопасности) (при необходимости);

л) выполнение оценки эффективности информирования о безопасности (при наличии возможности);

м) соответствие информации о безопасности требованиям о защите персональных данных.

2. Целевые аудитории

858. Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование о безопасности, осуществляемое уполномоченными

органами и держателями регистрационных удостоверений, являются специалисты системы здравоохранения, а также пациенты и лица, осуществляющие уход, которые используют лекарственные препараты (выписывают, назначают, отпускают, участвуют в обороте, вводят или принимают).

859. Ключевую роль в основной целевой аудитории играют специалисты системы здравоохранения. Эффективное информирование о безопасности лекарственных препаратов позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений о 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.

860. Пациенты, потребители и профессиональные объединения специалистов системы здравоохранения могут играть важную роль в распространении важной информации о безопасности внутри соответствующей целевой аудитории.

861. Средства массовой информации также являются целевой аудиторией для информации о безопасности. Способность средств массовой информации охватывать пациентов, специалистов системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных препаратах. Распространение указанной информации по безопасности через средства массовой информации оказывает влияние на формирование общественного мнения, поэтому важно, чтобы средства массовой информации получали информацию по безопасности непосредственно от уполномоченных органов в дополнение к той, которую они получают из других источников (например, от держателей регистрационных удостоверений).

3. Содержание информации о безопасности

862. Информация о безопасности должна быть объективной и не должна вводить в заблуждение.

863. Принимая во внимание принципы, изложенные в пункте 857 настоящих Правил, информация о безопасности должна содержать:

а) новые важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата при любых условиях применения;

б) причины инициирования процедуры информирования о безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

в) необходимые рекомендации для специалистов системы

здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой о безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

г) указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена о представлении информации о безопасности (если применимо);

д) сведения о предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (например, в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению);

е) дополнительная информация по применению лекарственного препарата или иные данные, которые необходимы для доведения сообщения до целевой аудитории;

ж) библиографический список или ссылки на источники, содержащие более подробную информацию о конкретном аспекте безопасности, указанном в информации о безопасности;

з) напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства-члена через систему спонтанного репортирования государства-члена.

864. Информация о безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть представлена объективно. Информация о безопасности не должна содержать элементы рекламного характера и иные материалы, направленные на продвижение лекарственного препарата.

4. Способы информирования о безопасности

865. При выполнении информирования о безопасности необходимо использовать весь спектр разнообразных средств передачи информации для ее доведения до целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые следует использовать, указаны в пунктах 866 - 896 настоящих Правил.

Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения

866. Под непосредственным обращением к специалистам системы здравоохранения в настоящих Правилах понимается представление держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами государств-членов важной информации о безопасности непосредственно специалистами системы здравоохранения с целью сообщения о необходимости совершения определенных действий или изменения их практики в отношении применения лекарственного препарата в соответствии с новыми данными о безопасности.

867. Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения не является ответом на вопросы специалистов системы здравоохранения.

868. Разработка информационного материала для непосредственного обращения осуществляется на основе сотрудничества между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена.

869. Держатель регистрационного удостоверения должен получить одобрение соответствующего уполномоченного органа государства-члена в части содержания информации для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения и плана информирования.

870. Процедура согласования между уполномоченным органом государства-члена и держателем регистрационного удостоверения должна быть завершена до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов.

871. Одобрение уполномоченного органа государства-члена должно быть получено в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию, графика распространения информации и способов ее распространения.

872. Уполномоченный орган государства-члена должен предоставить не менее 2 рабочих дней держателю регистрационного удостоверения для направления комментариев на замечания уполномоченного органа государства-члена в части содержания информации или плана информирования.

873. В случае необходимости по усмотрению уполномоченного органа государства-члена для данной процедуры может быть установлен иной срок, чем указанный в пункте 872 настоящих Правил, исходя из срочности возникшей ситуации.

874. При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо предоставить информацию для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения, сообщение должно носить единый согласованный характер.

875. При подготовке информации для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения следует предусмотреть привлечение в соответствующих случаях сотрудников профильных организаций здравоохранения или представителей научных обществ, чтобы гарантировать, что представляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

876. Распространение непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения должно сопровождаться использованием дополнительных инструментов и каналов распространения информации.

877. Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения должно быть включено в план управления рисками в качестве дополнительных мер минимизации рисков.

878. Информация для непосредственного обращения к специалистам 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, обусловленные изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;

б) внесение изменений 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 доступности лекарственного препарата на фармацевтическом рынке или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

879. Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения:

а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых 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 более низкой эффективности лекарственного препарата;

г) новые рекомендации по предотвращению развития нежелательных реакций или купированию нежелательных реакций либо злоупотребления лекарственным препаратом, а также по снижению риска ошибок применения лекарственного препарата;

д) информация о результатах 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 о 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 специалистам системы здравоохранения или запросить держателя регистрационного удостоверения подготовить, согласовать и распространить информацию для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения в случае, если уполномоченный орган государства-члена считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

880. Уполномоченные органы государств-членов вправе опубликовать окончательный вариант информационного материала для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения. Уполномоченные органы государств-членов могут также выпускать дополнительное сообщение о безопасности (при необходимости) и распространять информацию среди соответствующих организаций и специалистов системы здравоохранения. Дополнительное сообщение о безопасности инициируется, как правило, в случае необходимости принятия срочных мер или изменения аспектов медицинской практики и включает в себя рекомендации уполномоченного органа и меры минимизации риска для специалистов системы здравоохранения. В случае принятия решения о необходимости дополнительного информирования о безопасности уполномоченные органы государств-членов учитывают интересы системы здравоохранения и населения. С целью обеспечения максимального распространения дополнительных сообщений уполномоченными органами государств-членов должны выбираться наиболее эффективные и ориентированные на целевую аудиторию каналы информирования. В случае необходимости программа информирования может включать в себя привлечение научных и профессиональных объединений, организаций пациентов, местных органов управления системой здравоохранения.

Информация для лиц, не являющихся специалистами системы здравоохранения

881. Информационный материал, написанный доступным языком (например, в формате вопросов и ответов), помогает лицам, не являющимся специалистами системы здравоохранения (пациентам и населению) (далее - неспециалисты), разобраться в научных вопросах и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности.

882. Материалы на доступном языке, подготавливаемые держателем регистрационного удостоверения, должны содержать рекомендации и информацию уполномоченных органов государств-членов по минимизации рисков для пациентов и специалистов системы здравоохранения в отношении

проблем, связанных с безопасностью, а также должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

883. Уполномоченные органы государств-членов размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах государств-членов и могут дополнительно распространять ее среди пациентов и организаций здравоохранения либо используют иные способы и каналы информирования, обеспечивающие требуемый уровень распространения и доступа целевой аудитории к важной информации о безопасности.

884. Следует привлекать пациентов и специалистов системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на доступном для населения языке с целью повышения доступности информации.

Информация в прессе

885. К информации, размещаемой в прессе, относятся пресс-релизы и пресс-конференции, предназначенные для журналистов.

886. Уполномоченные органы государств-членов могут направлять пресс-релизы непосредственно журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов государств-членов, что позволит журналистам напрямую получить информацию, прошедшую оценку уполномоченного органа. Взаимодействие со средствами массовой информации является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

887. Держатели регистрационных удостоверений могут подготовить и опубликовать пресс-релиз с представлением своей позиции по проблеме, связанной с безопасностью, с указанием регуляторных мер, принимаемых уполномоченным органом.

888. Поскольку пресс-релизы (кроме журналистов) могут быть прочитаны другими читателями (например, специалистами системы здравоохранения, пациентами и другими неспециалистами), в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях если планируется непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения, следует обеспечить информирование специалистов системы здравоохранения либо до опубликования пресс-релиза, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским специалистам подготовиться к ответам на вопросы пациентов.

889. 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.

Веб-сайт

890. Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и специалистов 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.

Другие средства интернет-коммуникаций

891. Информация по безопасности может также распространяться в 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.

Информационные письма и бюллетени

892. 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.

Взаимодействие между уполномоченными органами государств-членов

893. При принятии одним из уполномоченных органов государств-членов мер регуляторного характера в отношении определенной проблемы по безопасности у других уполномоченных органов государств-членов может возникнуть необходимость представления ответа на запросы или обмена информацией. Следует использовать межрегуляторные информационные материалы, подготовленные уполномоченным органом государства-члена, в помощь своим коллегам для ответов на внешние запросы или обмена информацией по конкретной проблеме по безопасности.

Ответы на запросы населения

894. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны располагать действующими системами реагирования на запросы населения о лекарственных препаратах. Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и специалистов системы здравоохранения, представленные уполномоченными органами государств-членов. Если вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует рекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

Другие средства передачи информации

895. Помимо способов информирования, указанных в пунктах 866 - 894 настоящих Правил, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности (например, публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций).

896. 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 (например, памятки для пациентов, образовательные материалы или руководства по безопасности для специалистов системы здравоохранения), указаны в разделе XII настоящих Правил.

5. Эффективность информирования о безопасности

897. Информирование о безопасности считается эффективным, 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 информирования должны применяться соответствующие механизмы, основанные на четких параметрах (показателях). Показатели могут быть основаны на измерении различных результатов, включая, например, поведение, взаимоотношения, знания, а также иные параметры или факторы, характеризующие эффективность мероприятий по информированию. На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты в отношении дальнейшей деятельности по информированию, а также выполнена адаптация инструментов и практики информирования в соответствии с потребностями целевой аудитории (при необходимости). Для установления соответствия информации о безопасности требованиям пункта 857 настоящих Правил следует использовать подход, основанный на исследовании целевой аудитории. При применении данного

подхода могут быть сопоставлены различные результаты оценки целевой аудитории, в том числе поведение, взаимоотношения и знания.

898. Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за оценку эффективности непосредственного информирования специалистов системы здравоохранения о проблемах безопасности. Держатели регистрационных удостоверений должны информировать уполномоченные органы государств-членов о количестве специалистов системы здравоохранения, которые получили информацию в форме непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения, полученных результатах оценки эффективности непосредственного информирования, а также 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 специалистам системы здравоохранения.

6. Требования к системе качества информирования о безопасности

899. В соответствии с требованиями к системе качества информирования о безопасности, изложенными в разделе II настоящих Правил, требуется наличие процедур, обеспечивающих соответствие информирования о безопасности принципам, определенным пунктом 857 настоящих Правил. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации о безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

7. Взаимодействие в области информирования о безопасности на территориях государств-членов

Взаимодействие уполномоченных органов государств-членов в области информирования о безопасности лекарственных препаратов

900. В рамках информационного взаимодействия уполномоченных органов государств-членов уполномоченными органами выполняется регулярный обмен информацией в отношении планируемой к размещению информации о безопасности.

Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения по вопросам безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территориях государств-членов

901. В случае если лекарственный препарат зарегистрирован на территории одного или нескольких государств-членов, уполномоченные органы государств-членов обмениваются сведениями в части одобренного

содержания информации для непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения и планом информирования специалистов системы здравоохранения, прошедших процедуру согласования. Для обмена окончательным вариантом информационного материала и планом передачи информации уполномоченные органы государств-членов используют доступные системы информационного взаимодействия.

Требования к держателям регистрационных удостоверений

902. Держатель регистрационного удостоверения обязан информировать уполномоченные органы, на территориях 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 по проблемам, связанным с применением соответствующего лекарственного препарата. Представление информации уполномоченным органам с целью информирования и получения согласования должно быть сделано с условием запрета на ее опубликование до истечения срока не менее чем за 24 часа до ее опубликования. Уведомление уполномоченных органов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях при наличии оснований.

903. К основаниям, указанным в пункте 902 настоящих Правил, относятся обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию населения.

904. 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.

Взаимодействие с третьими сторонами

905. Третьим сторонам (научным журналам, научным обществам, организациям пациентов и др.) следует 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.

Выбор языка и выполнение перевода при подготовке непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения

906. Важная информация о безопасности, распространяемая с применением различных способов информирования, должна быть доведена до целевой аудитории своевременно и на официальном языке государства-члена, на территории которого зарегистрирован соответствующий лекарственный препарат.

907. При подготовке и одобрении информации о безопасности, предназначенной для распространения, уполномоченными органами государств-членов используется русский или другой государственный язык государства-члена.

908. Информация непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения разрабатывается держателем регистрационного удостоверения и представляется на согласование в уполномоченный орган на русском или другом государственном языке государства-члена. Допускается распространение исключительно согласованной уполномоченным органом государства-члена информации непосредственного обращения к специалистам системы здравоохранения на русском или ином официальном языке государства-члена.

XII. Меры минимизации риска

1. Общие положения

909. 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.

910. Меры минимизации риска, включенные в данный раздел, рассматриваются в соответствии с требованиями к системе минимизации риска, установленными разделом VI настоящих Правил.

911. Меры минимизации риска могут включать в себя рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска, указанные в разделе VI настоящих Правил, распространяются на все лекарственные препараты.

912. Большинство проблем, связанных с безопасностью, могут надлежащим образом управляться с применением рутинных мер минимизации риска, дополнительные меры управления рисками могут применяться в отношении некоторых рисков, для которых рутинные меры минимизации риска могут быть недостаточными для обеспечения

надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

913. Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска, выбору инструментов минимизации риска и оценке эффективности указанных мер. При определенных обстоятельствах оценка эффективности может потребоваться в отношении рутинных мер, направленных на минимизацию риска, связанного с проблемами по безопасности (например, если общая характеристика лекарственного препарата содержит рекомендации по минимизации риска, выполнение которых не предусмотрено рутинными стандартами медицинской практики). В указанных случаях рекомендации по выполнению оценки эффективности мер минимизации риска относятся также и к рутинным мероприятиям.

914. Меры минимизации риска определяются на основании проблем, связанных с безопасностью, представленных в спецификации по безопасности. Каждая проблема, связанная с безопасностью, рассматривается 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 лекарственного препарата, путь и способ введения лекарственного препарата, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственный препарат.

915. Для управления проблемой по безопасности допускается применение более чем 1 меры минимизации риска, при этом 1 мера минимизации риска может распространяться на несколько проблем по безопасности.

916. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный уполномоченными органами план управления рисками или обозначенные в качестве обязательных условий регистрации.

917. Уполномоченные органы несут ответственность за контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска, которые включены в план управления рисками или обозначены в качестве обязательных условий регистрации.

918. Меры минимизации риска направлены на 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 путем оптимизации пользы

посредством целевого подбора и (или) исключения пациентов либо посредством тщательного мониторинга лечения (специфическая схема приема, 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 подходящему пациенту в оптимальной дозе и с оптимальным режимом применения специалистом, имеющим надлежащую подготовку для назначения лекарственного препарата и ведения пациента, а также с предоставлением достоверной информации и при надлежащем контроле.

919. Большинство проблем, связанных с безопасностью, могут надлежащим образом управляться с помощью рутинных мер минимизации риска. В определенных случаях для отдельных важных рисков рутинные меры минимизации риска могут быть оценены как недостаточные и для обеспечения надлежащего управления риском требуется введение дополнительных мер минимизации риска.

При определении необходимости введения дополнительных мер минимизации риска учитываются приоритеты безопасности в отношении частоты, серьезности нежелательных реакций, степени их тяжести, воздействия на систему здравоохранения и предотвратимости риска. Далее выполняется оценка возможности достижения поставленной цели по минимизации риска при использовании рутинных мер и (в случае предположения недостаточности данных мер) определяются дополнительные меры минимизации рисков, которые в наибольшей степени соответствуют поставленным целям. Дополнительные меры минимизации риска должны применяться в отношении наиболее важных и предотвращаемых рисков, при этом нагрузка на все участвующие стороны, связанная с выполнением указанных мер, должна оправдывать ожидаемую пользу для пациентов.

920. Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Сфера 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.

921. Успешное выполнение дополнительных мер минимизации риска требует участия всех заинтересованных сторон, в том числе держателей регистрационных удостоверений, пациентов и специалистов системы здравоохранения. Необходимо оценивать реализацию данных мер в системе здравоохранения для обеспечения достижения поставленных целей, а также определения соотношения соразмерности принимаемых мер соотношению "польза - риск" лекарственного препарата и прикладываемых усилий, необходимых со стороны специалистов системы здравоохранения и

пациентов для выполнения таких мер. Важным условием введения дополнительных мер минимизации риска, включая оценку их эффективности, является исключение чрезмерного и необоснованного обременения системы здравоохранения, держателей регистрационных удостоверений, уполномоченных органов и пациентов.

922. Дополнительные меры минимизации риска должны иметь четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и (или) оптимизации соотношения "польза - риск". Конкретные цели и заблаговременно определенные параметры оценки достижения этих целей с ключевыми этапами выполнения должны стать руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска и оценке достижения целевого уровня эффективности.

923. Должен быть обеспечен надлежащий мониторинг выполнения и оценка эффективности дополнительных мер минимизации риска по заранее определяемым параметрам на этапе внедрения этих мер, в процессе и по окончании их выполнения.

924. С целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья (здоровья населения) при выборе инструментов или методов минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска учитывается характеристика проблемы, связанной с безопасностью, с точки зрения:

соотношения "польза - риск" лекарственного препарата;

терапевтической значимости лекарственного препарата;

целевой популяции;

необходимых клинических действий, направленных на минимизацию риска.

Регулярное выполнение промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска должно быть направлено на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий и внесение изменений в план мероприятий по мерам минимизации риска. Данное направление является развивающейся областью медицинских наук, не имеющей общепринятых стандартов и подходов, в связи с чем допустимо использовать соответствующие подходы и количественные методы, применяемые в фармакоэпидемиологии и других разделах науки (например, в социологии или науках об изучении поведения), а также качественные методы исследований.

925. Введение дополнительных мер минимизации рисков следует рассматривать как программу, в рамках которой разрабатываются

конкретные методы и план их реализации, а также стратегия оценки. План по минимизации риска является составляющей частью плана управления рисками. План по минимизации риска должен включать в себя следующие разделы:

а) обоснование: обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска в случае необходимости их введения;

б) задачи: указание конкретных целей и детальное описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска будет направлена на решение конкретной проблемы, связанной с безопасностью для каждой из предложенных дополнительных мер;

в) описание: описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание инструментов или методов, которые будут использованы, и ключевых элементов содержания;

г) план выполнения: 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 мер с другими держателями регистрационных удостоверений, при необходимости);

д) план оценки: подробный план с указанием ключевых этапов по проведению оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения эффективности выполнения запланированного процесса и определения общих показателей влияния на исходы (например, снижение риска).

2. Дополнительные меры минимизации риска

926. Дополнительные меры минимизации риска вводятся в случае, если они оцениваются как условия безопасного и эффективного применения лекарственного препарата. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска должны быть научно обоснованными, а также должны разрабатываться и представляться специалистами с соответствующей квалификацией.

927. Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано, с целью обеспечения при проведении терапии надлежащего мониторинга, связанного с контролем важных рисков и (или) надлежащим управлением нежелательной реакцией в

случае ее развития.

928. Дополнительно могут быть разработаны специфические меры минимизации риска в отношении риска ошибки применения и (или) в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата в случаях, если достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в инструкции по медицинскому применению или информации на этикетке является практически неосуществимым.

929. Если сделан запрос на применение дополнительных мер минимизации риска, обоснование для него 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.

930. Дополнительные меры минимизации рисков могут включать в себя следующие направления:

а) образовательные программы;

б) программы контролируемого доступа;

в) другие меры минимизации риска.

3. Образовательная программа

931. Инструменты или методы, которые могут быть использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Любой образовательный материал должен быть ориентирован на достижение конкретных целей минимизации риска.

932. Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного препарата посредством позитивного влияния на действия специалистов системы здравоохранения и пациентов в целях минимизации риска. Разработка образовательных материалов должна основываться на предположении, что существует выполнимая с практической точки зрения и действенная рекомендация, которая может быть освоена целевой аудиторией и применение данной меры является важным и значимым мероприятием по минимизации риска и (или) оптимизации соотношения "польза - риск".

933. Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты могут иметь несколько различных целевых аудиторий, а также могут быть направлены более чем на 1 проблему, связанную с безопасностью, и могут передаваться с использованием современных информационных и коммуникационных технологий (сети

Интернет), средств массовой информации, посредством применения комбинации инструментов (на бумажном носителе, аудио-, видео-конференцсвязи) и путем персонального обучения. Следует предусмотреть представление материалов в различных форматах для обеспечения доступа к этим материалам, в том числе в случае неисправности средства информирования или невозможности доступа к сети Интернет. Следует обеспечить адаптацию используемого образовательного инструмента и выбор средства массовой информации к потребностям целевой аудитории (например, выбор языка, вида изображений, диаграмм или другого графического сопровождения образовательного инструмента). С целью оптимизации результатов выполнения образовательных программ следует обеспечить предварительное тестирование используемых образовательных инструментов на целевой аудитории.

934. Содержание любых образовательных материалов должно быть полностью согласовано с одобренной уполномоченными органами информацией на лекарственный препарат (общая характеристика лекарственного препарата или инструкция по медицинскому применению). Образовательные материалы могут служить дополнением к одобренной уполномоченными органами информации на лекарственный препарат. Образовательные материалы не должны содержать элементы рекламы (прямые или завуалированные (например, логотип, характерный цветовой дизайн продукта, стимулирующие изображения)), но должны включать информацию по рискам, связанным с применением лекарственного препарата, и управление рисками, требующими дополнительных мер их минимизации.

935. Образовательная программа должна быть полностью отделена от рекламной кампании по лекарственному препарату. Не допускается использование в рекламных целях контактной информации врачей и пациентов, полученной в результате прохождения образовательных программ.

936. Образовательные инструменты, указанные в пунктах 937 - 942 настоящих Правил, можно использовать индивидуально или в комплексе при разработке образовательных программ в целях дополнительной минимизации риска.

4. Образовательные инструменты

937. Образовательные инструменты должны иметь определенную направленность и включать в себя определение риска исходя из имеющихся рисков и конкретных действий, которые должны быть предприняты специалистами системы здравоохранения и (или) пациентами в целях минимизации таких рисков.

938. Сведения в образовательных инструментах должны содержать информацию об определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в отношении минимизации риска, и не должны содержать информацию, которая не имеет отношения к проблеме по безопасности. Сведения в образовательных материалах должны содержать ссылку на общую характеристику лекарственного препарата или инструкцию по медицинскому применению.

939. Образовательные инструменты, предназначенные для обеспечения безопасности и эффективности применения лекарственного препарата и надлежащего управления важными рисками, могут предусматривать:

а) порядок назначения лекарственного препарата, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, с целью минимизации рисков;

б) руководство по управлению рисками, указанными в подпункте "а" настоящего пункта (для специалистов системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними);

в) руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики риска.

Образовательные инструменты или методы, применяемые для специалистов системы здравоохранения

940. Целью применения образовательного инструмента для специалистов системы здравоохранения является представление имеющих отношение к риску рекомендаций по применению, и (или) противопоказаний, и (или) предостережений, связанных с применением лекарственного препарата, а также со специфическими рисками, требующими применения дополнительных мер 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.

941. 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 в виде брошюры может быть более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с целью раннего выявления и управления

нежелательными реакциями, при этом плакаты могут содержать применимые терапевтические руководства или схемы приема лекарственного препарата. Выбор формата образовательных инструментов зависит от направленности, объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

Образовательные инструменты или методы, применяемые для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними

942. Образовательные инструменты или методы, применяемые для пациентов и лиц, должны быть нацелены на улучшение понимания признаков и симптомов, на стадии раннего выявления нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. При необходимости образовательный инструмент или метод может использоваться для представления информации и напоминания пациенту о важных действиях (ведение записей по дозированию лекарственных препаратов или диагностическим процедурам, которые должны быть зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением со специалистами системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов, необходимых для эффективного применения лекарственного препарата и др.).

Памятка для пациента

943. Целью данного инструмента является гарантия того, что информация о текущем лечении пациента и связанных с лечением рисках (например, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна специалисту системы здравоохранения. Информация должна содержать необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимые действия, облегчающие состояние пациента при любых обстоятельствах, в том числе экстренных. Одной из ключевых характеристик данного инструмента должна быть портативность для обеспечения удобства его применения.

5. Программа контролируемого доступа

944. Программа контролируемого доступа состоит из перечня мер, направленных на контроль доступа к лекарственному препарату за пределами уровня контроля, гарантированного рутинными мерами минимизации риска, то есть регуляторным статусом лекарственного препарата. Контролируемый доступ следует рассматривать в качестве меры минимизации риска в отношении серьезного риска (например, риск развития нежелательных реакций, создающих угрозу жизни) для лекарственного препарата с доказанной пользой (например, лекарственные препараты для

лечения жизнеугрожающей патологии, для которой отсутствуют альтернативные методы лечения для целевой популяции или подгруппы целевой популяции ввиду неэффективности альтернативных методов лечения), которую нельзя достигнуть без применения дополнительных мер минимизации рисков.

945. Мероприятия, которые должны быть выполнены до назначения и (или) отпуска лекарственного препарата и (или) использования в программе контролируемого доступа, выполняются индивидуально или в комплексе с другими мероприятиями. К таким мероприятиям относят в том числе:

а) специфические методы контроля и (или) обследования пациента для подтверждения соответствия пациента определенным клиническим критериям назначения лекарственного препарата;

б) документальное подтверждение врачом, выписавшим лекарственный препарат, фармацевтическим работником, отпустившим лекарственный препарат, и (или) пациентом получения и понимания информации, содержащей объяснение риска, сопряженного с применением лекарственного препарата;

в) использование точных процедур по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации информации о нем в специальной системе сбора данных (в регистре пациентов) и др.;

г) отпуск (реализацию) лекарственных препаратов только через аптеки, имеющие специальное разрешение (лицензию) на отпуск (реализацию) таких лекарственных препаратов.

946. В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа проводятся специальные методы обследования или контроль состояния пациента (например, контроль состояния пациента, лабораторные показатели или иные виды исследования (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)). Указанные меры вводятся в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, если это является критическим фактором с точки зрения соотношения "польза - риск" лекарственного препарата.

6. Другие меры минимизации риска

Контролируемая система дистрибьюции лекарственных препаратов

947. Контролируемая система дистрибьюции относится к видам мер, направленных на обеспечение отслеживания всех этапов транспортирования лекарственного препарата до места назначения и (или) отпуска

лекарственного препарата аптеками. Заказы и отгрузки лекарственного препарата одним или несколькими идентифицированными дистрибьютерами облегчают отслеживание лекарственного препарата. Например, данные меры могут быть рассмотрены в отношении тех лекарственных препаратов, которые контролируются в каждом государстве-члене в соответствии со своим законодательством, в целях предотвращения неправильного употребления и злоупотребления лекарственными препаратами.

Программа по предотвращению беременности

948. Программа по предотвращению беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного препарата с известным или потенциальным тератогенным воздействием на плод в период беременности. Данная программа должна обеспечивать внедрение у пациентов женского пола такого механизма контроля, который позволяет гарантировать, что лекарственный препарат не будет назначен в период беременности и беременность не наступит на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа по предотвращению беременности также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности.

949. Программа по предотвращению беременности включает в себя применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному препарату. При планировании программы по предотвращению беременности необходимо рассматривать следующие элементы (как индивидуально, так и в совокупности):

а) образовательные инструменты, направленные на специалистов системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и совершения необходимых действий для минимизации данного риска (руководство по использованию более чем одного метода контрацепции и руководство по применению различных видов контрацептивных средств, информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого следует избегать беременности после прекращения лечения и др.);

б) контролируемый доступ на этапе назначения лекарственного препарата или его отпуска 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 календарных

дней);

г) консультирование в случае незапланированной беременности и оценка исхода случайной беременности.

950. Следует также рассмотреть целесообразность разработки и внедрения 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). Использование инструмента системного сбора информации по случаям и исходам беременности способствует сбору информации об эффективности выполняемой программы по предотвращению беременности и сбору информации по характеристике риска, в особенности на начальном пострегистрационном этапе (то есть на том этапе, когда имеются существенные ограничения либо отсутствие данных по исходам беременности).

Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения

951. Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения, указанное в пункте 866 настоящих Правил, выполняется в целях минимизации определенных рисков и (или) снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного препарата, указанных в разделе XI настоящих Правил.

7. Внедрение мер минимизации рисков

952. Дополнительные меры минимизации риска могут включать в себя применение 1 или нескольких мер, которые должны внедряться и выполняться в рамках определенной целевой аудитории. Надлежащее внимание должно уделяться как временным рамкам и регулярности реализации мер минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в рамках целевой аудитории. Например, однократное распространение образовательных инструментов может быть недостаточным для обеспечения информирования всех медицинских работников, потенциально выписывающих лекарственный препарат, и (или) потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Может возникнуть необходимость в дополнительном распространении образовательных инструментов или методов программ по реализации мер минимизации риска. Надлежащее внимание должно уделяться общему формату образовательных инструментов или программ для обеспечения четкого отличия от носящих рекламный характер материалов. Поскольку меры минимизации риска направлены на различные цели, некоторые меры (например, памятки, программы контролируемого доступа и программы по предотвращению беременности) должны в большинстве случаев сопровождать дальнейшее применение лекарственного препарата, в то время

как другие (например, непосредственное информирование специалистов системы здравоохранения и образовательные материалы) могут не потребоваться на последующих этапах применения лекарственного препарата. Обоснованность выбора каждой меры минимизации риска и необходимость ее реализации на последующих этапах применения лекарственного препарата подлежат рассмотрению, оценке и отражению в плане управления рисками на этапе подачи на регистрацию лекарственного препарата. Представление образовательных материалов для согласования в уполномоченный орган государства-члена должно осуществляться отдельно от распространения 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, что они не являются рекламными. Механизмы обеспечения качества должны гарантировать, что имеющиеся системы распространения соответствуют цели применения меры минимизации риска, являются контролируемыми и подвергаются аудиту.

8. Оценка эффективности мер минимизации риска

953. Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности применения мер минимизации риска, выявления причин неэффективности, а также необходимости выполнения корректирующих действий. Оценка эффективности мер выполняется в отношении каждой меры и для программы минимизации рисков в целом.

954. Время оценки эффективности мер минимизации риска должно быть тщательно спланировано в рамках плана управления рисками до начала выполнения мер с учетом времени, необходимого для начала выполнения мер минимизации риска, объемов использования лекарственного препарата системой здравоохранения и иных факторов, оказывающих влияние на сроки выполнения запланированных мероприятий.

955. Следует спланировать проведение периодического обзора эффективности одного или нескольких инструментов или программы минимизации рисков в целом. Применяются следующие контрольные точки оценки эффективности, имеющие особое значение при оценке выполнения указанной программы:

а) после начала выполнения программы минимизации рисков (например, в течение 12 - 18 месяцев) в целях обеспечения возможности внесения изменений в программу минимизации риска, в случае необходимости;

б) на этапе выполнения оценки подтверждения регистрации лекарственного препарата.

956. Оценка эффективности мер минимизации риска на всех этапах

выполнения включает в себя также установление необходимости дальнейшего применения дополнительной меры минимизации риска.

957. Оценка эффективности мер минимизации риска должна рассматривать различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: процесс (то есть степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность целевой аудитории, изменения в поведении этой целевой аудитории, а также результат (насколько были достигнуты цели минимизации риска). При разработке стратегии оценки определяются аспекты процесса выполнения плана минимизации рисков (далее - процесс) и достигнутых результатов, которые могут быть правильно измерены во избежание получения неточных или вводящих в заблуждение данных либо чрезмерного обременения системы здравоохранения или других сторон, вовлеченных в процесс выполнения меры минимизации риска. Время оценки каждого компонента эффективности выполняемой активной меры, а также установления правильных показателей, на основании которых оценивается эффективность инструмента минимизации риска, должно быть тщательно рассмотрено держателем регистрационного удостоверения и спланировано до начала выполнения мер минимизации риска.

958. Для оценки эффективности мер минимизации риска следует использовать 2 группы показателей:

а) показатели процесса;

б) показатели результата.

959. Показатели процесса необходимы для установления положительной динамики выполнения всех этапов мер минимизации риска. Данная группа должна обеспечить оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение или действия целевой аудитории. 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.

960. Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедрения мер минимизации риска. Например, если целью принятия оперативной меры является снижение частоты и (или) степени тяжести нежелательной реакции, конечный критерий оценки результата будет привязан к данной цели.

961. При обоснованной невозможности выполнения оценки показателей

результатов (например, необоснованно большое количество пациентов, подверженных риску, очень редкие нежелательные явления), допускается при оценке эффективности мер минимизации риска основываться на интерпретации показателей процесса, которая носит достоверный характер.

962. По результатам проведения процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения меры минимизации риска без изменений либо о необходимости ее изменения. Оценка эффективности мер минимизации риска может свидетельствовать о том, что деятельность по минимизации риска является недостаточной и должна быть усилена (посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению, улучшения четкости рекомендаций по минимизации риска и (или) с помощью подключения дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшения существующих и др.). Иным результатом процедуры оценки может стать выявление несоответствия мер минимизации риска либо факта 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 регулярности выполнения отдельных мер минимизации риска либо исключение части реализуемых мероприятий, для которых продемонстрировано, что они не вносят значимый вклад в минимизацию риска).

963. 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 на ближайший период и в перспективе. Примеры непреднамеренных последствий включают в себя необоснованную перегрузку системы здравоохранения, приостановку применения лекарственного препарата пациентами, в том числе в случаях положительного соотношения "польза - риск" для данных пациентов.

964. Исследования по оценке эффективности мер управления рисками являются пострегистрационными исследованиями по безопасности. Таким образом, при проведении исследования с целью оценки показателей поведения или безопасности должно быть обеспечено выполнение требований к пострегистрационным исследованиям безопасности, определяемых в разделе X настоящих Правил. Данное руководство не применяется к измерению простых показателей процесса (например, распространение информационных инструментов, содержащих меры минимизации риска в целевой популяции). В соответствующих случаях могут быть использованы методологические стандарты оценки исследований в фармакоэпидемиологии.

Оценка показателей процесса

965. Показатели процесса основываются на параметрах оценки объема выполнения изначальной программы и (или) изменений в процесс ее выполнения. 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.

Достижение целевой популяции

966. Если меры минимизации риска заключаются в предоставлении информации и руководств для специалистов системы здравоохранения и (или) пациентов посредством предоставления образовательных инструментов, используются меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели должны быть ориентированы на оценку предоставления используемого инструмента для целевой популяции и оценку фактического получения материалов целевой популяцией.

Оценка клинических знаний

967. В целях оценки осведомленности целевой популяции и уровня знаний, полученных посредством применения образовательных инструментов и (или) с использованием других методов предоставления информации, применяются научные методы аналитических опросов.

968. Аналитический опрос обычно включает в себя основные стандартные вопросы, ответы на которые допускается представлять по телефону, в личной беседе или отправлять по почте (электронной почте). Проведение аналитических опросов следует осуществлять регулярно.

969. Подход, указанный в пункте 968 настоящий Правил, может быть адаптирован для контроля отношения к предлагаемым мерам и степени информированности репрезентативных групп целевой аудитории специалистов системы здравоохранения и (или) пациентов и осуществляться с использованием соответствующих психометрических инструментов. Для выполнения оценки вышеуказанных показателей следует определить адекватный объем выборки, включение в которую выполняется с использованием принципов рандомизации. Использование инициативных групп или групп поддержки пациентов для проведения аналитического опроса знаний не следует применять ввиду необъективного принципа самоотбора.

970. Необходимо уделить внимание целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему и репрезентативности выборки, 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.).

Оценка клинических действий

971. В целях проведения оценки эффективности образовательных дополнительных мер и (или) информационного обеспечения следует определить не только клинические знания, но и основанные на них клинические действия (например, назначение лекарственного препарата).

972. Исследования по применению лекарственного препарата с помощью вторичного использования данных, указанных в электронных медицинских картах, следует рассматривать как ценный инструмент для проведения количественной оценки клинических действий в случае обеспечения надлежащего количества участников, целевой аудитории и базы данных.

973. Анализ листов назначения лекарственных препаратов с учетом данных других 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.

974. Применяя 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. Особое внимание должно быть уделено проведению и интерпретации результатов исследований по оценке использования лекарственных препаратов в государствах-членах, включая регистрационный статус лекарственного препарата и порядок его назначения и отпуска, поскольку порядок назначения лекарственного препарата может отражать не только информацию о лекарственном препарате и любую меру минимизации риска, но также руководства государств-членов по назначению лекарственного препарата, аспекты, связанные с системой здравоохранения, применением лекарственного препарата на практике и ограничениями возмещения затрат на лечение. Такое разнообразие систем предоставления медицинских услуг в государствах-членах и за их пределами может являться основанием для проведения исследования с одинаковыми целями в нескольких странах.

975. Исследования поведения, основанные на данных, собранных в ходе аналитических опросов, должны учитываться при оценке клинических действий в случае отсутствия предыдущих данных.

Оценка показателей результата

976. Показателями успешности выполнения 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).

977. Оценка, основанная на данных показателей успешности выполнения программы по минимизации рисков, должна включать в себя сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в результате исследований безопасности на пострегистрационном этапе. Следует рассмотреть использование соответствующих результатов повышения безопасности применения лекарственного препарата (например, суррогатная конечная точка исследования (например, надлежащий биомаркер, в качестве замены клинической конечной точки)), если такой подход способствует выполнению оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска.

978. В соответствии с любым подходом научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда должны быть руководством для оценки используемого показателя конечного результата.

979. Следует учитывать сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска. В случае невозможности проведения оценки и расчета до и после выполнения мер (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 научных 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, изменения порядка оказания медицинской помощи пациентам и (или) мероприятий по минимизации риска. Выбор группы сравнения должен быть надлежащим образом обоснован.

980. Методы оценки эффективности мер минимизации риска должны быть сопоставимы с минимизируемыми рисками. Применение показателя спонтанного (число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за установленный период времени) допускается при оценке эффективности рутинных мер минимизации риска. Спонтанное репортирование следует

рассматривать с осторожностью при оценке частоты нежелательных реакций в целевой популяции, за исключением особых обстоятельств (например, частота нежелательного явления при применении лекарственного препарата редкая, базисная частота в общей популяции незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией).

981. 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.

982. Характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, могут привести к результатам, вводящим в заблуждение. Например, введение программы минимизации риска, связанного с проблемой безопасности, выявленной на этапе пострегистрационного мониторинга лекарственного препарата, может способствовать повышению информированности в отношении определенных нежелательных реакций, что в конечном счете может привести к повышению уровня сообщения.

983. 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.

9. Координация

984. В случае наличия на рынке более одного лекарственного препарата с одинаковым действующим веществом применяется единый подход в отношении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренных уполномоченными органами государств-членов. Когда возникает необходимость в координирующих действиях, для группы лекарственных препаратов должен быть выработан согласованный подход со стороны уполномоченного органа государства-члена. 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.

10. Системы качества мер минимизации риска

985. Не смотря на то, что в процессе разработки и осуществления мер минимизации риска задействованы многие эксперты, ответственность за

качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и уполномоченное лицо по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения.

986. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление плана управления рисками в случае появления новой информации, соответствие информации в материалах по мерам минимизации риска и информации в общей характеристике лекарственного препарата и его инструкции по медицинскому применению, а также должен применять принципы качества, указанные в разделе II настоящих Правил. Отслеживаемые версии плана управления рисками должны быть переданы для рассмотрения и проведения оценки уполномоченными органами государств-членов. Данные документы, план управления рисками и включенные в план системы управления риском, а также любые документы, содержащие меры минимизации риска, могут подвергаться аудиту или инспектированию.

987. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить, чтобы механизмы отчетности по результатам проведения исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы могут подвергаться аудиту или инспектированию.

11. Ответственность уполномоченных органов государств-членов

988. Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за осуществление дополнительных мер минимизации риска, применяемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного препарата. Дополнительные меры минимизации риска, установленные для лекарственных препаратов при регистрации по децентрализованной процедуре или процедуре взаимного признания, включаются в план управления рисками и являются условием регистрации. Введение дополнительных мер минимизации риска на уровне государства-члена может осуществляться с учетом законодательства государств-членов и особенностей системы здравоохранения, например меры в отношении определенных рисков допускается реализовывать с использованием иных подходов с учетом возможностей систем здравоохранения на уровне государств-членов.

989. В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить их оперативное рассмотрение и согласование с держателем регистрационного удостоверения.

990. Уполномоченные органы государств-членов при необходимости могут оказать содействие в унификации внедряемых держателями

регистрационных удостоверений мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов и биоаналогов с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для воспроизведенных лекарственных препаратов и биоаналогов, обусловленных проблемами, связанными с безопасностью действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к воспроизведенным лекарственным препаратам и биоаналогам, 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, кроме мер минимизации риска, вводимых для референтного лекарственного препарата (например, обусловленные различиями в составе, способе назначения или проблемами несовместимости). Уполномоченным органом государства-члена может быть оказано содействие в выборе ключевых инструментов мер минимизации риска, которые должны быть внедрены держателями регистрационных удостоверений и должны обеспечить доступ к рекомендациям посредством размещения на веб-портале с целью обеспечения гармонизированного применения мер минимизации риска на уровне государств-членов.

991. 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- и видеосредства, а также график выполнения оперативных мер перед выходом лекарственного препарата на рынок или в другое время (в случае необходимости).

992. Уполномоченный орган государства-члена принимает решение в отношении выбора соответствующих образовательных материалов и иных инструментов или методов по минимизации риска, при этом рекомендуется согласование уполномоченными органами государств-членов ключевых элементов плана управления рисками. Выполнение мероприятий по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска может потребоваться на территории одного из государств-членов в связи с особенностями условий оказания медицинской помощи в государстве-члене или невозможности применения результатов исследований по оценке эффективности, проведенных в другом государстве-члене или третьей стране, в отношении программы, включающей в себя меры минимизации риска, проводимой на территории данного государства-члена. Уполномоченные органы государств-членов осуществляют контроль результатов введения мер минимизации риска на территории этого государства-члена.

993. В случае если памятка для пациента включена во вторичную (потребительскую) упаковку, она считается частью официальной информации о лекарственном препарате и подлежит согласованию уполномоченным органом государства-члена.

12. Ответственность держателей регистрационных удостоверений

994. Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за выполнение условий регистрации лекарственных препаратов, в том числе выполнение всех условий или ограничений в отношении безопасного использования препарата на определенной территории.

995. Держатель регистрационного удостоверения должен определить цели предложенных дополнительных мер минимизации риска и показатели оценки их эффективности. Держателю регистрационного удостоверения следует выполнить предварительную координацию планов минимизации рисков с уполномоченными органами государств-членов в кратчайшие сроки в случае предполагаемой необходимости адаптации мер минимизации риска к различным условиям систем здравоохранения, действующим в государствах-членах. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска должны быть разработаны в соответствии с общими принципами, указанными в пунктах 918 - 951 настоящих Правил, и отражены в программе по минимизации риска в соответствии с разделом VI настоящих Правил.

996. Меры, одобренные уполномоченным органом государства-члена в плане по минимизации риска, должны быть выполнены держателем регистрационного удостоверения. Держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию о выполнении дополнительных мер минимизации риска по согласованию с уполномоченными органами государств-членов, а также информировать уполномоченные органы государств-членов о любых изменениях, возникающих трудностях или вопросах, возникающих при выполнении дополнительных мер минимизации риска. Любые изменения в отношении выполняемых инструментов или методов мер минимизации риска должны быть согласованы с уполномоченными органами государств-членов.

997. При введении в действие инструментов или методов с применением информационных технологий держатель регистрационного удостоверения должен применять требования, характерные для каждого государства-члена, с учетом потенциальных проблем, связанных с доступностью мер минимизации риска, распознаваемостью, ответственностью держателя регистрационного удостоверения за внедрение данных мер, конфиденциальностью и защитой данных.

998. В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов

держатель регистрационного удостоверения должен разработать меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов или методов, применяемых для референтного лекарственного препарата. Составление графика и планирование оперативных мер должны быть надлежащим образом скоординированы в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

999. Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов осуществляется держателем регистрационного удостоверения в сотрудничестве с уполномоченными органами государств-членов. При необходимости проведения исследований в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения требуется провести совместные исследования. Например, если назначено выполнение проспективного когортного исследования, включение в него должно осуществляться независимо 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 нового риска, присущего конкретному лекарственному препарату.

1000. Держатель регистрационного удостоверения должен контролировать результаты мер минимизации риска, которые включены в план управления рисками. Общие принципы оценки эффективности указаны в пунктах 953 - 983 настоящих Правил.

1001. Держатель регистрационного удостоверения должен представить отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения "польза - риск" в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

1002. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить своевременную связь с уполномоченными органами государств-членов для выполнения соответствующей регуляторной оценки и действий в соответствии с разделом V настоящих Правил.

13. Специалисты системы здравоохранения и пациенты

1003. Взаимодействие специалистов 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 дополнительной мере минимизации риска, которая может быть введена для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

14. Влияние эффективности мер минимизации риска на план управления рисками и периодический обновляемый отчет по безопасности

1004. Обновления периодического обновляемого отчета по безопасности и плана управления рисками должны включать в себя суммарную оценку результата применения дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного препарата. В плане управления рисками необходимо отразить влияние хода деятельности и ее результатов на планирование мер минимизации риска и (или) фармаконадзора. В периодическом обновляемом отчете по безопасности необходимо провести оценку воздействия введенных мер на профиль безопасности и (или) соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. Необходимо особо отметить данные, полученные в процессе отчетного периода или с момента осуществления недавних мер минимизации риска.

1005. Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в план управления рисками. В рамках проведения 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 в себя ссылку на опыт за пределами государств-членов (при наличии).

1006. Оценка эффективности мер минимизации риска должна отражать степень их эффективности в отношении минимизации целевого риска. Оценка эффективности мер минимизации риска выполняется для комбинации показателей процесса и показателей результата в соответствии с пунктами 953 - 983 настоящих Правил. Следует сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи регистрационного удостоверения, и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

1007. Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть представлена с учетом следующих рекомендаций:

а) оценка должна содержать следующие пункты:

краткое описание введенных мер минимизации риска;

определение их целей;

описание выбранного процесса и показателей результата;

б) оценка должна включать в себя анализ характера нежелательных реакций, включая степень их серьезности и предотвратимость этих реакций.

При необходимости следует также учитывать логистические факторы, которые могут повлиять на клиническое выполнение мер минимизации риска;

в) оценка должна включать в себя анализ выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка может содержать результаты исследований использования лекарственного препарата;

г) показатели результата должны являться ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач в ходе выполнения мер минимизации риска.

1008. Предложения о внесении изменений в план с целью совершенствования мер управления рисками должны быть представлены в соответствующем разделе периодического обновляемого отчета по безопасности. План минимизации рисков следует обновлять с учетом поступающей информации об эффективности мер минимизации риска.

1009. Периодичность обновления плана управления рисками должна быть пропорциональной рискам, связанным с применением лекарственного препарата. Обновление плана управления рисками должно включать обновление программы программу минимизации риска (при необходимости).

1010. При внесении изменений в определенные разделы плана управления рисками их необходимо указать в сопроводительном письме при представлении документации. Если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в общую характеристику лекарственного препарата, необходимо внести изменения в информацию о лекарственном препарате. По результатам подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности также может быть определена необходимость обновления информации о лекарственном препарате.

15. Прозрачность введения мер минимизации риска

1011. Уполномоченные органы обеспечивают прозрачность и доступность информации о введенных мерах минимизации риска путем размещения на интернет-порталах: действующей редакции общей характеристики лекарственного препарата, резюме плана управления рисками с указанием введенных мер минимизации риска.

1012. Уполномоченными органами на интернет-портале лекарственных препаратов государств-членов должен быть предоставлен свободный доступ к следующей информации:

а) общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш);

б) установленные условия регистрационного удостоверения, включая сроки выполнения условий;

в) резюме плана управления рисками, включая план по фармаконадзору и мероприятия по минимизации риска;

г) сведения о дополнительных мерах минимизации риска, необходимых в качестве условия одобрения регистрации лекарственного препарата (например, если информирование о рисках осуществляется в форме печатных материалов, предоставляется копия или предоставляется электронный доступ к образовательному материалу, памятке для пациента, контрольным спискам или другим инструментам (если возможно)).

XIII. Дополнительный мониторинг в рамках надлежащей практики фармаконадзора

1. Общие положения

1013. Фармаконадзор является необходимой функцией системы здравоохранения и направлен на быстрое выявление и реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственного препарата.

1014. 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.

1015. 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.

1016. Для обеспечения возможности осуществления контроля безопасности лекарственных препаратов в степени, пропорциональной уровню риска, связанного с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных препаратов, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает применение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

1017. Уполномоченными органами государств-членов создается, актуализируется и публикуется на официальных страницах в сети Интернет единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (далее - список) на территориях государств-членов. Такие лекарственные препараты в общей характеристике лекарственного препарата

и инструкции по медицинскому применению обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником (▼), который сопровождается следующей информацией: "Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.".

2. Основания для включения лекарственных препаратов в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

1018. 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 общей клинической практики, например, клинические исследования могут не проводиться в отношении определенных типов пациентов, имеющих множественные сопутствующие заболевания или принимающих сопутствующие лекарственные препараты. Таким образом, после выхода лекарственного препарата на рынок его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и уполномоченные органы осуществляют постоянный мониторинг лекарственных препаратов для получения появляющейся информации о безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение "польза - риск" лекарственного препарата. Однако некоторые лекарственные препараты требуют выполнения более интенсивного сбора данных о безопасности после прохождения государственной регистрации с целью оперативного выявления новых значимых проблем, связанных с безопасностью, и немедленного применения надлежащих мер. Концепция дополнительного мониторинга применяется для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных препаратов и стимулирования представления спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях.

1019. 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 могут также потребовать введение статуса дополнительного мониторинга в отношении лекарственного препарата при определенных обстоятельствах, например, по результатам проведения пострегистрационного исследования безопасности или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

3. Обмен данными и прозрачность при дополнительном мониторинге

1020. Статус дополнительного мониторинга должен доводиться до сведения специалистов системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы обеспечить повышение числа сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях, не создавая при этом чрезмерных опасений. Этого можно достигнуть, например, подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного препарата путем выявления дополнительных рисков, но соотнося 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, специалисты системы здравоохранения и пациенты должны иметь возможность легко распознавать эти лекарственные средства по их маркировке. Публикация списка лекарственных средств с пояснительной информацией о необходимости дополнительного мониторинга должна побуждать специалистов системы здравоохранения и пациентов сообщать о всех подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих в ходе применения лекарственных препаратов, которые подлежат дополнительному мониторингу.

4. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга

Обязательные критерии включения

1021. 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.

Дополнительные (факультативные) критерии включения

1022. По запросу уполномоченного органа государства-члена лекарственные препараты могут включаться в список лекарственных препаратов, 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 лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, должно также учитывать вопрос о целесообразности присвоения данного статуса с учетом проведения дополнительных мероприятий по фармаконадзору, указанных в плане управления рисками.

5. Критерии определения срока дополнительного мониторинга при включении в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу

Обязательные критерии корректировки

1023. Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхождения начальный период их включения в список лекарственных препаратов, подлежащих мониторингу, составляет 5 лет с даты регистрации

на территории государства-члена.

Дополнительные критерии корректировки

1024. Для лекарственных препаратов, включенных список на основании установления определенных условий (проведение пострегистрационных исследований безопасности, эффективности, требований к системе управления рисками), срок включения в список лекарственных препаратов, подлежащих мониторингу, связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом государств-членов в соответствии с темпами выполнения и получаемыми результатами.

1025. На протяжении жизненного цикла лекарственного препарата возможно его неоднократное включение в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

6. Обязанности уполномоченных органов государств-членов

1026. Уполномоченным органам государств-членов следует:

а) информировать уполномоченные органы других государств-членов о принятом решении по включению регистрируемых (зарегистрированных) лекарственных препаратов в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, обеспечить представление электронной ссылки на сайт уполномоченного органа государства-члена, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

б) опубликовать на сайтах в 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 сети Интернет, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

в) информировать уполномоченные органы других государств-членов о зарегистрированных в соответствии с законодательством государства-члена лекарственных препаратах, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

г) учитывать список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных препаратов при определении периодичности и особенностей проведения процедур по обнаружению сигналов;

д) информировать держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных препаратов,

подлежащих дополнительному мониторингу;

е) принимать все надлежащие меры для того, чтобы специалисты системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях, вызванных в результате применения лекарственного препарата, включенного в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

ж) выполнять ежемесячное обновление списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

7. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

1027. Держатель регистрационного удостоверения обязан:

а) предусмотреть включение в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного равнобедренного треугольника (▼) с сопроводительной информацией о статусе дополнительного мониторинга;

б) включить информацию о статусе дополнительного мониторинга в материал, который будет распространяться среди специалистов системы здравоохранения и пациентов, а также способствовать репортированию нежелательных реакций, как это согласовано с уполномоченными органами государств-членов;

в) представить уполномоченным органам государств-членов информацию о выполнении условий, определенных ими;

г) представить изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению по включению или удалению символа черного треугольника (▼) и сопроводительной информации о статусе дополнительного мониторинга в порядке, установленном Правилами регистрации и экспертизы и Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

8. Использование символа черного треугольника (▼)

1028. Для лекарственных препаратов, включенных в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению должны содержать обозначение символа перевернутого черного равнобедренного треугольника (▼), который

сопровождается следующей информацией: "Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях".

1029. После включения лекарственного препарата в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, или удаления из него держатель регистрационного удостоверения обязан внести соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению.

1030. Если решение о включении лекарственного препарата в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, или удалении из него принимается в ходе выполнения процедуры, установленной актами органов Союза или законодательством государств-членов (процедуры регистрации или перерегистрации, внесения изменений в общую характеристику лекарственного препарата и др.), то необходимо внести изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению до завершения процедуры с целью включения или исключения из нее символа черного треугольника с указанием пояснительной информации.

1031. Если решение о включении лекарственного препарата в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, или об удалении из него принимается независимо от проведения процедуры, установленной актами органов Союза или законодательством государств-членов, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном порядке внести соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению.".