

**КОЛЛЕГИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ  
РЕСПУБЛИКИ**

**ПРИКАЗ**

**№ 39**

Город Баку

25 августа 2020-го года

**Об утверждении «Руководства по надлежащей практике фармаконадзора».**

С целью исполнения пункта 2.1.23 «Правила фармаконадзора лекарственных средств», утвержденных Постановлением Кабинета Министров Азербайджанской Республики № 503 от 25 декабря 2019 года и руководствуясь пунктом 14.5 и частью 19 «Положения о Министерстве Здравоохранения Азербайджанской Республики», утвержденным Указом Президента Азербайджанской Республики от 25 мая 2006 года № 413, Коллегия Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

**Постановляет**

1. Утвердить «Руководство по надлежащей практике фармаконадзора» (прилагается).
2. Поручить отделу внутреннего контроля (С.Сафаров) в течение 3 дней представить данное решение Министерству Юстиции Азербайджанской Республики для включения в Государственный реестр правовых актов Азербайджанской Республики.
3. Контроль над исполнением приказа возложить на заместителей министра.

Председатель Коллегии,

Министр

Октай Ширалиев

Утверждено Постановлением  
под № 39 от 25 августа 2020 года  
Коллегии Министерства  
Здравоохранения  
Азербайджанской Республики

## **Руководство по Надлежащей Практике Фармаконадзора (НПФ)**

### **1. Общие положения**

1.1. Руководство по Надлежащей Практике Фармаконадзора (далее - Руководство) подготовлено в соответствии с «Правилам фармаконадзора лекарственных средств» (далее - Правила), утвержденных постановлением Кабинета Министров Азербайджанской Республики от 25 декабря 2019 года под номером 503 с целью осуществления государственного контроля за эффективностью и безопасностью лекарственных средств, предусмотренных статьей 8.6 Закона Азербайджанской Республики «О лекарственных средствах» и определяет правила контроля за безопасностью лекарственных средств, своевременного выявления всех изменений соотношения польза-риск лекарственных средств, подготовки и реализации мероприятий по обеспечению применения лекарственных средств, когда польза от них превышает риски.

1.2. При определении требований к документам по фармаконадзору руководствуются Законом Азербайджанской Республики «О лекарственных средствах», другими законами Азербайджанской Республики, указами Президента Азербайджанской Республики, постановлениями Кабинета Министров Азербайджанской Республики, настоящим Руководством и другими нормативными правовыми актами Азербайджанской Республики.

### **2. Основные понятия**

2.1. Основные понятия, использованные в настоящих Правилах, имеют следующие определения:

2.1.1. **дата регистрации лекарственных средств в Европейском союзе (ЕС) (EU reference date; Union reference date)** - для лекарственных средств с одним и тем же активным веществом или комбинацией одного и того же активного вещества, дата первой регистрации лекарственного препарата в ЕС с тем же

действующим веществом или действующего вещества, или если эту дату невозможно определить; первая известная дата регистрации рассматриваемого лекарственного препарата или рассматриваемой комбинации действующих веществ;

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

**2.1.3. нежелательная реакция (adverse reaction)**- непреднамеренная неблагоприятная реакция организма человека при применении лекарственного средства в дозе, указанной в инструкции по применению в соответствии со статьей 1.0.17 Закона Азербайджанской Республики «О лекарственных средствах». Нежелательная реакция - это нежелательная и неожиданная ответная реакция организма человека на прием лекарственного средства. Здесь термин «ответная реакция» означает, что существует, по крайней мере, приемлемая вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и нежелательным явлением.

Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного средства в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, с нарушением инструкции по медицинскому применению либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению включают применение вне инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки.

**2.1.4. минимальная информация, необходимая для сообщения (minimum criteria for reporting)** - важная информация, которую необходимо сообщать в случае нежелательной реакции. Эта информация включает в себя информацию о лице, отправившем уведомление (имя, фамилия, должность, адрес), информацию

о пациенте, по крайней мере об одной выявленной нежелательной реакции и по крайней мере об одном лекарственном средстве;

**2.1.5. серьезная нежелательная реакция (serious adverse reaction)-** согласно подпункту 2.1.3 Правил это любая негативная реакция, возникшая при использовании лекарственного средства, которая приводит к летальному исходу, создает угрозу для жизни человека, приводит к госпитализации или продлению срока пребывания в лечебно-профилактическом учреждении, а также вызывает временную утрату трудоспособности или инвалидность (ограничение возможностей) или становится причиной врожденной аномалии или дефекта развития;

Чтобы определить серьезность события, необходимо учитывать характеристики или последствия нежелательной реакции. При решении вопроса о том, является ли нежелательная реакция серьезной, следует обратиться к врачу и к научному заключению. Некоторые медицинские условия могут поставить пациента в опасную ситуацию или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных последствий. Такое важное заболевание следует рассматривать как «серьезную нежелательную реакцию». Примеры включают скорую и неотложную медицинскую помощь или назначение интенсивной терапии на дому при аллергическом бронхоспазме, судороги, не ведущие к госпитализации, или возникновении зависимости к лекарственным средствам или злоупотребление лекарственными средствами. Случай подозрения на передачу инфекционного заболевания через лекарственные средства также следует рассматривать как серьезную нежелательную реакцию.

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

**2.1.7. передозировка (overdose)-** доза, принятая в результате применения лекарственного средства или его накопления в организме, сверх максимальной разовой или суточной дозы, рекомендованной в инструкции по применению лекарственного средства, утвержденной Уполномоченным органом;

Для определения передозировки необходимо провести клиническую оценку.

**2.1.8. важная отсутствующая информация (important missing information)-** значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности лекарственного средства или группам пациентов, которым назначается лекарственное средство.

**2.1.9. 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.

**2.1.10. 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.

**2.1.11. основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения; ОИБК (company core safety information (CCSI))**- вся информация, имеющая отношение к безопасности лекарственного средства и содержащаяся в перечне основных данных по лекарственному средству держателя регистрационного удостоверения, разработанная держателем регистрационного удостоверения, и которая, по заявлению держателя регистрационного удостоверения представляется в уполномоченные органы стран, на рынках которых реализуется данный лекарственное средство за исключением случаев, когда изменения в информацию вносятся по требованию уполномоченных органов. ОИБК представляет собой информацию справочного характера, которая определяет статус перечисленных и не перечисленных нежелательных реакций с целью составления периодического отчета по безопасности лекарственного средства, но которая не определяет ожидаемые и неожиданные нежелательные реакции для выполнения требований по незамедлительному представлению сообщений о нежелательных реакциях.

**2.1.12. перечень основных данных по лекарственному средству держателя регистрационного удостоверения; ПОДЛС (company core data sheet (CCDS))**- документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения, наряду с информацией по безопасности, содержит материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке, фармакологическим свойствам и другой информации, касающейся лекарственного средства;

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

**2.1.14. целевая популяция (лечение) (target population; treatment target population)**- пациенты, которым может назначаться лекарственное средство в соответствии с одобренными показанием(-ями) к применению и противопоказаниями в утвержденной инструкции по медицинскому применению;

2.1.15. **неправильное применение (misuse)**- намеренное и ненадлежащее применение лекарственного средства, которое не соответствует одобренному в инструкции по медицинскому применению;

2.1.16. **риски, связанные с применением лекарственного средства (risks related to use of a medicinal product)**- любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного средства по отношению к здоровью пациентов или населения или любой риск, ведущий к нежелательному воздействию на окружающую среду;

2.1.17. **злоупотребление лекарственным средством (abuse of a medicinal products)**- Постоянное или разовое чрезмерное употребление лекарственного средства, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

2.1.18. **закрытый сигнал (closed signal)**- сигнал, оценка которого была завершена в отчетный период периодического отчета по безопасности;

2.1.19. **воздействие, связанное с родом занятий (occupational exposure)**- воздействие лекарственного средства, которому подвергся человек в результате выполнения какого-либо вида деятельности профессионального или другого характера;

2.1.20. **идентифицированный риск (identified risk)**- нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным средством;

2.1.21. **потенциальный риск (potential risk)**- нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным средством, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

2.1.22. **важный идентифицированный риск и важный потенциальный риск (important identified risk and important potential risk)**- идентифицированный риск или потенциальный риск, который может оказать влияние на соотношение польза-риск лекарственного средства или иметь последствия для общественного здравоохранения;

2.1.23. **справочная информация по безопасности лекарственного средства (reference safety information)**- информация, включенная держателем регистрационного удостоверения в основную информацию по безопасности лекарственного средства (СИБ);

**2.1.24. меры по минимизации риска (risk minimisation measures; risk minimisation activity)**- комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием лекарственного средства, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее развития;

**2.1.25. медицинский работник (healthcare professional)** - врач, фармацевт, стоматолог, фельдшер, медсестра и акушер, участвующие в сообщении о подозреваемых нежелательных реакциях;

**2.1.26. непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения (direct healthcare professional communication (DHCP))** – предупредительное письмо, направленное непосредственно медицинскому персоналу держателем регистрационного удостоверения или Уполномоченным органом для принятия определенных превентивных мер, связанных с лекарственным средством и приспособления своей повседневной деятельности к новой ситуации (это письмо не идентично письму, полученному в ответ на запросы медицинского персонала);

**2.1.27. валидация сигнала (signal validation)** - процесс оценки найденной вспомогательной информации о сигнале с целью подтверждения того, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного средства и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена необходимость комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;

Эта оценка должна учитывать достоверность доказательств, их клиническую значимость и известные причинно-следственные связи.

**2.1.28. процесс управления сигналами (signal management process)**- процесс, определяющий наличие новых рисков, связанных с действующим веществом или лекарственным средством, или изменений в известных рисках на основе ПОБ, активных систем контроля или данных, собранных из исследований, литературы и других источников данных;

Компонентами этой деятельности являются идентификация, анализ, оценка и подтверждение сигнала, установка приоритетов и планирование деятельности.

**2.1.29. завершённое клиническое исследование/испытание (completed clinical trial)**- испытание/исследование, по которому подготовлен заключительный отчёт о клиническом испытании/исследовании;

- 2.1.30. **международная дата регистрации; МДР (international birth date (IBD))**- дата первой регистрации (одобрения к применению) в любой стране мира лекарственного средства, содержащего определенное действующее вещество;
- 2.1.31. **международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного средства; МДОРЛС (development international birth date (DIBD))**- дата первого одобрения (или авторизации) для проведения интервенционного клинического исследования/испытания в любой из стран мира;
- 2.1.32. **валидированный сигнал (validated signal)**- сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценки подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного средства и развитием неблагоприятного последствия и, следовательно, определена необходимость комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;
- 2.1.33. **дата окончания сбора данных (data lock point)**- дата завершения сбора данных для включения в периодический отчет по безопасности;
- 2.1.34. **инспектирование (inspection)**- процедура официальной проверки Уполномоченным органом документов, записей, персонала, систем, помещений, средств и оборудования, относящихся к системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения или иной организации, привлеченной держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору;
- 2.1.35. **аудит (audit)**- систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс, осуществляемый по инициативе держателя регистрационного удостоверения для получения и объективной оценки аудиторских фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита;
- 2.1.36. **источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного средства по запросу (solicited sources of individual case safety reports)**- организованные системы по сбору данных, которые включают клинические испытания/исследования, реестры, пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного средства, другие программы по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей или сбор информации об эффективности терапии и приверженности пациентов лечению;



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

**2.1.38. ошибка применения лекарственного средства (medication error)**- любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного средства;

**2.1.39. отчёт по безопасности разрабатываемого лекарственного средства (РОб) (development safety update report (DSUR))**- формат и содержание периодического отчета по безопасности лекарственного средства, находящегося на разработке.

**2.1.40. применение «вне инструкции» (off-label)**- намеренное применение лекарственного средства с медицинской целью не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

**2.1.41. продолжающееся клиническое исследование (ongoing clinical trail)**- исследование/испытание, в которое началось включение пациентов, либо исследование/испытание проводится на текущий момент времени, либо завершен анализ, но финального отчета о клиническом исследовании/испытании не имеется.

**2.1.42. неинтервенционное исследование/испытание (non-interventional studies)**-исследование/испытание, которое соответствует следующим требованиям:

а) лекарственное средство назначается в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;

б) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но соответствует принятой практике, и назначение лекарственного средства четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

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

Примечания

1 Неинтервенционные исследования/ испытания определяются применяемым методологическим подходом, а не научными целями.

2 Неинтервенционные исследования/испытания включают исследования базы данных или пересмотр медицинских карт, в которых уже описаны все рассматриваемые явления (например, исследования случай - контроль, перекрестные и когортные исследования). Неинтервенционные исследования также включают исследования, подразумевающие сбор первичных данных (напр., проспективные неинтервенционные исследования и реестры, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при условии выполнения вышеизложенных условий.

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

2.2. Термины, используемые в настоящем Руководстве, могут иметь другие значения в других правовых актах.

### **3. Требования к системе качества**

#### **3.1. Система качества**

3.1.1. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система качества должна охватывать организационную структуру, области ответственности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества должна включать надлежащее управление ресурсами, контроль соответствия нормативным требованиям (нормам регулирования) и управление документацией.

3.1.2. Система качества предусматривает:

- создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);
- выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);
- контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение качества);
- корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

3.1.3 Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

- выполнение нормативных требований (норм регулирования) и обязанностей по фармаконадзору;
- предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных средств;
- обеспечение применения лекарственных средств при превышении пользы над риском;

- содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

### **3.2 Принципы надлежащей практики фармаконадзора**

3.2.1. Для выполнения общих целей качества, изложенных в 3.1.3, следует придерживаться следующих принципов при разработке систем и процессов, а также выполнения всех задач и обязанностей:

- обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных средств;
- обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;
- вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;
- вовлечение всех сотрудников организации в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;
- организация ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форму структур и процессов таким образом, чтобы обеспечивать активную, соответствующую уровню риска, непрерывную работу по фармаконадзору;
- учет и оценка всех имеющихся доказательных данных по соотношению польза-риск и всех данных, которые могут оказать влияние на данное соотношение и применение лекарственного средства с целью принятия дальнейших решений;
- содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений, уполномоченными органами, учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными сторонами в соответствии с условиями действующего законодательства.

### **3.3. Ответственные за систему качества**

3.3.1. Обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества является ответственностью всех специалистов, выполняющих работу по организации системы качества. Необходимо обеспечить системный подход по внедрению и поддержанию системы качества на надлежащем уровне. Организация должна обеспечить достаточное количество

компетентных и обученных специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

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

- обеспечение документирования системы качества в соответствии с настоящими требованиями;
- обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;
- обеспечение возможности обучения;
- обеспечение требуемыми ресурсами (в т.ч. необходимыми помещениями, оборудованием и т.д.);
- выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться требуемые корректировочные и предупреждающие действия;
- обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых/выпускаемых лекарственных средств;
- обеспечение своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных действий в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;
- обеспечение проведения регулярных аудитов системы.

#### **3.4. Обучение персонала**

3.4.1. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов по фармаконадзору и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала.

3.4.2. В организации должен быть разработан и выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение должно быть направлено на повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры,

обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур по фармаконадзору. Все специалисты должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных средств.

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

3.4.4. В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых может повлиять на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает, но не ограничивается следующими видами: проведение клинических исследований/испытаний, работа с жалобами, подготовка медицинской информации, продажа и маркетинг, подготовка регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

### **3.5. Средства и оборудование для фармаконадзора**

3.5.1. Достижение требуемого уровня качества в осуществлении процессов фармаконадзора и получаемых результатах связано также с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

3.5.2. Средства и оборудование должны располагаться, быть сконструированными, адаптированными и обслуживаемыми таким образом, чтобы соответствовать поставленной цели согласно целям системы качества системы фармаконадзора. Средства, оборудование и их функциональные свойства, важные для осуществления фармаконадзора, подлежат соответствующей проверке, квалификации и/или валидации для подтверждения соответствия предназначенной цели. Для определения масштаба проверки, квалификации или валидации следует использовать документированную оценку риска. Этот метод управления рисками необходимо применять в течение всего срока эксплуатации средств и оборудования, с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пациента и качество данных, а также сложность соответствующих средств и оборудования.

### **3.6. Обеспечение соответствия нормативным требованиям (нормам регулирования) держателями регистрационных удостоверений**

3.6.1. В целях обеспечения соответствия требованиям законодательства держателями регистрационных удостоверений должны выполняться специальные процессы по обеспечению качества системы, целью которых является:

- выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);
- выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного средства, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся в том числе при применении не в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению;
- выполнение требований законодательства по представлению в Уполномоченный орган информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности. С целью надлежащего выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений, должны быть разработаны и внедрены соответствующие стандартные операционные процедуры;
- обеспечение эффективной взаимосвязи с Уполномоченным органом, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных средств и новых рисках, в мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных действий, пострегистрационных исследований по безопасности;
- обеспечение соответствия информации по лекарственным средствам (инструкции по медицинскому применению, краткой характеристики лекарственных средств) современному уровню научных знаний;
- обеспечение медицинских работников и пациентов соответствующей информацией по безопасности.

**3.7. Обеспечение соответствия нормативным требованиям (нормам регулирования) Уполномоченным органом**

3.7.1. Уполномоченный орган должен иметь соответствующую систему обеспечения качества процессов с целью обеспечения:

- оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;
- оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с действующими законодательными требованиями;
- гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;
- эффективного информирования пациентов, медицинских работников, держателей регистрационных удостоверений и общества в целом;
- проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

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

### **3.8. Управление документацией**

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

3.8.2. Система управления документацией должна обеспечивать:

- качество данных по фармаконадзору, включая полноту, точность и целостность;
- эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;
- сохранение документов, имеющих отношение к системам фармаконадзора и осуществления фармаконадзора по каждому из лекарственных средств, согласно применимым срокам хранения.

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

3.8.4. Система управления документацией должна включать комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов в соответствии с

действующими требованиями законодательства. Указанные меры должны включать строгое ограничение доступа к документации и базам данных только уполномоченных лиц.

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

### **3.9 . Документация системы качества**

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

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

3.9.3. Система качества должна быть отражена в следующих документах:

- документация по организационной структуре и обязанностям персонала;
- план обучения и отчеты по проведенному обучению;
- инструкции по соответствию процессов управления;
- инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса;
- индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторинга надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;
- отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

Документация по системе качества должна также включать:

- методы мониторинга эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее способность выполнения задач системы качества;
- отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение всех предусмотренных этапов и действий;



- документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий соответствующих требований, протоколов и процедур;
- отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

### **3.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения**

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

### **3.11. Дополнительная документация по системе качества Уполномоченного органа**

В дополнение к требуемой документации по системе качества, Уполномоченный орган должен документировать организационную структуру, распределение задач и ответственности всего персонала, а также определить контактные лица для обеспечения взаимодействия между держателями регистрационных удостоверений и лицами, представляющими информацию по рискам, связанным с лекарственными средствами.

### **3.12. Критические процессы в фармаконадзоре**

3.12.1. Критические процессы в фармаконадзоре включают:

- непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных средств;
- внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска;
- процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификация, выявление повторных сообщений, оценка и своевременное представление;
- выявление, изучение и оценка сигналов;
- разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценка периодических отчетов по безопасности;

- выполнение обязательств при вызове Уполномоченным органом и представление ответов на запросы Уполномоченного органа, включая представление в Уполномоченный орган правильной и полной информации;
- обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных средств;
- информирование Уполномоченного органа обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных средств;
- информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск с целью обеспечения безопасности и эффективного применения лекарственных средств;
- обеспечение поддержания информации по лекарственному средству, включая инструкцию по медицинскому применению, в соответствии с современным уровнем научных медицинских знаний, включая сделанные заключения по оценке и рекомендации уполномоченных органов;
- выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности.

3.12.2. План обеспечения непрерывности процесса должен включать:

- определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;
- резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации, с другими организациями, распределяющими выполнение функций по фармаконадзору, с другими разработчиками/держателями регистрационных удостоверений и Уполномоченным органом.

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

3.13.1. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора должны включать:

- обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;
- аудиты;
- контроль соответствия требованиям;
- инспекции;

- оценка эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных средств.

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

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

3.13.4. Уполномоченный орган должен обеспечить мониторинг выполнения держателями регистрационных удостоверений, определяемых законодательством функций и обязанностей по фармаконадзору. В число мер по обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателей регистрационных удостоверений со стороны Уполномоченного органа.

#### **3.14. Уполномоченное лицо по фармаконадзору**

3.14.1. Держатель регистрационного удостоверения на территории Азербайджанской Республики должен назначить уполномоченное лицо по фармаконадзору с качествами, указанными в подпункте 2.1.5 Правил. Держатель регистрационного удостоверения должен сообщить Уполномоченному органу фамилию и контактную информацию уполномоченного лица по фармаконадзору. В случае изменения данной информации держатель регистрационного удостоверения должен сообщить об этом Уполномоченному органу в форме и в срок, указанные в подпункте 4.1.5 Правил.

3.14.2. В каждой системе фармаконадзора может быть только одно уполномоченное лицо по фармаконадзору. Услуги уполномоченного лица по фармаконадзору может использовать более одного держателя регистрационных удостоверений, в общих или отдельных системах фармаконадзора, или лицо

может выполнять функции уполномоченного лица по фармаконадзору более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационных удостоверений, при условии, что уполномоченное лицо по фармаконадзору в состоянии выполнять все свои обязанности. В дополнение к уполномоченному лицу по фармаконадзору, Уполномоченный орган на законных основаниях имеет возможность запросить назначения контактного лица по фармаконадзору на национальном уровне, подотчетного уполномоченному лицу по фармаконадзору. Контактное лицо на национальном уровне может также действовать как уполномоченное лицо по фармаконадзору.

3.14.3. Обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору должны определяться в должностной инструкции.

3.14.4. 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 полномочия по нему и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле. Полномочия по системе фармаконадзора и мастер-файлу системы фармаконадзора позволяют уполномоченному лицу по фармаконадзору вносить изменения в систему, планы управления рисками (далее ПУР), а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

3.14.5. 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 получает всю необходимую информацию и имеет доступ ко всем данным, которые ему могут потребоваться, например:

- чрезвычайные ситуации по изменениям профиля безопасности и вся другая информация в отношении оценки соотношения польза/риск лекарственных средств, на которые распространяется система фармаконадзора;
- продолжающиеся и закончившиеся клинические исследования/испытания и прочие исследования/испытания, о которых знает держатель

регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных средств;

- информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационных удостоверений, например, источники, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;
- процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

3.14.6. Уполномоченное лицо по фармаконадзору получает информацию от руководящего персонала по результатам постоянных обзоров системы качества и предпринятым мерам, данные по соответствию требованиям, намеченным аудитам системы фармаконадзора. Уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоставляет уполномоченному лицу по фармаконадзору копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, так чтобы уполномоченное лицо по фармаконадзору могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

3.14.7. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения информации уполномоченному лицу по фармаконадзору из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

### **3.15. Квалификация лица, уполномоченного по фармаконадзору**

3.15.1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно иметь соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности 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.

3.15.2. 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.

### **3.16. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору**

3.16.1. Квалифицированное лицо, уполномоченное по фармаконадзору на территории Азербайджанской Республики, является физическим лицом.

3.16.2. Уполномоченное лицо по фармаконадзору, назначенное держателем регистрационного удостоверения, должно иметь соответствующую квалификацию (см. 3.15) и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений. Уполномоченное лицо по фармаконадзору отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений и, следовательно, имеет достаточно полномочий по оказанию влияния на осуществление деятельности по фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействие, соблюдение и повышение уровня соблюдения требований законодательства. Следовательно, уполномоченное лицо по фармаконадзору должен обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора с тем, чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований законодательства.

3.16.3. В отношении лекарственных средств, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, уполномоченное лицо по фармаконадзору имеет следующие обязанности:

- выполнение обзора профилей безопасности лекарственных средств и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности;
- владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению лекарственных средств;
- владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;
- принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;
- владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено уполномоченным органом, включая результаты таких исследований;
- дополнять ПУР;
- обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представлять все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства и надлежащей практики фармаконадзора;
- обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту, данных по фармаконадзору, представляемых в Уполномоченный орган;

- представлять полные и своевременные ответы на все запросы Уполномоченного органа о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска лекарственных средств;
- представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения польза/риск в Уполномоченный орган;
- оказывать помощь в подготовке регуляторных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);
- функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для Уполномоченного органа, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24- часового доступа.

3.16.4. Уполномоченное лицо по фармаконадзору осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и своевременности, представление периодических отчетов по безопасности, отчетов об аудитах и обучению персонала по фармаконадзору). Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные средства, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия. Уполномоченное лицо по фармаконадзору также должно располагать информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность по фармаконадзору).

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

### **3.17. Специфические процессы системы качества у держателей регистрационных удостоверений**

3.17.1. Держатель регистрационного удостоверения разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества с целью:

- представления данных о нежелательных реакциях в национальную базу данных Уполномоченного органа в пределах сроков, требуемых законодательством;
- сохранения важных документов, в которых описана система фармаконадзора, до тех пор, пока существует система, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора в течение не менее 5 лет после прекращения ее существования;
- сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным лекарственным средствам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной регистрации;
- обновления информации о лекарственных средствах согласно последним научным знаниям, включая оценку профиля безопасности и соотношение польза-риск, а также рекомендациям, размещенным на веб-портале Уполномоченного органа. С этой целью держатель регистрационного удостоверения постоянно проверяет веб-порталы Уполномоченного органа на наличие соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и соотношении польза-риск, включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры регуляторного характера.

3.17.2. В течение периода сохранения документации держатели регистрационных удостоверений обеспечивают восстанавливаемость документов.

3.17.3. Документы можно сохранять 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 в читаемом виде и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего времени хранения средствами, используемыми для хранения.

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



### **3.18. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационного удостоверения выполняемых функций по фармаконадзору**

3.18.1. Держатель регистрационного удостоверения может 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 одинаковые требования, как к организации). При этом абсолютную ответственность за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору, обеспечение качества и целостности системы фармаконадзора всегда несет держатель регистрационного удостоверения.

3.18.2. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения другой организации, держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой ответственность за применение эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования к системе фармаконадзора, определяемые надлежащей практикой фармаконадзора (далее - Руководство), также применяются к другой организации, которой делегированы задачи.

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

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

### **3.19. Общие обязанности Уполномоченного органа по фармаконадзору**

3.19.1. Уполномоченный орган несет ответственность за выполнение задач по фармаконадзору, возлагаемых на него соответствующим национальным законодательством. С этой целью Уполномоченный орган обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую

эффективную систему качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

3.19.2. Уполномоченный орган организует сотрудничество с другими уполномоченными органами с целью постоянного совершенствования систем фармаконадзора по достижению высоких стандартов защиты здоровья общественности, включая использование объединенных международных ресурсов в целях оптимизации использования имеющейся ресурсной базы.

### **3.20. Функции Уполномоченного органа**

3.20.1. Уполномоченный орган должен внедрить и обеспечить эффективное функционирование системы фармаконадзора при выполнении своих задач и участии в деятельности по фармаконадзору на территории страны. В данном контексте компетентный/уполномоченный орган отвечает за контроль безопасности каждого лекарственного средства, зарегистрированного на территории Азербайджанской республики.

3.20.2. Задачи и обязанности Уполномоченного органа по фармаконадзору включают сотрудничество при обнаружении сигналов и внедрении мер минимизации риска при принятии соответствующих решений.

3.20.3. Уполномоченный орган отвечает за проверку осуществления заявителями/производителями лекарственных средств фармаконадзора лекарственных средства на своей территории, включая выполнение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений.

### **3.21. Планирование готовности к фармаконадзору при экстренных ситуациях в общественном здравоохранении**

Системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений и Уполномоченного органа должны быть адаптированы к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении. По мере необходимости должны быть разработаны планы готовности.

Экстренная ситуация в общественном здравоохранении представляет собой угрозу общественному здоровью, признанную Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) либо Уполномоченным органом.

Требования фармаконадзора к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении определяет Уполномоченный орган. О требованиях фармаконадзора сообщают держателям регистрационных удостоверений и общественности. Уполномоченный орган публикует уведомления об экстренных ситуациях на своем веб-сайте.

## **4. Мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ)**

### **4.1. Структуры и процессы**

4.1.1. Мастер-файл системы фармаконадзора (далее-МФСФ) предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям законодательства. МФСФ позволяет надлежащим образом осуществить планирование и выполнение аудитов системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирование Уполномоченным органом. МФСФ включает обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что позволяет сделать ее общую оценку Уполномоченным органом на регистрационном и пострегистрационном этапах.

4.1.2. Составление МФСФ и поддержание информации в нем на актуальном уровне позволяет держателю регистрационного удостоверения и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

- убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям законодательства;
- подтвердить соответствие системы действующим требованиям;
- получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;
- получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору.

4.1.3. Использование информации МФСФ способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в форме МФСФ, а также хронология внесения изменений Уполномоченным органом облегчают планирование и эффективное проведение инспекций Уполномоченным органом на основании метода оценки рисков.

### **4.2. Регистрация и поддержание МФСФ**

4.2.1. Краткое описание системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения

При подаче заявления на государственную регистрацию лекарственного средства держатель регистрационного удостоверения должен предоставить краткое описание системы фармаконадзора. Краткое описание системы фармаконадзора выглядит следующим образом:

- документ о назначении держателем регистрационного удостоверения уполномоченного лица по фармаконадзору;
- контактная информация уполномоченного лица по фармаконадзору; (адрес, телефон, факс, электронная почта и т. д.);
- справка с подписью и печатью, подтверждающая, что у держателя регистрационного удостоверения есть оборудование, необходимое для выполнения обязанностей и ответственности, связанных с фармаконадзором;
- справка с подписью и печатью о существовании мастер файла системы фармаконадзора лекарственного средства;

#### 4.2.2. Местонахождение

МФСФ системы фармаконадзора должен находиться на территории Азербайджанской республики либо в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечает за осуществление фармаконадзора, независимо от формата (бумажный или электронный). Уполномоченный орган должен быть проинформирован о месте расположения МФСФ, а также незамедлительно информироваться о любых изменениях в его расположении. Требуемая информация по расположению МФСФ включает указание физического адреса офиса держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны по контракту. Этот адрес может отличаться от адреса заявителя/держателя регистрационного удостоверения, например, другой офис держателя регистрационного удостоверения или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной по контракту. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения должен учитывать наиболее значимое местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Держатель регистрационного удостоверения должен иметь соответствующее обоснование принятия решения о расположении МФСФ. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Азербайджанской республики или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением МФСФ является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

#### 4.2.3. Передача обязанностей по МФСФ

4.2.3.1. Передачу или делегирование обязанностей и деятельности по МФСФ 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 МФСФ в целях выполнения им полномочий по внесению изменений с целью совершенствования системы. Типы изменений, о которых следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по фармаконадзору:

- изменения в МФСФ или его местонахождения, которые должны сообщаться в Уполномоченный орган;
- добавление корректирующих и/или предупредительных мероприятий в МФСФ (например, по результатам аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора;
- изменения в содержащуюся в МФСФ информацию, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);
- изменения в установленной договоренности о представлении МФСФ в Уполномоченный орган.

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

- включение лекарственных средств в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномоченное лицо в фармаконадзоре;
- передача обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

### **4.3. Описание систем фармаконадзора**

В МФСФ должна быть описана система фармаконадзора одного или более лекарственных средств держателя регистрационных удостоверений. К разным категориям лекарственных средств держатель регистрационных удостоверений может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном МФСФ. Данные МФСФ должны в целом охватывать все лекарственные средства держателя регистрационных удостоверений, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

4.3.1. В случае если у держателя регистрационных удостоверений функционирует более одной системы фармаконадзора, например, специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных средств (вакцины,

санитарно-гигиеническая продукция и т.д.) или система фармаконадзора охватывает лекарственные средства более одного держателя регистрационных удостоверений, представляется один МФСФ, описывающий каждую систему.

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

4.3.3. Если одна система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационных удостоверений, каждый держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за наличие МФСФ, в котором описана система фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать через письменное соглашение (например, партнеру по лицензии или субподрядчику) часть или всю деятельность по фармаконадзору, за надлежащее выполнение которой несет ответственность держатель регистрационного удостоверения. В этом случае МФСФ держателя регистрационного удостоверения может иметь перекрестную ссылку на весь или часть МФСФ, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основании соглашения о доступе к данной информации о системе со стороны держателя регистрационных удостоверений и уполномоченных органов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие содержания ссылочного(-ых) файла(-ов) системе фармаконадзора, применимой к лекарственному(-ым) средству(-ам).

4.3.4. В соответствующих случаях в приложении указывается перечень всех МФСФ, поддерживаемых одним держателем регистрационного удостоверения. В прилагаемую информацию включаются данные по местонахождению(-ям) МФСФ (-ов), информация об уполномоченном(-ых) по фармаконадзору и соответствующем(-их) лекарственном(-ых) средстве(-ах).

4.3.5. В краткой информации, представляемой в Уполномоченный орган, не должно быть указано нескольких местонахождений одного МФСФ.

4.3.6. При делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее МФСФ держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за систему фармаконадзора, представление информации о расположении МФСФ, ведении МФСФ и его представлении в Уполномоченный орган по запросу. В наличии должны быть письменные соглашения с описанием

функций и обязанностей по МФСФ, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям законодательства.

4.3.7. При использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационных удостоверений рекомендуется, чтобы партнеры согласовали совместное ведение соответствующих разделов в рамках своих собственных МФСФ в системе. О доступности МФСФ для всех соответствующих держателей регистрационных удостоверений и его представлении в уполномоченные органы должно быть указано письменных соглашениях. Важно, чтобы держатель регистрационного удостоверения убедился в том, что система фармаконадзора, распространяемая на их продукцию, выполняет все соответствующие требования.

#### **4.4. Обязательная информация в МФСФ**

МФСФ должен включать соответствующие документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание МФСФ должно отражать глобальную доступность информации по безопасности лекарственных средств, зарегистрированных на территории Азербайджанской Республики. Содержание должно иметь оглавление с целью обеспечения возможности быстро ориентироваться в документе.

##### **4.4.1. Раздел МФСФ об уполномоченном лице по фармаконадзору.**

Информация по уполномоченному лицу по фармаконадзору в МФСФ должна включать:

- описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соответствующих полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;
- краткое резюме с ключевой информацией по роли уполномоченного лица по фармаконадзору;
- контактную информацию по уполномоченному лицу по фармаконадзору. Представленная контактная информация должна включать фамилию, почтовый адрес, номер телефона, факса, электронную почту и рабочий адрес уполномоченного лица;
- информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор. В случае делегирования определенных задач уполномоченным лицом по фармаконадзору иному исполнителю, перечень делегированных задач должен быть включен в приложения с указанием описания делегированной деятельности и кому она была делегирована;

- описание квалификации уполномоченного лица по фармаконадзору и опыта, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору.

#### 4.4.2. Раздел МФСФ об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения

4.4.2.1. Необходимо представить описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Описание должно давать четкое представление о задействованной(-ых) компании(-ях), основных отделах фармаконадзора и взаимоотношениях между организациями и структурными единицами, имеющими отношение к выполнению деятельности по фармаконадзору. В МФСФ должна быть представлена следующая информация:

- организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения уполномоченного лица по фармаконадзору в организации;
- месторасположение(-я), в котором(-ых) осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку ПОБ, выявление и анализ сигналов, ведение ПУР, управление проведением пред- и пострегистрационными исследованиями/испытаниями и управление изменениями, вносимыми в информацию о безопасности лекарственного средства.

#### 4.4.2.2. Делегированная деятельность

4.4.2.2.1. В соответствующих случаях МФСФ должен содержать описание делегируемой деятельности и/или услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору.

4.4.2.2.2. Информация в разделе должна включать подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами, такое как соглашения о совместном маркетинге и привлечении подрядчиков к деятельности по фармаконадзору. Необходимо предоставить описание местонахождения и структуры контрактов и соглашений по выполнению деятельности по фармаконадзору. Такое описание может быть в форме перечня/таблицы: участвующие стороны, принятые на себя обязательства, соответствующее(-ие) лекарственное(-ые) средство(-а) и территории. Перечень должен быть структурирован согласно видам организаций, оказывающих услуги (например, медицинская информация, аудиторы, провайдеры программ поддержки пациентов, обработка данных об



исследованиях), коммерческим соглашениям (дистрибьюторы, партнеры по лицензии, совместный маркетинг и т.д.) и другим техническим провайдерам (размещение компьютерных систем на серверах провайдера и т.д.). Индивидуальные контрактные соглашения представляются по запросу Уполномоченного органа или в ходе инспекции и аудита, их перечень приводится в приложениях.

4.4.2.2.3. МФСФ должен содержать копии подписанных соглашений на делегирование значимой деятельности, такой как:

- оказание услуг по фармаконадзору (уполномоченное лицо по фармаконадзору, ввод данных о безопасности, подготовка ПОБ, представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде, оценка данных о безопасности и т.д.);
- делегирование деятельности по МФСФ.

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

4.4.3.1. Описание основных отделов по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должно включать все в глобальном смысле ответственные стороны за сбор сообщений, получаемых по запросу, и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства, зарегистрированные на территории Азербайджанской республики. Сюда должны быть включены места нахождения медицинской информации, а также дочерние офисы. Эта информация может быть в форме списка с указанием страны, характера деятельности и лекарственного(-ых) средства(-в) (если данная деятельность зависит от вида лекарственного средства). Информацию о третьих сторонах (партнеры по лицензии или местные дистрибьюторские/маркетинговые соглашения) также необходимо включить в раздел, в котором описаны контракты и соглашения.

4.4.3.2. Источники информации о безопасности также должны включать текущий список исследований/испытаний, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения. В списке должен быть описан, на мировом уровне, статус каждого исследования/программы, соответствующая(-ие) страна(-ы), лекарственное(-ые) средства(-о) и основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования/испытания должны быть указаны по отдельности согласно действующему веществу лекарственных средств. Список должен содержать все

исследования/программы, текущие исследования/программы, а также исследования/программы, завершённые в течение последних двух лет.

#### 4.4.4. Раздел мастер-файла о компьютерных системах и базах данных

4.4.4.1. В МФСФ должно быть описано расположение, функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации о безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам.

4.4.4.2. В случае использования ряда компьютерных систем/баз данных должна быть описана их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Также должен быть описан статус валидации основных аспектов функциональных возможностей компьютерной системы; а также смена контроля, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных данных, важные для соблюдения требований фармаконадзора, описание имеющейся документации. Что касается бумажных систем (когда электронную систему используют только для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях), необходимо описать управление данными, механизмы, используемые для обеспечения целостности и доступа к данным.

#### 4.4.5. Раздел мастер-файла о процессах

4.4.5.1. Важным компонентом любой системы фармаконадзора является наличие на месте осуществления деятельности письменных стандартных процедур. В разделе 3 Руководства описан требуемый минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В МФСФ должна быть описана имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, руководства и т.д.), типы данных (например, тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и указание на способ ведения записей (например, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

4.4.5.2. В МФСФ должно быть включено описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, которые должны включать следующие аспекты:

- постоянный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного средства, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах; процесс генерирования, верификации и оценки сигналов; получение

выходных данных из баз данных о безопасности, обмен данными с клиническими отделами и т.д.;

- система(-ы) управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков; в случае если в этом процессе задействовано несколько отделов, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;
- сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций; в процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;
- планирование, составление и представление ПОБ;
- представление информации о проблемах по безопасности потребителям, медицинским работникам и в уполномоченные органы;
- внесение изменений по безопасности в инструкцию по медицинскому применению и информацию для пациентов; процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными.

4.4.5.3. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения должен быть в состоянии представить подтверждение функционирования системы своевременного принятия надлежащих решения и действий.

4.4.5.4. Должны быть представлены данные по функционированию других направлений деятельности, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. Сюда, в частности, относятся функции и обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору, реагирование на запросы уполномоченных органов по представлению информации, литературный поиск, контроль изменений в базах данных по безопасности, соглашения об обмене данными по безопасности, архивирование данных о безопасности, аудит фармаконадзора, контроль системы качества и обучение. В ходе обзора можно использовать таблицу со всеми процедурными документами фармаконадзора (название и номер).

4.4.6. Раздел мастер-файла о применении системы фармаконадзора

МФСФ должен содержать подтверждение непрерывного мониторинга функционирования системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов. МФСФ должен содержать описание методов мониторинга и как минимум содержать:

- описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Должны быть представлены рисунки/графики, подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями действующего законодательства;
- описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. Сюда относится информация, полученная от уполномоченных органов, в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, периодически обновляемых отчетов по безопасности или других представляемых данных;
- анализ своевременности представления периодически обновляемых отчетов по безопасности в Уполномоченный орган (должны быть отражены последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);
- анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с устанавливаемыми конечными сроками, а также дату и описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы;
- в соответствующих случаях анализ выполнения обязательств по ПУР или других обязательств или требований, имеющих отношение к фармаконадзору;
- в соответствующих случаях необходимо включить список показателей деятельности по фармаконадзору.

Необходимо описать и объяснить цели применения системы фармаконадзора. В приложение к МФСФ необходимо включить список показателей деятельности

#### 4.4.7. Раздел МФСФ о системе качества

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

##### а) Процедурные документы

Список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур. Список должен содержать номер документа, название, дату вступления в силу (для всех стандартных

операционных процедур, рабочих инструкций, руководств и т.д.) и описание доступа к документам. Должны быть указаны стандартные операционные процедуры, принадлежащие провайдером услуг и другим третьим сторонам.

#### б) Обучение

Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору:

- организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору, включая ссылку на нахождение квалификационных документов;
- список мест нахождения персонала;
- краткое описание контекста обучения, включая ссылку на нахождение документов об обучении; и
- список инструкций по критическим процессам с указанием необходимых данных по документам.

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

#### в) Аудит

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

МФСФ также должен содержать комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что результаты, которые были оценены как существенные или критические, должны быть указаны в перечне проведенных аудитов, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных действий с конечными сроками исполнения. Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документ(-ы) с планом корректирующих и предупредительных мер. Комментарии, корректирующие и предупреждающие действия, а также указание о нахождении отчета о

проведенном аудите должны быть включены в МФСФ до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и/или предупреждающие действия, т.е. комментарии удаляют только после того, как будут продемонстрированы достигнутые результаты осуществления корректирующих действий и/или представлено подтверждение или подтверждено независимой стороной значительное улучшение системы.

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

#### 4.4.8. Приложение к МФСФ

Приложение к МФСФ должно содержать следующие документы:

а) Перечень лекарственных средств, зарегистрированных держателем регистрационного удостоверения на территории Азербайджанской Республики и в других странах, на которые распространяется Азербайджанской Республики, включая название лекарственного средства, международное непатентованное название (МНН) действующего(-их) вещества(-) и название страны, в которой действует удостоверение о государственной регистрации, номер(-а) удостоверений о государственной регистрации.

Перечень должен быть структурирован согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях необходимо указать о существовании специфических требований к контролю безопасности лекарственного средства (например, введение мер минимизации рисков, описанных в ПУР).

В случае совместных систем фармаконадзора, должен быть включен перечень лекарственных средств и держателей регистрационных удостоверений, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в МФСФ таким образом, чтобы в наличии был полный перечень лекарственных средств, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора.

б) Перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной по фармаконадзору деятельности, включая соответствующие лекарственные средства и территорию(-и).

в) Перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору.

г) Список всех завершенных за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов.

д) Перечень показателей деятельности по фармаконадзору в случаях, когда это применимо.

е) Перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других МФСФ, когда это применимо.

#### **4.5. Контроль изменений, версии и архивирование**

4.5.1. Уполномоченный орган может запросить информацию о важных изменениях в системе фармаконадзора, которые могут включать, но не ограничиваться следующими:

- изменения в базе(-ах) данных по безопасности системы фармаконадзора, которые могут включать изменения в самой базе данных или взаимосвязанных базах данных, изменения в статусе валидации базы данных, а также изменения в 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;
- организационных изменениях, таких как поглощение одной компанией другой, слияние, изменение места осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование/передача управления МФСФ.

4.5.2. Поскольку МФСФ включает перечни лекарственных средств и видов деятельности, которые могут периодически меняться, держатели регистрационных удостоверений должны применять системы контроля изменений и разработать надежные способы постоянной осведомленности о соответствующих изменениях с целью надлежащего пересмотра МФСФ. Помимо этого, изменения, вносимые в МФСФ, должны регистрироваться таким образом, чтобы в наличии постоянно была история изменений (с указанием даты и контекста изменений). Постоянно обновляемую информацию, такую как перечни лекарственных средств и стандартные операционные процедуры или данные по соответствию требованиям, можно регистрировать через историю изменений, которые могут включать данные контролируемых систем (например, электронные системы управления данными или нормативно-правовые базы данных). Таким образом, можно управлять замененными версиями документов за пределами текстового наполнения МФСФ, при условии учета истории изменений и их представления Уполномоченному органу по запросу. Существенные или важные

описательные изменения текстового наполнения МФСФ могут потребовать создания новой версии МФСФ.

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

4.5.4. При внесении изменений в МФСФ также необходимо учитывать совместные системы фармаконадзора и делегированную деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений Уполномоченного органа, уполномоченного лица по фармаконадзору и третьих сторон о вносимых изменениях.

4.5.5. МФСФ должен быть в читаемой и доступной форме. Необходимо представить описание процедуры архивирования на электронных и/или печатных носителях МФСФ.

#### **4.6. Представление МФСФ**

У уполномоченного лица по фармаконадзору должен быть постоянный доступ к МФСФ. Уполномоченному органу должен быть обеспечен постоянный доступ к МФСФ по запросу. Информация в МФСФ должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное обновление информации МФСФ, и, в случае необходимости, выполнение пересмотра с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса и поправок в нормативные требования (нормы регулирования). Держателем регистрационного удостоверения должен быть обеспечен доступ Уполномоченному органу к МФСФ в течение не более 7 дней после получения соответствующего запроса.

##### **4.6.1. Формат и структура**

МФСФ может быть в электронной форме, при условии представления четко структурированной печатной копии по запросу Уполномоченного органа. В любом формате МФСФ должен быть в читаемой, полной и доступной форме, обеспечивающей возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. Может потребоваться ограничение доступа к МФСФ с целью



осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения определенных обязанностей по управлению МФСФ (в контексте контроля изменений и архивирования).

#### **4.7. Обязанности**

##### 4.7.1. Держатели регистрационных удостоверений

4.7.1.1. Держатели регистрационных удостоверений должны разработать и внедрить систему фармаконадзора с целью контроля и наблюдения за одним или более лекарственным средством. Они также отвечают за создание и поддержание МФСФ, в котором осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегистрированных лекарственных средств. Держателю регистрационного удостоверения необходимо назначить одно уполномоченное лицо по фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в МФСФ.

4.7.1.2. При подаче заявления на государственную регистрацию заявитель должен иметь в своем распоряжении описание системы фармаконадзора, которая будет функционировать на территории государственной регистрации лекарственного средства. В ходе оценки заявления на получение разрешения на государственную регистрацию от заявителя может потребоваться представление с целью ознакомления копии МФСФ.

4.7.1.3. Держатель регистрационного удостоверения отвечает за создание МФСФ на территории Азербайджанской Республики и за регистрацию местонахождения МФСФ в Уполномоченном органе при подаче заявления на государственную регистрацию. В МФСФ необходимо описать действующую на текущий момент времени на территории подачи заявления систему фармаконадзора. Можно включить информацию о компонентах системы, которые будут внедряться в будущем, но они должны быть указаны как запланированные, а не внедренные или действующие.

4.7.1.4. Работа по созданию, поддержанию и представлению МФСФ в компетентные органы может быть передана третьей стороне, но держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за соблюдение требований законодательства. Поддержание МФСФ в действующем и доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции) можно делегировать, но на постоянной основе сохраняется ответственность держателя регистрационного удостоверения за обеспечение выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям законодательства.

4.7.1.5. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору или соответствующей контактной информации, а также местонахождения МФСФ, держатель регистрационного удостоверения представляет заявление(-я) на соответствующие изменения в Уполномоченный орган. Держатели регистрационных удостоверений также несут ответственность за обновление информации об уполномоченном лице по фармаконадзору и адресе нахождения МФСФ.

#### 4.7.2. Уполномоченный орган

4.7.2.1. Уполномоченный орган отвечает за контроль систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. Полный МФСФ может быть запрошен в любое время, например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора и/или профиле безопасности лекарственного средства, или при подготовке к инспекции. Информацию об изменениях в краткой информации по системе фармаконадзора или содержании МФСФ также используют в ходе планирования и проведения инспекции.

4.7.2.2. Уполномоченный орган обменивается информацией о системах фармаконадзора с другими уполномоченными органами и использует информацию для передачи данных в национальные программы инспекций, основанные на оценке рисков.

#### 4.8. Доступность МФСФ

4.8.1. МФСФ поддерживают в действующем и доступном состоянии для уполномоченного лица по фармаконадзору. Он также должен быть постоянно доступен для инспекции, независимо от того, было ли сделано заранее уведомление или не было сделано вообще.

4.8.2. Держатель регистрационного удостоверения поддерживает и представляет по запросу копию МФСФ. Держатель регистрационного удостоверения представляет копию МФСФ в течение срока не позднее 7 дней после получения запроса из Уполномоченного органа. МФСФ представляют в удобочитаемом электронном формате или четко структурированной печатной копии.

4.8.3. Если один и тот же МФСФ используют более одного держателя регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), соответствующий МФСФ должен быть доступен для каждого из них таким образом, чтобы каждый из держателей регистрационных удостоверений имел возможность представить МФСФ в Уполномоченный орган в течение срока не более 7 дней после получения запроса.

4.8.4. МФСФ, как правило, не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение государственной регистрации (т.е. до регистрации лекарственного средства), но может быть запрошен в особых случаях, в частности, в случае внедрения новой системы фармаконадзора или выявлении проблем по безопасности лекарственного средства, либо выявлении вопросов по соответствию законодательству по фармаконадзору.

## **5. Инспектирование системы фармаконадзора**

### **5.1. Введение**

5.1.1. В целях подтверждения соблюдения держателями регистрационных удостоверений требований и выполнения обязательств по фармаконадзору Уполномоченный орган обязан проводить инспекции по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору должны проводиться инспекторами, назначаемыми Уполномоченным органом, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и МФСФ у держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатели регистрационного удостоверения обязаны по требованию Уполномоченного органа представлять МФСФ, который будет использоваться для информирования о проведении инспекций.

5.1.2. Цели инспекций по фармаконадзору включают:

- подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования необходимого для выполнения своих обязательств по фармаконадзору;
- выявление, оценка, регистрация и информирование инспектируемой стороны о несоответствиях, которые могут представлять опасность для здоровья населения;
- использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий, если в этом возникает необходимость.

5.1.3. Уполномоченный орган имеет право проводить инспекции по фармаконадзору перед регистрацией лекарственных средств для проверки соответствия действующей системы фармаконадзора держателя

регистрационного удостоверения требованиям законодательства и надлежащей практики фармаконадзора. Уполномоченный орган может осуществлять взаимодействие с другими уполномоченными органами по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены.

5.1.4. Программы инспекций по фармаконадзору включают 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 конкретного лекарственного средства.

5.1.5. Результаты инспекции должны быть предоставлены инспектируемому субъекту, который получает возможность высказать свои комментарии по выявленному несоблюдению требований законодательства и надлежащей практики по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения обязан своевременно устранить выявленное несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупредительных мероприятий.

5.1.6. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору при необходимости Уполномоченный орган принимает эффективные, соразмерные и сдерживающие меры для обеспечения выполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору.

## **5.2. Структуры и процессы**

### **5.2.1. Типы инспекций**

5.2.1.1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным средствам

5.2.1.1.1. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, а также определения их соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным законодательством и надлежащей практикой по фармаконадзору. В ходе выполнения данного анализа могут использоваться конкретные примеры лекарственных средств для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

5.2.1.1.2. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношении определенного лекарственного средства, направлены на оценку и анализ мероприятий и документации, связанной с

конкретным лекарственным средством. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного средства, также могут подлежать оценке в рамках инспекции по фармаконадзору, связанной с лекарственным средством.

#### 5.2.1.2. Плановые и внеплановые инспекции по фармаконадзору

5.2.1.2.1. Плановые инспекции по фармаконадзору выполняются в соответствии с предварительно составленной программой инспекций. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования системы фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но можно выбрать одно или несколько конкретных лекарственных средств в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям. В программу стандартной инспекции можно, например, включить оценку состояния системы по конкретным проблемам, выявленным экспертами.

5.2.1.2.2. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы) и 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 их влияния на конкретное лекарственное средство. В определенных случаях, согласно выявленной инициирующей проблеме, могут выполняться инспекции с полной оценкой системы фармаконадзора. Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или нескольких из нижеуказанных инициирующих факторов:

- 1) в отношении соотношения польза-риск лекарственного средства:
  - 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 Уполномоченного органа;

- несоблюдение требований законодательства или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного средства, выявленные в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору Уполномоченным органом;
  - приостановление или изъятие лекарственного средства без предварительного уведомления Уполномоченного органа;
- 2) обязательства по представлению информации (срочные и периодические):
- задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требованиями действующего законодательства;
  - низкое качество либо неполнота представляемой информации;
  - несоответствия между представляемой информацией и другими источниками информации;
- 3) запросы от Уполномоченного органа:
- отказ от представления запрашиваемой информации или данных в сроки, указанные Уполномоченным органом;
  - низкое качество или ненадлежащее представление данных по запросам от Уполномоченного органа о представлении информации;
- 4) выполнение обязательств:
- озабоченность по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках ПУР;
  - задержки или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности лекарственных средств, выявленных во время выдачи удостоверения о государственной регистрации;
  - низкое качество отчетов, запрошенных в качестве конкретных обязательств;
- 5) инспекции:
- задержки во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупредительных действий;
  - информация о несоблюдении требований законодательства или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного средства, полученная при выполнении других видов инспекций на соответствие требованиям Надлежащей клинической практики (GCP), Надлежащей производственной практики (GMP), Надлежащей лабораторной практики (GLP) и Надлежащая дистрибьюторской практики (GDP);
  - проверка информации, полученной от других уполномоченных органов, которые могут выявить несоответствия системы;

б) прочее:

- проблемы, выявленные при рассмотрении МФСФ;
- другие источники информации или жалобы.

#### 5.2.1.3. Дорегистрационные инспекции

5.2.1.3.1. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи регистрационного удостоверения. Целью данных инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора, согласно представленного заявителем описания системы. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора не являются обязательными, но могут потребоваться при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении инспекции до регистрации должны быть определены заранее и не должны являться причиной необоснованных инспектирований, которые могут задержать выдачу удостоверения о государственной регистрации. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций следует учитывать следующие факторы:

- 1) заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территории Азербайджанской республики или находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;
- 2) наличие информации (например, истории предшествующих инспекций либо уведомления/информация о несоответствии, полученная от других уполномоченных органов) в отношении того, 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 фармаконадзора была соответствующим образом исправлена/усовершенствована до выдачи нового удостоверения о государственной регистрации;
- 3) в связи с конкретными проблемами, касающимися безопасности определенных лекарственных средств, может быть признано необходимым оценить возможность со стороны держателя регистрационных удостоверений:
  - реализации мероприятий по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным средством;

- надлежащего выполнения особых требований по обеспечению безопасности применения лекарственных средств, которые могут быть установлены; или
- надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного средства, вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает оценку рисков с комплексной оценкой вопросов, касающихся конкретных лекарственных средств и системы.

5.2.1.3.2. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора возникает обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требования к системе фармаконадзора, установленные законодательством и надлежащей практикой фармаконадзора, Уполномоченный орган может рекомендовать следующие меры:

- отказ в выдаче удостоверения о государственной регистрации;
- выполнение повторной инспекции до выдачи удостоверения о государственной регистрации с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;
- выдача удостоверения о государственной регистрации с рекомендацией проведения инспекции системы фармаконадзора на раннем пострегистрационном этапе.

#### 5.2.1.4. Пострегистрационные инспекции

Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного удостоверения возложенных на него обязательств по фармаконадзору. Пострегистрационные инспекции могут быть любого типа из числа указанных в 5.2.1.1 и 5.2.1.2.

#### 5.2.1.5. Объявленные и внезапные инспекции

Большинство инспекций системы фармаконадзора будут объявленными, что предполагает получение инспектируемой стороной уведомления о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либо выполнение уведомления инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (например, если объявление может поставить под угрозу цели



инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным с угрозой безопасности).

#### 5.2.1.6. Повторные инспекции

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

#### 5.2.1.7. Дистанционные инспекции

Это инспекции системы фармаконадзора, проводимые инспекторами, не находясь на территории помещений держателя регистрационного удостоверения либо иной организации, которой делегировано выполнение функций по фармаконадзору. Для проведения данной инспекции могут использоваться средства связи, такие как сеть Интернет или телефон. Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей в проведении инспекции на месте во время исключительных обстоятельств. Решение о проведении дистанционной инспекции по усмотрению инспекторов подлежит согласованию с Уполномоченным органом, выдающим поручение на проведение инспекции. Логистические аспекты дистанционной инспекции следует согласовывать с держателем регистрационного удостоверения. В случае, если в ходе выполнения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки системы фармаконадзора непосредственно на месте их осуществления, принимается решение о проведении инспекции с выездом на место инспектирования.

#### 5.2.2. Планирование инспекций

5.2.2.1. Планирование инспекций систем фармаконадзора должно основываться на системном подходе, ориентированном на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельности по контролю и

обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекций, основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования инспекций по фармаконадзору.

5.2.2.2. При составлении программ инспекций систем фармаконадзора Уполномоченным органом могут приниматься во внимание следующие факторы:

- 1) факторы, связанные с инспекцией:
  - история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или других типов инспекций (на соответствие требованиям GCP, GMP, GLP и GDP);
  - дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдущей инспекции;
- 2) факторы, связанные с лекарственными средствами:
  - регистрация лекарственного средства, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или мероприятия, направленные на минимизацию рисков;
  - регистрация лекарственного средства, для которого назначено проведение пострегистрационных исследований по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;
  - регистрация и поставка лекарственного(-ых) средств с большим объемом продаж, т.е. потенциально значимым воздействием на большую популяцию пациентов;
  - лекарственное (-ые) средство(-а), не имеющее достаточного количества альтернатив на рынке территории Азербайджанской республики;
- 3) факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:
  - держатель регистрационного удостоверения, который никогда не подвергался инспекции системы фармаконадзора;
  - держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении много лекарственных средств на территории Азербайджанской республики;
  - держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной регистрации на территории Азербайджанской республики;
  - негативная информация в отношении выполнения требований законодательства и/или проблем по безопасности лекарственных средств, полученная со стороны других уполномоченных органов, а также

уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных средств (т.е. GCP, GMP, GLP и GDP);

- изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, такие как слияния и поглощения;
- 4) факторы, связанные с системой фармаконадзора:
- держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций уполномоченного лица по фармаконадзору на территории Азербайджанской республики, представления отчетов по безопасности и т.д.) и/или несколько организаций, привлеченных для осуществления мероприятий по фармаконадзору;
  - замена уполномоченного лица по фармаконадзору с момента последней инспекции;
  - изменения в базе(-ах) данных по безопасности лекарственных средств, которые могут включать в себя изменение самой базы данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных, а также информации о переданных или перенесенных данных;
  - изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения функций по фармаконадзору;
  - делегирование или передача управления МФСФ.

5.2.2.3. Уполномоченный орган имеет право запрашивать требуемую информацию у держателей регистрационных удостоверений в целях планирования инспекций на основании подхода по оценке рисков, в случае если на момент планирования она не является доступной.

#### 5.2.3. Инспектируемые объекты

Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично, от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, может подвергаться инспекции на подтверждение способности надлежащего выполнения обязательств и соблюдения требований законодательства по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения. Объекты для инспектирования могут быть расположены на территории Азербайджанской Республики либо за ее пределами. Инспекции объектов за пределами Азербайджанской Республики могут быть уместными, если главный центр фармаконадзора, базы данных и/или выполняемая деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Азербайджанской

Республики. Тип и количество инспеклируемых объектов должны выбираться соответствующим образом, чтобы гарантировать достижение ключевых целей инспекции.

#### 5.2.4. Объем инспекции

Объем инспекции зависит от целей инспекции, от охвата предыдущими инспекциями Уполномоченным органом, а также от типа инспекции. При подготовке объема инспекции необходимо учитывать:

- информацию, представленную в мастер-файле системы фармаконадзора;
- информацию о функционировании системы фармаконадзора, например имеющиеся у Уполномоченного органа данные о соответствии системы;
- конкретные факторы инициирования инспекции (5.2.1.2);

##### 5.2.4.1. Стандартные инспекции фармаконадзора

В процессе стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение нормативных требований (норм регулирования) по фармаконадзору и надлежащей практики фармаконадзора. В случаях если это применимо, инспектирование должно включать оценку следующих элементов системы:

1) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственное средство (ИСНР):

- сбор, получение и обмен сообщениями, полученными от источников всех видов, объектов и организаций в рамках системы фармаконадзора, в том числе от тех организаций, которые на контрактной основе выполняют обязательства по фармаконадзору для держателя регистрационного удостоверения, а также иных подразделений организации, не относящихся к системе фармаконадзора;
- оценка, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших сообщения; используемая терминология; оценка серьезности, ожидаемости и причинно-следственной связи;
- регистрация результатов последующего наблюдения и исходов, например, исход в случаях воздействия лекарственного средства на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со стороны пациентов;
- выполнение требований законодательства по представлению различных типов ИСНР в соответствующие компетентные органы;
- ведение документации и архивирование ИСНР;

2) периодические отчеты по безопасности (ПОБ) (если применимо):

- полнота и достоверность включенных данных, обоснованность решений, относящихся к данным, которые не включены;
- решение вопросов по изменению профиля безопасности, представление соответствующих анализов и мер;
- оформление в соответствии с требованиями законодательства;
- своевременность представления;

3) 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 ПУР или других обязательств;
- своевременное выявление и представление полных и точных данных Уполномоченному органу, в частности в ответ на конкретные запросы данных;
- включение утвержденных изменений в сообщения, касающиеся безопасности, и информацию о лекарственном средстве;

4) интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования/испытания:

- представление сообщений о подозреваемых серьезных неожиданных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями законодательства;
- получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенционных и неинтервенционных клинических исследований/испытаний;
- представление результатов исследования/испытания и соответствующей информации по безопасности лекарственных средств в форме отчетов согласно требованиям законодательства;
- соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня информации в брошюрах исследователя или информации о безопасности для пациента;
- включение данных исследования/испытания в текущую оценку профиля безопасности лекарственного средства;

5) 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, отчетам по аудитам и инспекциям, а также их способность принимать меры по улучшению соответствия;

- роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзора;
- точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармаконадзора;
- качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;
- охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполнение процессов контроля качества и обеспечения качества;
- пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;
- договоры и соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие обязанности и мероприятия по выполнению фармаконадзора, а также их надлежащее выполнение.

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

#### 5.2.4.2. Внеплановые инспекции

Объем внеплановой инспекции будет зависеть от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы могут войти перечисленные в 5.2.4.1, а также:

- вовлечение и информированность уполномоченного лица по фармаконадзору по вопросам, связанным с конкретным лекарственным средством;
- углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и реализации мер, связанных с конкретным фактором инициирования инспекции и/или лекарственным средством.

#### 5.2.4.3. Повторные инспекции

5.2.4.3.1. Определяя объемы работ по выполнению повторной инспекции, нужно учитывать следующие аспекты:

- анализ состояния системы и/или плана корректирующих и предупредительных мероприятий, разработанный по результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

- анализ значительных изменений, которые внесены в систему фармаконадзора со времени последней инспекции фармаконадзора (например, изменение базы данных фармаконадзора, слияния или поглощения компании, значительных изменения в договорных видах деятельности, замена уполномоченного лица по фармаконадзору);
- анализ процессов и/или вопросов в отношении конкретного лекарственного средства, выявленных в результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения или не включенных в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

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

#### 5.2.5. Процесс инспекции

5.2.5.1. Инспекции фармаконадзора необходимо планировать, координировать, проводить, представлять отчеты о них, контролировать выполнение замечаний и документировать в соответствии с процедурами инспекций. Совершенствованию и гармонизации проведения инспекций будут способствовать обмен опытом с другими уполномоченными органами и обучение инспекторов Уполномоченного органа.

5.2.5.2. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора должны включать следующие процессы:

- обмен информацией;
- планирование инспекций;
- дорегистрационные инспекции;
- подготовка инспекций систем фармаконадзора;
- проведение инспекций систем фармаконадзора;
- отчетность по инспекциям систем фармаконадзора и последующий контроль;
- информирование и приоритетность инспекций фармаконадзора и полученных результатов;
- ведение учета и архивирования документов, полученных в результате инспекций систем фармаконадзора;
- внезапные инспекции;

- санкции и регуляторные/принудительные меры в случае серьезного несоблюдения требований законодательства и надлежащей практики фармаконадзора;
- рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и обмену опытом работы.

5.2.5.3. При необходимости возможна разработка новых процедур.

#### 5.2.6. Контроль исполнения замечаний инспекции

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

- анализ плана корректирующих и предупредительных действий держателя регистрационных удостоверений;
- анализ периодических отчетов о ходе работ в случае необходимости;
- повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупредительных действий;
- запрос о представлении ранее не представленных данных; представлении изменений (например, в информацию о лекарственном средстве); представлении анализа влияния (например, результат анализа ранее не включенных в анализ данных при выполнении процедуры выявления сигнала);
- запрос о выполнении надлежащего информирования, включая внесение изменений в информацию, представляемую в рамках маркетинговой деятельности, и/или рекламную информацию;
- запрос о встрече с держателем регистрационного удостоверения с целью обсуждения выявленных недостатков/несоответствий и их влияния на план мероприятий;
- другие действия, связанные с лекарственным средством, 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).

#### 5.2.7. Действия и санкции Уполномоченного органа

5.2.7.1. Согласно законодательству Азербайджанской Республики, в целях охраны здоровья населения Уполномоченный орган обязан обеспечить выполнение



держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по фармаконадзору, действия, которые нужно предпринять, должны определяться по каждому конкретному случаю отдельно. Какие действия приняты, будет зависеть от потенциального негативного влияния несоответствий/несоблюдения на здоровье населения, но любой случай несоответствий/несоблюдения может учитываться при применении принудительных мер. При необходимости Уполномоченный орган обязан принять необходимые меры для того, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие санкции.

5.2.7.2. В соответствии с руководством и, при необходимости, правилами, установленными национальным законодательством, в случае несоблюдения, возможные варианты регулирования включают в себя следующее:

- 1) обучение и содействие: Уполномоченный орган имеет право общаться с представителями держателей регистрационных удостоверений (например, на собрании), чтобы обобщить выявленные несоответствия, разъяснить законодательные требования и ожидания Уполномоченного органа, а также рассмотреть корректирующие и предупреждающие действия, предлагаемые держателем регистрационного удостоверения;
- 2) представление информации другим регуляторным органам в рамках договоренностей по обеспечению конфиденциальности;
- 3) инспекция: инспектирование держателей регистрационных удостоверений, которые не соблюдают обязательства/не выполняют требования, может проводиться с целью определения степени несоблюдения/невыполнения законодательства и в последующем с целью подтверждения соблюдения/выполнения законодательных требований;
- 4) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении/невыполнении или уведомление о нарушении: эти документы могут выдаваться Уполномоченным органом с указанием законодательного документа или руководства, которое было нарушено, напоминая держателям регистрационных удостоверений об их обязательствах по фармаконадзору или мерах, которые должны предпринять держатели регистрационных удостоверений, а также сроки, установленные для устранения несоответствий/нарушений, чтобы предотвратить дальнейшие несоответствия/нарушения;

5) Уполномоченный орган может рассмотреть вопрос об опубликовании списка держателей регистрационных удостоверений, которые серьезно или постоянно нарушают требования законодательства по фармаконадзору;

6) действия в отношении удостоверений о государственной регистрации или заявления на государственную регистрацию, например:

- экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного средства;
- приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации;
- приостановка рассмотрений новых заявлений на получение удостоверений о государственной регистрации до реализации корректирующих и предупредительных действий;
- назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

7) отзывы лекарственных средств, например, в случае, если в информацию о лекарственном средстве не включены очень важные предупреждения по безопасности;

8) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

9) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований/испытаний в случае выявления изменений профиля безопасности конкретного лекарственного средства;

10) административные штрафы.

#### 5.2.8. Квалификация и обучение инспекторов

Инспектора, которые участвуют в проведении инспекций систем фармаконадзора, должны быть специалистами Уполномоченного органа или лицами, назначенными в соответствии с национальными правилами, а также должны соблюдать положения Уполномоченного органа. Рекомендуется, чтобы назначение инспекторов основывалось на их опыте и минимальных требованиях, определенных Уполномоченным органом. Инспектора должны пройти обучение в том объеме, который необходим для обеспечения их компетентности в тех областях, которые необходимы для подготовки и проведения инспекций, а также отчета о них. Они должны также пройти обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образом, чтобы быть способными, в случае если не располагают соответствующим опытом, оценить различные аспекты системы фармаконадзора.

#### 5.2.9. Управление качеством процесса инспекции фармаконадзора

Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется Уполномоченным органом, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора Уполномоченного органа, подлежит аудиту.

### **5.3. Роль держателей регистрационных удостоверений**

Держатели регистрационных удостоверений, имеющие зарегистрированные на территории Азербайджанской Республики лекарственные средства, подлежат инспекциям системы фармаконадзора. Держатели регистрационных удостоверений несут следующую ответственность за выполнение инспекции:

- 1) Являются обязанными всегда быть готовыми к инспекции, поскольку инспекции могут быть внезапными.
- 2) Обязаны вести и представлять по требованию инспекторов не позднее чем через 7 календарных дней после получения запроса, мастер-файл системы фармаконадзора.
- 3) Обязаны гарантировать получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, выбранных для инспекции, к которым могут относиться организации, выполняющие функции по фармаконадзору на контрактной основе по договору с держателем регистрационного удостоверения.
- 4) Предоставить инспекторам любую информацию и/или документацию, которая необходима для подготовки к инспекции в установленные сроки или во время проведения инспекции.
- 5) Гарантировать, что соответствующий персонал, участвующий в деятельности по фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, будет присутствовать во время инспекции и давать разъяснения по возникающим вопросам.
- 6) Гарантировать надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупредительных мероприятий для устранения выявленных во время инспекции недостатков/несоответствий с установлением приоритетов по критическим и/или существенным недостаткам/несоответствиям.

### **5.4. Инспекционные сборы**

Возмещение затрат, связанных с выполнением инспектирования, возлагается на держателя регистрационного удостоверения.

## **6. Аудит системы фармаконадзора**

### **6.1. Структуры и процессы**

#### **6.1.1. Аудит системы фармаконадзора и его цели**

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

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

6.1.2. Основанный на рисках подход к аудитам системы фармаконадзора

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

- планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;
- планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

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

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

#### 6.1.2.1. Планирование аудита на стратегическом уровне

6.1.2.1.1. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, проведение которых запланировано на срок более одного года, как правило, на период 2-5 лет. Стратегия аудита включает в себя перечень аудиторских проверок, выполнение которых может быть достаточным. Стратегия аудита используется для определения области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, а также методов и допущений (включая, например, оценку риска), на которых основана программа аудита.

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

- все процессы и задачи системы фармаконадзора;
- система качества деятельности в системе фармаконадзора;
- взаимодействия и связующие звенья с другими подразделениями, в случае необходимости;
- мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (например, региональным центрам, представляющим информацию; филиалам держателя регистрационного удостоверения; третьим лицам, таким как подрядные организации и другие держатели регистрационных удостоверений).

6.1.2.1.3. Факторы риска, которые следует учитывать при выполнении процедуры оценки риска, включают, но не ограничиваются следующими:

- изменения в законодательстве по фармаконадзору;
- крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

- изменение ключевых управленческих функций;
- риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (например, ввиду значительной текучести персонала, недостатков в процессах обучения, реорганизации, увеличения объемов работ);
- 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 или измененных требований законодательства);
- первое лекарственное средство на рынке (для держателей регистрационных удостоверений);
- лекарственное(-ые) средство(-а) на рынке с введенными мерами минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных средств (например, назначение дополнительного мониторинга);
- степень критичности процесса, например:
  - для Уполномоченного органа: насколько критична область/процесс по отношению к надлежащему функционированию национальной системы фармаконадзора и общей цели системы здравоохранения;
  - для держателей регистрационных удостоверений: насколько критична область/процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита какого-либо филиала или третьего лица, держатель регистрационного удостоверения должен учитывать характер и критичность мероприятий по фармаконадзору, которые проводятся в настоящее время филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного удостоверения, помимо учета других факторов, включенных в этот список;
- результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области/процесса, результаты предыдущего аудита);
- выявленные процедурные недостатки/несоответствия, касающиеся конкретных областей деятельности/процессов;
- другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности/процессе, например, если происходит изменение вспомогательной функции (такой как информационно-технологическая

поддержка), это может негативно сказаться на деятельности по фармаконадзору.

#### 6.1.2.2. Планирование аудита на тактическом уровне

6.1.2.2.1. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на один год. Подготовка программы аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией аудита. Программа аудита должна быть одобрена высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

6.1.2.2.2. Основанная на риске программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и должна быть ориентирована на оценку следующих аспектов:

- система качества системы фармаконадзора;
- критические процессы в системе фармаконадзора;
- ключевые системы контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;
- области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер минимизации риска;

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

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

#### 6.1.2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне

##### 6.1.2.3.1. Планирование и сбор данных на местах

Организация должна внедрить письменные процедуры с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, должны быть установлены в соответствующих

процедурах, связанных с проведением аудита. Организация должна обеспечить проведение аудитов в соответствии с письменными процедурами, в соответствии с данным разделом надлежащей практики фармаконадзора.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках (см. 6.1.2.2). 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.

#### 6.1.2.3.2. Отчетность

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

- критическим является принципиальный недостаток/несоответствие одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который отрицательно влияет на всю систему фармаконадзора и/или права, безопасность и благополучие пациентов, и/или представляет потенциальную угрозу здоровью населения и/или представляет собой серьезное нарушение действующих требований законодательства;
- существенным является значительный недостаток/несоответствие одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и/или потенциально может



сказаться на правах, безопасности и благополучии пациентов, и/или может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и/или представляет собой нарушение действующих требований законодательства, которые, однако, не считаются серьезными.

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

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

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

6.1.2.4.1. Действия, указанные в настоящем разделе, такие как незамедлительные действия, оперативные действия, действия в разумные сроки, а также вопросы, по которым необходимо срочное принятие решения либо срочное информирование, предназначены для выполнения в сроки, которые являются надлежащими, уместными и соответствующими относительно 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.

6.1.2.4.2. Руководство организации несет ответственность за обеспечение организации механизмом, позволяющим надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора. Комплекс мероприятий должен включать анализ изначальной причины выявленного недостатка, анализ влияния выявленных результатов аудита, а также подготовку плана корректирующих и предупредительных мероприятий.

6.1.2.4.3. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны позаботиться о том, чтобы предпринять все необходимые эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий должно систематически контролироваться. Информация о ходе реализации корректировочных и предупредительных действий должна

периодически доводиться до сведения высшего руководства сообразно запланированным действиям. Подтверждение завершения комплекса корректировочных и предупредительных действий должно надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

### 6.1.3. Система качества и документирования

#### 6.1.3.1. Компетентность аудиторов и управления качеством аудиторской деятельности

##### 6.1.3.1.1. Независимость и объективность аудита и работы аудиторов

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

Аудиторы должны быть свободны от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна направляться высшему руководству, которое несет полную ответственность за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору(-ам) выполнять свои обязанности и представить 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.

##### 6.1.3.1.2. Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудиторов

Аудиторы должны обладать и поддерживать требуемую квалификацию с точки зрения знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также участия в них. Аудиторы должны обладать навыками, умениями и знаниями по разделам:

- принципов, процедур и методов аудита;
- существующих законодательства, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

- мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;
- систем управления;
- организационных систем.

#### 6.1.3.1.3. Оценка качества аудиторской деятельности

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

#### 6.1.3.2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг

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

- требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;
- объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;
- организация должна получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;
- внешний поставщик аудиторских услуг должен также соблюдать соответствующие разделы настоящего технического кодекса.

#### 6.1.3.3. Хранение отчетов об аудитах

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, должны храниться в соответствии с требованиями, приведенными в Разделе 3.

### 6.2. Требования к проведению аудита

#### 6.2.1. Держатели регистрационных удостоверений

##### 6.2.1.1. Требования к проведению аудита

Держатели регистрационных удостоверений обязаны регулярно проводить основанные на риске аудиторские проверки своей системы фармаконадзора,

включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

#### 6.2.1.1.1. Уполномоченное лицо по фармаконадзору на территории Азербайджанской Республики

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

#### 6.2.1.2. Уполномоченный орган

##### 6.2.1.2.1. Требования к проведению аудита

Уполномоченный орган должен регулярно проводить независимые проверки задач национальной системы фармаконадзора, 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.

##### 6.2.1.2.2. Принятая методология

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования, реализации и отчетности, аудиты должны основываться на принятой терминологии и методологии.

#### 6.2.2. Требования к аудиторской отчетности

##### 6.2.2.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения

6.2.2.1.1. Держатель регистрационного удостоверения должен включить пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в МФСФ. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указать корректирующие и предупреждающие мероприятия. После выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий в полном объеме запись в

МФСФ может быть удалена. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из МФСФ требуются объективные подтверждающие данные.

6.2.2.1.2. Держатель регистрационного удостоверения должны обеспечить включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к МФСФ, а также выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных законодательством и внутренними правилами отчетности. Даты и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

#### 6.2.2.2. Отчетность Уполномоченного органа

Уполномоченный орган должны гарантировать, что он обеспечивает соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с законодательством и внутренними правилами отчетности.

#### 6.2.3. Конфиденциальность

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, следует обращаться с должным уровнем конфиденциальности и осмотрительности.

### **7. Система управления рисками**

#### **7.1. Введение**

Процесс управления рисками состоит из трех взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

1. Характеристика профиля безопасности лекарственного средства, включая известные и неизвестные аспекты.
2. Планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых рисков, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного средства.
3. Планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценки эффективности данной деятельности.

#### **7.2. Структуры и процессы**

##### 7.2.1. Принципы управления рисками

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного средства при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного средства (или совокупности лекарственных средств) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это может быть достигнуто либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков. Процесс управления рисками носит циклический характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и

пользы, оценке соотношения польза-риск с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов характеристики/минимизации рисков, внедрению мероприятий по минимизации/ характеристике рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер.

7.2.2. Ответственность за управление рисками в рамках организации (Уполномоченный орган и держатель регистрационного удостоверения)

Основными организациями, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лекарственных средств, являются держатели регистрационных удостоверений и Уполномоченный орган, ответственные за регулирование процесса обращения лекарственных средств.

7.2.2.1. Держатели регистрационных удостоверений

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

- обеспечение постоянного контроля рисков, связанных с применением лекарственного(-ых) средства(-в), согласно требований соответствующего законодательства и представление получаемых результатов в Уполномоченный орган;
- принятие всех необходимых мер для минимизации рисков, связанных с применением лекарственного(-ых) средства(-в), а также для достижения максимально возможной пользы, включая обеспечение достоверности всей информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственных средств, а также ее активное обновление и представление новой информации по мере ее получения.

7.2.2.2. Уполномоченный орган

Обязанностями Уполномоченного органа в отношении процесса управления рисками являются:

- постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственных средств, включая оценку сообщений о выявленных нежелательных реакциях, представленных держателями регистрационных удостоверений, медицинскими и фармацевтическими работниками, пациентами и полученных из других источников информации, в случаях, когда это необходимо;
- принятие соответствующих регуляторных мер по минимизации рисков, связанных с лекарственными средствами, и обеспечение получения

максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в отношении лекарственных средств;

- обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на национальном уровне;
- эффективный обмен данными с заинтересованными сторонами при наличии новой доступной информации. Сюда входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармацевтическим работникам, группам пациентов, научным сообществам и т.д.;
- обеспечение принятия соответствующих мер минимизации рисков, при их определении, всеми держателями регистрационных удостоверений, как оригинальных, так и генерических лекарственных средств;

### 7.2.3. Цели плана управления рисками (далее ПУР)

7.2.3.1. ПУР содержит информацию, которая должна выполнять следующие требования:

- определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного(-ых) средства(-в);
- указывать, каким образом можно способствовать дальнейшей характеристике профиля безопасности лекарственного(-ых) средства(-в);
- подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением лекарственного средства, включая оценку эффективности данных мероприятий;
- подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации лекарственного средства.

7.2.3.2. Для выполнения указанных требований ПУР также должен:

- описывать известную и неизвестную информацию о профиле безопасности лекарственного(-ых) средства(-в);
- указать, какова степень уверенности в том, что эффективность лекарственного средства, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических испытаний, будет достигаться в повседневной медицинской практике и документально подтвердить возможную необходимость исследований эффективности на пострегистрационном периоде;

- планировать способ оценки эффективности мер по минимизации рисков.

7.2.3.3. ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла продукции. Для лекарственных средств, требующих составления периодических отчетов по безопасности (ПОБ), некоторые (части) модули могут использоваться для обеих целей.

7.2.4. Структура плана управления рисками ПУР включает семь информационных частей:

Часть I Обзорная информация по лекарственному средству

Часть II Спецификация по безопасности

Модуль CI: Эпидемиология показания(-ий) по целевой(-ых) популяции(-ям)

Модуль CII: Требования безопасности на доклинической стадии

Модуль CIII: Воздействие лекарственного средства в ходе клинических исследований/ испытаний

Модуль CIV: Популяции, не изученные в ходе клинических исследований/ испытаний

Модуль CV: Пострегистрационный опыт применения

Модуль CVI: Дополнительные требования к спецификации по безопасности

Модуль CVII: Идентифицированные и потенциальные риски

Модуль CVIII: Обобщенная информация по проблемам по безопасности

Часть III План по фармаконадзору

Часть IV План пострегистрационных исследований эффективности

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

Часть VI Резюме плана управления рисками

Часть VII Приложения

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

7.2.5. Подробное описание каждой части плана управления рисками

7.2.5.1. Часть I ПУР «Обзорная информация по лекарственному средству»

Данная часть должна представлять административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по лекарственному средству, на которое составляется ПУР.

Раздел должен включать:

7.2.5.1.1. Информация об активном веществе:



- активное(ые) вещество(а);
- фармакотерапевтическая(ие) группа(ы) (код АТХ/АТС);
- название держателя регистрационного удостоверения;
- дата и страна первой регистрации в мире (если применимо);
- дата и страна, в которой было начато медицинское применение (если применимо);
- количество лекарственных средств, которые включены в ПУР.

#### 7.2.5.1.2. Административная информация о ПУР:

- дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР;
- дата представления и номер версии;
- перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз (обновлялась и) представлялась часть/модуль.

#### 7.2.5.1.3. Информация для каждого лекарственного средства, включенного в ПУР:

- торговое(ые) наименование(ия) в Азербайджанской Республике;
- краткое описание лекарственного средства, включающее:
  - химический класс;
  - краткое описание механизма действия;
  - важная информация о его составе (например, происхождение активного вещества биологических лекарственных средств, соответствующих адъювантов для вакцин);
- показания:
  - одобренные (если применимо);
  - предлагаемые (если применимо);
- режим дозирования:
  - одобренный (если применимо);
  - предлагаемый (если применимо);
- лекарственные формы и дозировка:
  - одобренная (если применимо);
  - предлагаемая (если применимо);
- общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).
- информация о том, подлежит ли лекарственное средство дополнительному мониторингу.

#### 7.2.5.2. Часть II ПУР «Спецификация по безопасности»

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

Спецификация безопасности в ПУР включает восемь разделов:

Модуль CI Эпидемиология показания(-ий) по целевой(-ым) популяции(-ям)

Модуль CII Требования безопасности на доклинической стадии

Модуль CIII Воздействие лекарственного средства в ходе клинических исследований

Модуль CIV Популяции, не изученные в ходе клинических исследований

Модуль CV Пострегистрационный опыт применения

Модуль CVI Дополнительные требования к спецификации по безопасности

Модуль CVII Идентифицированные и потенциальные риски

Модуль CVIII Обобщенная информация по проблемам по безопасности

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

##### 7.2.5.2.1. Модуль CI ПУР «Эпидемиология показаний по целевой (-ым) популяции (-ям)»

Эпидемиология показания(-й) является предметом описания и оценки в данном разделе. Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и, по возможности, должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и/или этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию. Следует также предоставить информацию о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном влиянии лекарственного средства на сопутствующую патологию. Включается информация о

предполагаемом назначении лекарственного средства, например, предназначено ли оно для профилактики заболеваний, для предотвращения некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Должен также быть представлен краткий обзор места лекарственного средства в терапевтическом арсенале лекарственных средств.

#### 7.2.5.2.2. Модуль СII ПУР «Требования безопасности на доклинической стадии»

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

- исследование токсичности (ключевые данные по токсичности, полученные в ходе исследования, например, хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);
- данные по общим фармакологическим свойствам (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT интервала, нервную систему и т.д.);
- данные по реакциям взаимодействия лекарственного средства;
- иные данные по токсичности.

В разделе должна содержаться информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного средства, особенностям целевой популяции и опыта применения подобных соединений или подходов к терапии при применении лекарственных средств той же группы. Помимо этого, должны обсуждаться аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности лекарственного средства (например, важная информация об активном веществе или его примесях, например, генотоксических примесях). Если лекарственное средство предназначено для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть упомянуты данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования лекарственного средства у данной группы пациентов. Остальные особые группы населения необходимо рассматривать в зависимости от утвержденных показаний и целевой популяции, а также от необходимости наличия конкретных доклинических данных.

#### 7.2.5.2.3. Модуль СIII ПУР «Воздействие лекарственного средства в ходе клинических исследований/испытаний»

В разделе должны быть представлены данные о пациентах, которые были включены в клинические исследования/испытания (на каких группах пациентов изучалось лекарственное средство). Данные должны быть представлены в формате, удобном для анализа, например в форме таблиц/графиков. Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка (пациенто/лет, пациенто/месяцев), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного средства. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования/испытания, также должны быть стратифицированы в зависимости от типа исследования/испытания (популяция, включенная в ослепленное рандомизированное исследование и популяции, включенные во все клинические исследования). Стратификация популяционных подгрупп в случаях, как правило, включает в себя:

- возраст и пол;
- показания;
- дозировка;
- расовое происхождение.

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

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

При представлении данных о возрасте должны быть выбраны категории, которые имеют отношение к целевой популяции. Данные по педиатрическим и пожилым пациентам должны быть разделены в соответствии с принятыми возрастными категориями (например, по категориям 65-74, 75-84 и старше 85 лет для пожилых пациентов). Для лекарственных средств, обладающих тератогенным действием, стратификация должна строиться исходя из возрастных категорий женской части популяции сообразно детородному потенциалу. Итоговые результаты должны представляться в конце каждой таблицы/диаграммы по мере необходимости.

За исключением случаев, когда это является обоснованным, данные по клиническим исследованиям должны представляться в обобщенной форме с суммированием показателей по графам и разделам в случаях, когда это уместно. 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 возраст/пол/раса один раз. В случае, если между таблицами возникает несоответствие по числу пациентов, должны быть даны соответствующие разъяснения.

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

#### 7.2.5.2.4. Модуль CIV ПУР «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований/испытаний»

В модуле CIV ПУР должна быть представлена информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования/испытания. Ограничения клинических исследований/испытаний 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 испытаний (например, больничная или общая практика). Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций должны основываться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствию для каких-либо подгрупп. Также должна излагаться информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций по причине:

- количества включенных в исследования пациентов;
- кумулятивного воздействия (например, специфическая органотоксичность);
- длительности применения (например, оценка канцерогенности).

Если отсутствующая информация может представлять серьезный риск для целевых популяций, это также следует включить в качестве проблемы по безопасности в раздел CVIII ПУР.

Рассматриваемые группы пациентов должны включать (но могут не ограничиваться):

***а) Педиатрическую популяцию***

Дети (от рождения и до 18 лет с учетом различных возрастных категорий или, если это необходимо, с учетом других групп, значимых с точки зрения развития, т.е. с учетом конкретных периодов развития).

***б) Пожилых пациентов***

Должны оцениваться последствия применения лекарственных средств у пациентов в возрасте старше

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

***в) Беременных или кормящих женщин***

Если в целевую популяцию входят женщины детородного возраста, должны рассматриваться последствия применения лекарственного средства в период беременности и/или кормления грудью. Если лекарственное средство не предназначено специально для применения во время беременности, необходимо оценить результаты любых беременностей, которые были зафиксированы в ходе клинического изучения лекарственного средства. Если условием включения в клиническое исследование было применение контрацептивных средств, рассмотрение хода беременности также должно включать анализ причин, по которым принятые меры контрацепции не имели успеха (если применимо), а также последствий для использования в менее контролируемых условиях повседневной медицинской практики.

***г) Пациентов с нарушениями функции печени***

**д) Пациентов с нарушениями функции почек**

**е) Пациентов с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистой патологией, иммунодефицитными состояниями)**

**ж) Пациентов, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических испытаний**

Должен рассматриваться любой опыт применения у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, в частности, если заявляемое показание ограничено в отношении пациентов с конкретной степенью тяжести заболевания.

**з) Подгрупп пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полиморфизма**

Должна быть рассмотрена степень фармакогенетического влияния, применение у пациентов с неизвестными или различными генотипами, последствия использования генетических биомаркеров в целевой группе пациентов. Следует сделать оценку возможного влияния на целевую популяцию, а также определение насколько применение лекарственного средства у пациентов с неизвестным или отличным генотипом может представлять собой проблему по безопасности.

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

**и) Пациенты различного расового и/или этнического происхождения**

Должен рассматриваться опыт применения на пациентах различного расового и/или этнического происхождения, а также влияние данного различия на эффективность, безопасность и фармакокинетику в целевых популяциях. В случае наличия вероятности влияния различий расовой или этнической принадлежности на эффективность лекарственного средства, делается оценка возможной необходимости проведения пострегистрационных исследований эффективности.

7.2.5.2.5. Модуль CV ПУР «Пострегистрационный опыт применения»

Целью данного модуля ПУР является представление информации о количестве пациентов, которым на пострегистрационном этапе применения назначалось

лекарственное средство; особенностях применения в пострегистрационной медицинской практике, включая назначение особым группам пациентов, указанным в модуле CIV ПУР, о количестве пациентов, включенных в наблюдательные исследования/испытания, в ходе которых были собраны данные о безопасности и приняты регуляторные меры для приведения информации о безопасности лекарственных средств в соответствие с имеющимися данными.

- Модуль CV ПУР, подраздел «Регуляторные действия и действия держателя регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью лекарственного средства»

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

- Модуль CV ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ходе клинических исследований»

По результатам реализации лекарственного средства на различных рынках держатель регистрационного удостоверения представляет совокупные данные по количеству пациентов, подвергшихся воздействию на пострегистрационном этапе. По возможности эти данные должны быть стратифицированы по соответствующим категориям, которые могут включать возраст, пол, показания, дозу и географический регион. В зависимости от лекарственного средства могут быть необходимы дополнительные переменные, например, количество курсов вакцинации, путь введения или продолжительность лечения. Необходимо сделать количественную и дифференцированную оценку воздействия с использованием обоснованной методики расчета исходя из особенностей применения и целевых популяций. Выполнение расчета исходя из количества реализованного лекарственного средства в весовом/количественном измерении и соотнесения со средней рекомендуемой дозой возможно только в случае, если лекарственное средство во всех случаях назначается в одной дозе и имеет одинаковый фиксированный курс применения/назначения, что не является применимым для большинства лекарственных средств.



Для лекарственных средств с различными путями введения расчет воздействия должен быть сделан отдельно, если это представляется возможным. Уполномоченный орган может запросить дополнительную стратификацию данных по воздействию, например, данные по воздействию в различных возрастных группах или в рамках различных утвержденных показаний. Однако, если лекарственное средство применяется по различным показаниям, в разных режимах дозирования, либо присутствуют иные факторы, удовлетворяющие критериям стратификации, держатель регистрационного удостоверения изначально должен представлять данные с соответствующей стратификацией, в случаях, когда это представляется возможным.

- Модуль CV ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований/испытаний»

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

- Модуль CV ПУР, подраздел «Утвержденные показания к применению и фактическое применение»

Для обновления спецификации по безопасности должны быть сделаны конкретные ссылки на то, каким образом фактическое применение в медицинской практике отличалось от применения, прогнозируемого в модуле CVII ПУР, и от

одобренных показания(ий) и противопоказания(ий) к применению (использование вне утвержденных показаний к применению). В раздел включается информация, полученная из исследований использования лекарственного средства (или в результате других обсервационных исследований, в которые было включено исследование показаний к применению лекарственного средства), включая исследования использования лекарственного средства, которые проводились по запросу уполномоченных органов для целей, отличных от управления рисками.

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

В случае, если у Уполномоченного органа возникают опасения в отношении имеющегося применения лекарственного средства не по утвержденным показаниям, держатель регистрационного удостоверения должен попытаться количественно оценить данное применение с указанием использованного метода оценки получения данных.

- Модуль CV ПУР, подраздел «Применение в ходе эпидемиологических исследований»

Подраздел включает перечень эпидемиологических исследований, которые включали/ включают сбор и оценку данных по безопасности. Должна быть представлена информация о названии исследования, типе исследования (например, когортное исследование, исследование случай-контроль), изучаемой популяции (включая страну и другие соответствующие популяционные характеристики), продолжительности исследования, количестве пациентов в каждой категории, заболевании при необходимости и статусе исследования (завершено или продолжается). Если исследование было опубликовано, в данный раздел ПУР должна быть включена ссылка, а в приложение 7 ПУР (Часть VII. Приложения) представлена соответствующая публикация.

7.2.5.2.6. Модуль CVI ПУР, раздел «Дополнительные требования к спецификации по безопасности»

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск передозировки»

Особое внимание следует уделить лекарственным средствам, в отношении которых существует потенциальный риск передозировки, как преднамеренной, так и случайной. Примеры включают лекарственные средства с узким

терапевтическим интервалом или лекарственные средства, которые могут вызвать выраженные дозозависимые токсические реакции и/или в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки у целевой популяции (например, при депрессии). В случае определения риска передозировки как проблемы по безопасности, по данному аспекту безопасности предлагаются дополнительные меры в состав соответствующих мер минимизации рисков, изложенных в части V ПУР.

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск передачи инфекционных агентов»

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

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск злоупотребления и использования в незаконных целях»

В подразделе следует сделать оценку потенциального риска злоупотребления и использования в незаконных целях. При необходимости в плане управления рисками необходимо рассмотреть меры по ограничению подобных действий, например, использование красителей и/или ароматизаторов в лекарственной форме, ограниченный размер упаковки и контролируемое распространение.

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Потенциальный риск возникновения ошибок при назначении/приеме лекарственных средств»

Держатели регистрационных удостоверений должны регулярно рассматривать возможность возникновения ошибок при приеме лекарственных средств. В частности, до поступления лекарственного средства на рынок они должны оценить общие источники ошибок при назначении/приеме лекарственного средства. В ходе разработки и на этапе проектирования выхода лекарственного средства на рынок заявитель должен принять во внимание возможные причины возникновения ошибок при приеме лекарственных средств. Должны учитываться: наименование, характеристики формы выпуска (например, размер, форма и цвет лекарственной формы и упаковки), инструкция по медицинскому применению (например, в отношении разведения, парентерального пути введения, расчета дозы) и маркировка. Необходимо следовать требованиям по обеспечению читаемости этикетки и информации для пациента. Если использование

лекарственного средства имеет потенциальный риск нанесения серьезного вреда из-за неправильного пути введения, следует также рассмотреть вопрос о том, как избежать подобного неправильного пути введения. Это опасение в особенности обоснованно, когда частью рутинной медицинской практики является введение лекарственного средства одновременно с другими лекарственными средствами, назначаемыми путем какого-либо опасного введения. В данном случае риск возникновения ошибок при назначении лекарственного средства должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

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

Если лекарственное средство планируется использовать у слабовидящей группы населения, особое внимание необходимо уделить возможности совершения ошибки при приеме лекарственного средства, которая при установлении риска должны рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

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

Ошибки при приеме лекарственного средства, выявленные в ходе разработки продукта, включая клинические исследования/испытания, должны быть рассмотрены, а также должна быть представлена информация о самих ошибках, их потенциальных причинах и способах их устранения. В случае необходимости следует указать, каким образом вышеупомянутое было принято во внимание на окончательных стадиях разработки лекарственного средства.

В случае, если в ходе пострегистрационного периода были выявлены нежелательные реакции, явившиеся результатом медицинских ошибок, данная тема должна быть рассмотрена в обновлении ПУР и предложены пути минимизации ошибок.

В случае изменения состава и дозировки лекарственного средства, риск возникновения ошибок при приеме лекарственного средства должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности, а меры, которые будут

предприняты держателем регистрационного удостоверения для предотвращения перепутывания между старым и новым лекарственным средством приводятся в рамках плана минимизации рисков. Оценивается целесообразность мероприятий по минимизации рисков в отношении изменений формы представления, размера упаковки, пути введения или прочих характеристик выпускаемого лекарственного средства.

Если лекарственное средство должно применяться вместе с медицинским устройством (встроенным или нет), необходимо рассмотреть все факторы опасности, которые могут представлять риск для пациента (неисправности медицинского устройства).

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Особые аспекты применения в педиатрии»

В данном подразделе рассматриваются аспекты использования лекарственных средств в педиатрии, не указанные в модуле CIV ПУР.

а) Проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований

В подразделе указываются любые рекомендации по длительному последующему мониторингу безопасности и эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае, если данный аспект более не является предметом опасений по безопасности, должно быть дано соответствующее объяснение и обоснование.

Предложения о проведении определенных долгосрочных педиатрических исследований/испытаний необходимо рассмотреть на момент подачи заявления на введение педиатрических показаний и, если существуют сомнения в отношении их необходимости, требуется представить соответствующие обоснования.

б) Потенциал для педиатрического использования вне утвержденных показаний к применению. Следует оценить риск применения лекарственного средства вне утвержденных показаний к применению у педиатрической популяции либо какой-либо ее части в случае если нозология, являющаяся одобренным показанием применения лекарственного средства, также встречается и в педиатрической популяции, но применение у последней не является одобренным. Все возможные фактические направления применения лекарственного средства следует отразить в разделе «Опыт пострегистрационного применения» (см. 7.2.5.2.5, модуль CV ПУР) и в подразделе «Результаты пострегистрационного применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований» (см. 7.2.5.2.5, модуль CV ПУР) ПУР.

- Модуль CVI ПУР, подраздел «Прогнозируемое пострегистрационное использование»

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

а) Потенциал для использования вне одобренных показаний к применению

Необходимо сделать оценку потенциала для применения лекарственного средства вне утвержденных показаний к применению.

7.2.5.2.7. Модуль CVII ПУР «Идентифицированные и потенциальные риски»

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

1) Модуль CVII ПУР, подраздел «Новые идентифицированные риски»

Проблемы по безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР, должны быть перечислены в данном разделе и подробно оцениваться в соответствующем разделе ниже. В разделе указывается причинный фактор проблемы по безопасности; информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифицированным или важным потенциальным риском; дается обоснование по возможным необходимым мерам минимизации рисков или новым специальным исследованиям/испытаниям по данному аспекту риска.

2) Модуль CVII ПУР, подраздел «Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках»

В разделе представляется подробная информация о наиболее важных идентифицированных и важных потенциальных рисках. Данный раздел должен быть кратким и не должен представлять собой выборку данных из таблиц и списков нежелательных реакций, возникших в результате клинических испытаний, или предлагаемое или фактическое содержание раздела «Нежелательные реакции» инструкции по медицинскому применению.

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

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

Представление данных о рисках:

При наличии соответствующей информации подробные данные о рисках должны включать в себя следующее:

а) частота;

- воздействие на здоровье населения (тяжесть и серьезность/обратимость/исход);
- воздействие на отдельного пациента (влияние на качество жизни);
- факторы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергичные факторы);
- предотвратимость (т.е. предсказуемость, возможность предотвратить развитие или возможность выявления на начальном этапе);
- возможный механизм развития;
- источник данных и уровень доказательности.

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

Знаменатель должен быть выражен с использованием соответствующих единиц измерения: например, количество пациентов, пациенто-дней или эквивалентных единиц (курсы лечения, рецепты и т.д.). Должно быть указано какой используется показатель частоты (в каких единицах измерения выражен знаменатель). Также следует указать доверительные интервалы. При использовании единицы измерения

«количество пациентов в установленный промежуток времени» необходимо основываться на предположении о том, что функция опасности должна быть практически постоянной в течение последующего времени. В противном случае ее следует разбить на соответствующие категории, в рамках которых выполняется предположение о постоянстве. Это может быть особенно важно, если длительность лечения представляет собой фактор риска. В случае необходимости следует определить период наибольшего риска. Частота идентифицированного риска должна быть представлена для популяции в целом и для соответствующих популяционных подгрупп.

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

В отношении потенциальных рисков необходимо предоставить данные о базисной частоте/распространенности в целевой популяции.

Для большинства ПУР, включающих единичные лекарственные средства, риски, касающиеся непосредственно показаний к применению или состава, как правило,



рассматриваются как отдельные проблемы по безопасности, например, случайное внутривенное введение может представлять собой проблему по безопасности для отдельного лекарственного средства как применительно к форме для перорального, так и подкожного введения.

Что касается ПУР, распространяющихся на несколько лекарственных средств, которые могут иметь значительные различия в отношении идентифицированных и потенциальных рисков, может оказаться целесообразным классифицировать риски, чтобы показать, какой риск имеет отношение к какому лекарственному средству. Рекомендуется рассмотреть следующие заголовки:

- Риски, связанные с действующим веществом

В эту категорию могут входить важные идентифицированные или потенциальные риски, общие для всех составов лекарственных средств, способов введения и целевых групп населения. Вероятнее всего, в данную категорию попадет большинство рисков, характерных для большинства лекарственных средств.

- Риски, связанные с определенным составом или способом введения

Примеры могут включать в себя ПУР с двумя лекарственными средствами, например форма для внутримышечного введения пролонгированного действия и форма для перорального введения. Дополнительные проблемы, касающиеся случайного внутривенного введения, очевидно, не будут касаться лекарственных средств для перорального введения.

- Риски, связанные с целевой популяцией

Педиатрическая популяция представляет собой наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой могут проявляться дополнительные риски, касающиеся физического, психического и полового развития, что не будет применимо к лекарственному средству, предназначенному исключительно для взрослых пациентов.

- Риски, связанные с переходом на отпуск лекарственного средства без рецепта

3) Модуль CVII ПУР, подраздел «Идентифицированные и потенциальные взаимодействия, включающие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания»

Идентифицированные и потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия необходимо рассмотреть в отношении как схем лечения по одобренным показаниям к применению, так и в отношении наиболее часто используемых в целевой популяции лекарственных средств. Для

каждого из них следует обобщить имеющиеся данные и доказательную базу, подтверждающую взаимодействие и возможный механизм. Дается оценка потенциальным рискам для здоровья, возникающим по различным показаниям и в различных группах населения. Взаимодействия, являющиеся клинически важными, необходимо включить в раздел ПУР об идентифицированных и потенциальных рисках.

#### 4) Модуль CVII ПУР, подраздел «Фармакологические классовые эффекты»

В разделе дается характеристика и оценка важных рисков, свойственных фармакологическому классу. Оценивается соотношение частоты развития нежелательных реакций при применении лекарственного средства с частотой, характерной для других лекарственных средств данной фармакологической группы.

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

#### 7.2.5.2.8 Модуль CVIII ПУР «Обобщенная информация по проблемам безопасности»

В разделе указывается обобщенная информация по определяемым проблемам по безопасности. Проблемами по безопасности могут являться:

- важный идентифицированный риск;
- важный потенциальный риск; или
- важная отсутствующая информация.

В случае, если ПУР включает несколько лекарственных средств, целесообразным в данном разделе является разделение обобщающей информации по проблемам по безопасности на подгруппы (аналогично представлению данных в модуле CVII ПУР), при этом может использоваться следующий подход по разделению:

- проблемы по безопасности, связанные с действующим веществом;
- проблемы по безопасности, связанные с определенным составом или способом введения;
- проблемы по безопасности, связанные с целевой популяцией;
- проблемы по безопасности, связанные с переходом на отпуск лекарственного средства без рецепта.

#### 7.2.5.3. Часть III ПУР «План по фармаконадзору»

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

- выявления новых проблем по безопасности;
- дальнейшей характеристики известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;
- исследования действительного наличия потенциальных проблем по безопасности;
- определения методов получения важной отсутствующей информации.

План фармаконадзора должен быть основан на проблемах по безопасности, обобщенных в модуле CVII ПУР «Дополнительные требования к спецификации по безопасности».

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

#### 7.2.5.3.1. Часть III ПУР, раздел «Рутинные мероприятия по фармаконадзору»

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору в Азербайджанской Республики. МФСФ содержит подробную информацию о системах и процессах, реализуемых держателем регистрационного удостоверения для достижения указанной цели, данная информация не дублируется в ПУР.

Уполномоченным органом может быть сделана рекомендация держателю регистрационного удостоверения в отношении изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных

реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования. В этом случае в данном разделе держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фармаконадзору, внесенных согласно рекомендациям Уполномоченного органа.

а) Специальные опросники по последующему наблюдению за нежелательными реакциями

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, в приложении 6 ПУР должны быть представлены копии данных опросников. Использование специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми нежелательными реакциями причисляется к мерам рутинного фармаконадзора.

7.2.5.3.2. Часть III ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по фармаконадзору»

Держатели регистрационных удостоверений должны оценить ситуации, в которых требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору по причине невозможности достижения цели, по надлежащей оценке/ изучению риска при помощи рутинных методов фармаконадзора.

Цель(-и) дополнительных мероприятий по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены. Исследования в рамках плана фармаконадзора должны быть связаны с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены ли исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения должен включить сюда все исследования/испытания, направленные на изучение/оценку проблем по безопасности, а также исследования/испытания, которые могут предоставить полезную информацию о безопасности, хотя при этом оцениваемые в рамках ПУР проблемы по безопасности могут не входить в число приоритетов исследования. Это включает в себя пострегистрационные исследования безопасности, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования/испытания или дополнительные доклинические исследования. При проведении данных

исследований/испытаний следует руководствоваться соответствующими руководствами и законодательством.

Протоколы исследований/испытаний в рамках плана по фармаконадзору должны быть представлены в приложении к ПУР.

Резюме отчетов по результатам исследований/испытаний, выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, должны быть включены в приложение к ПУР. Влияние новых данных на соотношение польза/риск лекарственного средства должно быть тщательно оценено и спецификация по безопасности, план по фармаконадзору и план по минимизации рисков должны быть доработаны соответствующим образом с учетом полученных данных по безопасности.

- Особые ситуации по пострегистрационным исследованиям по безопасности. Исследования, изучающие эффективность мер по минимизации рисков, следует включить в план фармаконадзора вместе с особыми факторами опасности, а также подробно описать в плане минимизации рисков.

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

- Совместные исследования. Если проблема по безопасности распространяется более чем на одно лекарственное средство (либо на одно действующее вещество приходится несколько держателей регистрационного удостоверения), Уполномоченный орган должен порекомендовать держателям регистрационного удостоверения провести совместное пострегистрационное исследование безопасности. Проведение совместных исследований также может быть необходимым в случаях, когда количество пациентов ограничено (редкие заболевания) или неблагоприятные реакции наблюдаются редко. Уполномоченный орган должен способствовать соглашению заинтересованных держателей регистрационных удостоверений

разработать единый протокол для пострегистрационных исследований безопасности и совместно проводить исследование. Если в течение разумного периода времени, определенного Уполномоченным органом, заинтересованные держатели регистрационных удостоверений так и не смогли прийти к соглашению о создании единого протокола, Уполномоченный орган может назначить проведение пострегистрационного исследования безопасности и определить либо общий основной протокол, либо ключевые элементы протокола, которые держатели регистрационного удостоверения должны будут соблюдать в требуемые сроки.

- Регистр

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

7.2.5.3.3. Часть III ПУР, раздел «Планы действий по дополнительным требованиям по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности»

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

- проблема по безопасности;
- цель предлагаемого(ых) действия(ий);
- предлагаемое(ые) действие(ия);
- основные этапы оценки и отчетности.

Одной из составляющих мер, предлагаемых в отношении каждой проблемы по безопасности, всегда будет являться «рутинный фармаконадзор». Помимо перечисления дополнительных мероприятий в пункте «Предлагаемое(-ые) действие(-ия)», в приложении 5 ПУР необходимо представить протоколы (проект или другой документ) для проведения любых исследований.

7.2.5.3.4. Часть III ПУР, раздел «Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору»

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

#### 7.2.5.4. Часть IV ПУР «Планирование пострегистрационных исследований эффективности»

Требования к пострегистрационным исследованиям по безопасности относятся исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, занимающимся изучением дополнительных, не одобренных показаний. Исследования по безопасности, являющиеся особыми обязательствами и/или условием для получения удостоверения о государственной регистрации, необходимо также включить в данную часть ПУР.

##### 7.2.5.4.1. Часть IV ПУР, раздел «Представление данных об эффективности»

В качестве объяснения для предложенных исследований эффективности и для обеспечения наличия обосновывающих данных по включению в ПУР, в разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного средства, а также указание на каких клинических исследованиях/испытаниях и конечных точках основана данная оценка. Должна быть сделана оценка твердости конечных точек, на которых основана оценка эффективности.

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

- применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;
- факторы, которые могут повлиять на эффективность лекарственного средства в повседневной медицинской практике;
- вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

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

#### 7.2.5.5. Часть V ПУР «Меры по минимизации рисков»

В соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить, какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по

минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Предлагаемые меры минимизации рисков по каждой из проблем по безопасности могут включать более одного мероприятия по минимизации рисков.

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

#### 7.2.5.5.1. Часть V ПУР, раздел «Рутинные меры минимизация рисков»

Рутинные меры минимизации рисков включают в себя мероприятия/действия, которые проводятся в отношении каждого лекарственного средства. Рутинные меры распространяются на:

- инструкцию по медицинскому применению;
- маркировку;
- листок-вкладыш/информацию для пациента;
- размер(-ы) упаковки;
- регуляторный статус лекарственного средства.

Инструкция по медицинскому применению представляет собой важный инструмент минимизации риска, поскольку представляет собой контролируемый и стандартизуемый формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственном средстве.

##### а) Размер упаковки

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

##### б) Регуляторный статус

Контроль условий, при которых лекарственное средство делается доступным, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением. Это может быть достигнуто путем регулирования условий, при



которых лекарственное средство может быть назначено, или условий, при которых пациент может получить лекарственное средство.

При выдаче регистрационного удостоверения необходимо включить подробную информацию о любых условиях, ограничениях поставок или использование лекарственного средства, включая условия, при которых лекарственное средство может стать доступно для пациентов. Обычно это именуется «регуляторным статусом» лекарственного средства. Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит ли лекарственное средство продаже по рецепту или без рецепта врача. Он также может ограничивать места распространения (например, ограничение применением в стационарном учреждении). В отношении лекарственных средств, приобрести которые можно только по рецепту, необходимо ввести дополнительные условия, а именно классифицировать их на лекарственные средства, которые можно приобрести только по специальному рецепту.

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

7.2.5.5.2. Часть V ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по минимизации рисков»

Дополнительными мероприятиями по минимизации рисков являются мероприятия по минимизации рисков, которые не относятся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков должны быть предложены, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного средства. Ряд дополнительных методов по минимизации рисков основано на способах информирования, которые выходят за рамки инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша.

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

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

#### а) Обучающие материалы

Обучающие материалы не должны носить рекламный характер. Уполномоченный орган выполняет согласование и утверждение обучающих материалов, которые разрабатываются в рамках плана минимизации рисков.

Для лекарственных средств, содержащих одно и то же действующее вещество, рекомендуется разработка максимально близких по форме и содержанию обучающих материалов и материалов для пациентов.

#### 7.2.5.5.3. Формат плана(-ов) минимизации рисков

В данном разделе должна быть рассмотрена каждая проблема по безопасности, определенная в спецификации по безопасности.

По каждой проблеме по безопасности должна быть представлена следующая информация:

- описание проблемы по безопасности;
- цель предложенного(-ых) действия(-ий);
- рутинные меры минимизации рисков;
- дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если имеются), задачи по каждому дополнительному мероприятию и обоснование необходимости;
- способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения поставленных целей;
- цель минимизации рисков, т.е. каковы критерии оценки успешности принятых мер;
- основные этапы оценки и отчетности.

Что касается рутинных мер минимизации рисков, текст, предлагаемый в инструкции по медицинскому применению, должен быть представлен вместе с детальным описанием других рутинных мероприятий по минимизации рисков, предложенных в связи с проблемами по безопасности.

#### 7.2.5.5.4. Часть V ПУР, раздел «Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков»

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

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

#### 7.2.5.5.5. Обновления плана минимизации рисков

При обновлении ПУР должен включать оценку выполняемых рутинных и/или дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Результаты официальной оценки мероприятий по минимизации рисков также должны быть включены в данный раздел. В рамках данной критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен выявлять и оценивать факторы, которые либо способствуют достижению поставленных целей по минимизации риска, либо приводят к низкому уровню эффективности мероприятий по минимизации рисков. Должен быть сделан комментарий в отношении возможной необходимости введения дополнительных и/или изменения выполняемых мероприятий минимизации риска по каждой проблеме по безопасности.

#### 7.2.5.6. Часть VI ПУР «Резюме плана минимизации рисков»

Резюме ПУР для каждого лекарственного средства должны быть доступны общественности. Резюме должно включать ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого лекарственного средства, она должна содержать

важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР должен содержать следующую обобщенную информацию, основанную на модулях СI, CVIII ПУР и частях IV и V ПУР:

- обзор эпидемиологии заболеваний;
- обобщенные данные по оценке пользы/эффективности;
- обобщенная информация по проблемам по безопасности;
- таблицы:
  - обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;
  - план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

#### 7.2.5.6.1. Часть VI ПУР, раздел «Обзор эпидемиологии заболевания»

Держатель регистрационного удостоверения должен обобщить данные по эпидемиологии заболевания/состояния, являющегося показанием к назначению лекарственного средства, как это детально описано в модуле СI ПУР. При этом информация доносится до целевой популяции методом изложения фактов и на соответствующем неспециализированном языке. Если лекарственное средство применяется в качестве диагностического средства, используется при анестезии или имеет иные сходные показания, не связанные с конкретным заболеванием/состоянием, данный раздел обзора может быть опущен.

#### 7.2.5.6.2. Часть VI ПУР, раздел «Обобщенная информация по проблемам по безопасности (на неспециализированном языке)»

В данном разделе следует кратко описать проблемы по безопасности на языке, понятном для широкой общественности. Раздел также включает описание частоты и степени тяжести состояний, обусловленных проблемами по безопасности. Что касается важных потенциальных рисков, необходимо разъяснить причины возникновения данных рисков, а также возможных неопределенностей в их оценке (например, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях при назначении данного лекарственного средства). В отношении важной отсутствующей информации указывается, какое влияние это может оказать на целевую

популяцию и как отражается на рекомендациях (например, наличие противопоказаний, предостережений).

7.2.5.6.3. Часть VI ПУР, раздел «Сводная таблица мероприятий по минимизации рисков по проблемам по безопасности»

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

7.2.5.6.4. Часть VI ПУР, раздел «Планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора»

Таблица в данном разделе должна представить список планируемых мероприятий в отношении исследования эффективности и дальнейшего изучения проблем по безопасности. Целью является представление обзора запланированного пострегистрационного развития лекарственного средства в отношении оценки эффективности и фармаконадзора, а также рассмотрение основных этапов, связанных с каждым исследованием или мероприятием. Данная таблица должна объединять таблицы из разделов 7.2.5.3.4 и 7.2.5.4.1. В каждой строке таблицы указывается причина проведения исследования, название и краткое описание исследования, сроки и основные этапы выполнения.

7.2.5.6.5. Часть VI ПУР, раздел «Резюме изменений, внесенных в план управления рисками»

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

7.2.5.7. Часть VII ПУР «Приложения к плану управления рисками» ПУР должен содержать следующие приложения (если применимо):

Приложение 1 ПУР: представляет собой структурированную электронную ПУР.

Приложение 2 ПУР: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ клинических исследований/испытаний по фармаконадзору

Приложение 3 ПУР: Краткий обзор предлагаемых, выполняемых и завершенных исследований/испытаний по плану фармаконадзора

Приложение 4 ПУР: Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями

Приложение 5 ПУР: Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по части IV ПУР

Приложение 6 ПУР: Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо)

Приложение 7 ПУР: Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал)

Приложение 8 ПУР: Обзор изменений, внесенных в ПУР с течением времени.

#### 7.2.6. Взаимосвязь между ПУР и ПОБ

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПУР и ПОБ. Главной целью ПОБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные документы являются взаимодополняющими. ПОБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы лекарственного средства в установленные временные периоды, поэтому в нем будет рассматриваться общий профиль риска и пользы лекарственного средства (в гораздо более широком диапазоне возможных нежелательных реакций). Предполагается, что лишь небольшая часть рисков будет классифицироваться как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и будут рассматриваться в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

В случае если ПОБ и ПУР представляются одновременно, ПУР должен отражать заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в ПОБ. Например, если в ПОБ сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесению к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный риск должен быть включен в число проблем по безопасности в обновленную версию ПУР, представляемую одновременно с ПОБ. План по фармаконадзору и план 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.

### 7.2.7. Принципы оценки ПУР

Основные вопросы, которые должны быть рассмотрены при подготовке или пересмотре плана управления рисками для лекарственного средства:

#### 7.2.7.1. Спецификация по безопасности

- были ли включены в спецификацию безопасности все соответствующие части;
- были ли пересмотрены все соответствующие данные при составлении спецификации по безопасности, т.е. имеются ли важные (нерешенные) вопросы из других разделов досье, которые не были рассмотрены в спецификации по безопасности;
- если часть целевой популяции не была изучена, были ли включены соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией;
- какие существуют ограничения базы данных по безопасности, и какую степень уверенности она обеспечивает в отношении правильности оценки профиля безопасности лекарственного средства;
- включает ли спецификация по безопасности оценку специфических рисков, например, таких как применение не по одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской ошибки, передачи инфекционных агентов;
- представляет ли спецификация по безопасности реальное отражение проблем по безопасности (т.е. важные выявленные риски, важные потенциальные риски и важная отсутствующая информация), касающихся лекарственных средств;
- содержит ли спецификация по безопасности генерического лекарственного средства все проблемы по безопасности, установленные для референтного лекарственного средства;
- соответствует ли указанное место лекарственного средства в терапевтическом арсенале предполагаемому назначению и современной медицинской практике.

#### 7.2.7.2. План фармаконадзора

- все ли проблемы по безопасности, устанавливаемые спецификацией по безопасности, включены в план фармаконадзора;
- достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору (как это представлено в описании системы фармаконадзора) или есть

необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконадзору;

- дано ли четкое определение и описание деятельности по фармаконадзору в плане по фармаконадзору, является ли данная информация достаточной для идентификации или характеристики рисков или представления отсутствующей информации;
- включает ли ПУР соответствующие и адекватные предложения для мониторинга медицинских ошибок при применении лекарственного средства;
- являются ли предложенные дополнительные исследования/испытания необходимыми и/или полезными;
- согласно представленным проектам протоколов исследований являются ли предлагаемые исследования в плане фармаконадзора адекватными для изучения научных вопросов и выполнимыми;
- определены ли соответствующие основные сроки и этапы в отношении предлагаемых мер, представления результатов и обновления плана фармаконадзора.

#### 7.2.7.3. Планы пострегистрационных исследований безопасности

- соответствует ли описание эффективности лекарственного средства и информации об исследованиях и конечных точках, на которых она основывалась, содержанию досье;
- носят ли какие-либо из предложенных исследований рекламный характер (т.е. исследование, которое не ставит перед собой достоверный научный вопрос в качестве первоочередной цели и которое предназначено для повышения спроса на лекарственное средство);
- насколько надежны данные по эффективности и существует ли необходимость запроса на проведение дальнейших исследований эффективности в качестве условия получения регистрационного удостоверения.

#### 7.2.7.4. Мероприятия по минимизации рисков

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



- необходимо ли включить в информацию о лекарственном средстве потенциальные риски, достаточно актуальные в отношении безопасного и эффективного применения лекарственного средства;
- соответствует ли предлагаемая формулировка о рисках и их выявлении информации и рекомендациям в инструкции по медицинскому применению;
- рассмотрел ли держатель регистрационного удостоверения пути снижения риска медицинских ошибок при применении лекарственного средства;
- была ли эта информация включена в соответствующую информацию о лекарственном средстве, меры (включая разработку конструкции устройства в случае необходимости) и дизайн упаковки;
- были ли предложенные мероприятия по минимизации рисков адекватными рискам и достаточными;
- были ли предложены дополнительные мероприятия по минимизации рисков и могут ли они быть оценены как соразмерные рискам и адекватно обоснованные;
- включено ли подробное описание предложенных методик для измерения и оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков и являются ли они целесообразными;
- были ли критерии оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков определены изначально.

#### 7.2.7.5. При оценке обновления

- были ли новые данные включены в спецификацию по безопасности;
- были ли в план фармаконадзора внесены соответствующие изменения (если это необходимо с учетом новых данных);
- насколько эффективными были введенные мероприятия по минимизации рисков;
- были ли в случае необходимости предложены изменения в мероприятия по минимизации рисков;
- свидетельствуют ли новые данные о том, что требуется официальная оценка соотношения польза/риск (если это еще не было сделано в ПОБ).

#### 7.2.8. Системы качества и управление документацией

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР могут быть вовлечено множество экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несут уполномоченные лица по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР,

когда становится доступной новая информация, и должен применять принципы обеспечения качества, изложенные в разделе 3. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления ПУР в Уполномоченный орган с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР. Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, могут подвергнуться проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору.

### **7.3. Требования к представлению**

#### **7.3.1. Ситуации, в которых должен быть представлен ПУР**

Представление ПУР или, в соответствующих случаях, его обновления, может быть необходимо в любое время в течение жизненного цикла лекарственного средства.

7.3.1.1. При первичной подаче заявления на государственную регистрацию лекарственного средства ПУР представляется в следующих случаях:

- при подаче на государственную регистрацию лекарственного средства, содержащего ранее не зарегистрированное на территории Азербайджанской Республики действующее вещество;
- при подаче на государственную регистрацию лекарственного средства, содержащего ранее на зарегистрированную на территории Азербайджанской Республики комбинацию действующих веществ.
- при заявлении на государственную регистрацию лекарственного средства биологического происхождения (биотехнологического и биоаналогичного (биосимиляры))
- при подаче заявления на регистрацию дженериков, если необходимо принять меры по минимизации дополнительного риска для оригинального препарата.

Уполномоченный орган может потребовать представление ПУР при заявлении на государственную регистрацию лекарственного средства в иных случаях, когда обеспечение применения лекарственного средства при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мероприятий по минимизации рисков.

7.3.1.2. Уполномоченный орган может потребовать представление ПУР в следующих случаях:

а) при внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производственного процесса:

- новые правила использования;
- введение педиатрических показаний;
- другие значительные изменения в инструкции по применению;
- новый способ производства биотехнологических или биоаналогичных лекарственных средств;
- новая лекарственная форма;
- новый способ введения.

б) по требованию Уполномоченного органа до или после государственной регистрации, если существует проблема по безопасности, оказывающая влияние на соотношение пользы и риска;

в) если проблема по безопасности обнаружена на любом этапе жизненного цикла лекарственного средства.

#### 7.3.1.3. Требования в особых ситуациях

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

- Первичная подача на регистрацию генерических лекарственных средств

В случае первичной подачи на регистрацию генерических лекарственных средств, для которых по оригинальным лекарственным средствам введен ПУР, разделы CI-CV спецификации по безопасности могут быть опущены. Раздел CVI ПУР должен быть основан на представлении информации о проблемах по безопасности, установленных для оригинального лекарственного средства, если только генерическое лекарственное средство не отличается по своим свойствам настолько существенно, что это может повлиять на профиль безопасности, либо если иное не требует Уполномоченный орган. При условии, если в отношении оригинального лекарственного средства не введено никаких дополнительных мероприятий по фармаконадзору или проведению исследований эффективности,

в качестве условия для получения регистрационного удостоверения, части III и IV ПУР и раздел о планируемом пострегистрационном развитии в части VI ПУР могут не представляться.

При представлении обновления ПУР, необходимо включить модуль CV ПУР.

При подаче заявлений на государственную регистрацию требования по представлению данных по разделам ПУР приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на получение удостоверения о государственной регистрации

| Тип подачи   | Часть I | Часть II. Раздел CI | Часть II. Раздел CII | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть II. Раздел | Часть III | Часть IV | Часть V | Часть VI |
|--|---------|---------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|----------|---------|----------|
| Новое активное вещество  | +       | +                   | +                    | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +         | +        | +       | +        |
| Генерическое лекарственное средство  | +       |                     |                      |                  |                  |                  |                  | +                | +                | +                | *         |          |         | +        |
| Гибридное лекарственное средство   | +       | +                   |                      | +                |                  |                  |                  | +                | +                | +                | +         |          |         | +        |
| Лекарственное средство с фиксированной комбинацией – с новым действующим веществом в | +       | +                   | +                    | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +         | +        | +       | +        |
| Лекарственное средство с фиксированной комбинацией – новое действующее вещество в    | +       |                     | +                    | +                |                  |                  |                  | +                | +                | +                | *         |          |         | +        |
| Лекарственное средство с хорошо изученным медицинским применением                    | +       |                     |                      |                  |                  |                  |                  |                  | +                | +                | +         | +        | +       | +        |
| Биоаналогичное активное вещество   | +       |                     | +                    | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +                | +         | +        | +       | +        |

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

4. Символ «f» означает, что в данном разделе может быть приведено указание о соответствии информации по безопасности в инструкции по применению и краткой характеристике лекарственного средства.
5. Символ «†» означает, что требования к информации по данному разделу основывается на принципе пропорциональности сопряженным рискам с учетом полученных новых данных по безопасности, а также возможных отличий с референтным препаратом.
6. Символ «‡» означает, что информации по данному разделу должна быть представлена с акцентом на новое действующее вещество.

#### 7.3.2. Обновления плана управления рисками

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

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

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

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

После обновления ПУР план по минимизации рисков при необходимости должен включать оценку эффективности и результатов рутинных и/или дополнительных мероприятий по минимизации рисков (см. 7.2.5.5.4).

## **8. Управление и сообщение о нежелательных реакциях на лекарственные средства**

### **8.1. Структуры и процессы**

Раздел определяет основные принципы процедур сбора, регистрации и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные средства.

#### **8.1.1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях**

Уполномоченному органу и держателям регистрационных удостоверений следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связываемых с применением лекарственных средств, полученных из различных источников без предварительного запроса и поступивших по запросу.

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

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

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

#### **8.1.1.1. Сообщения, полученные не по запросу**

##### **8.1.1.1.1. Спонтанные сообщения**

Спонтанное сообщение – это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляют в адрес Уполномоченного органа, держателя регистрационного удостоверения или другой

организации (например, Региональный центр, Токсикологический центр) без предварительного запроса со стороны последних, и которое описывает одну или более подозреваемых нежелательных реакций у пациента, которому назначалось одно или более лекарственных средств. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных.

Первоисточником подозреваемой нежелательной реакции(-ий) является лицо, которое представило информацию о случае развития нежелательной реакции. В случае, если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников, таких как работник системы здравоохранения, пациент или потребитель, данные по всем первоисточникам должны быть включены в раздел «Первоисточник» формы сообщения о нежелательной реакции.

Стимулированное получение сообщений, являющееся следствием «Обращений к специалистам системы здравоохранения», публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений или судебных исков в отношении класса лекарственных средств, следует также считать спонтанными сообщениями.

Сообщения пациента или потребителя о нежелательных реакциях следует обрабатывать как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором отсутствует указание о наличии причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание об отсутствии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного средства.

#### 8.1.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе

Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения польза-риск лекарственных средств, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держателям регистрационных удостоверений следует быть информированными о возможных публикациях путем выполнения систематического обзора литературы широко

используемых справочных баз данных (например, Medline, Excerpta Medica или Embase) не реже одного раза в неделю. Держателю регистрационного удостоверения следует удостовериться, что обзор литературы включает использование баз данных, которые содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному средству. Помимо этого, приветствуется, когда представительства всех компаний осведомлены о публикациях в местных медицинских изданиях и соответствующим образом информируют о них отдел безопасности компании.

Держателям регистрационных удостоверений следует просматривать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, публикуемых в научно-медицинской литературе, в том числе важные опубликованные абстракты в материалах конференций или проекты монографий, чтобы выявлять и регистрировать сообщения о нежелательных реакциях, связанных с лекарственными средствами, представляющие собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных средств, то соответствующему держателю(-ям) регистрационных удостоверений следует рассматривать только те лекарственные средства, которые определяются автором(-ами) публикации как имеющие, по меньшей мере, возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми нежелательными реакциями. Это относится также и к сообщениям, опубликованным в научно-медицинской литературе в стране, в которой держатель регистрационного удостоверения имеет удостоверение о государственной регистрации, но никогда не осуществлял коммерческое внедрение лекарственного средства.

Сообщения, оцененные как валидные, подлежат представлению в Уполномоченный орган согласно требованиям действующего законодательства. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелательной реакции, определяется с момента, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась информация по случаю нежелательной реакции, отвечающая требованиям по минимальной информации для срочного репортирования. Следует оформлять один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении следует представлять важную для оценки медицинскую информацию. Ссылку(-и) на публикацию следует приводить как источник сообщения о нежелательной реакции.



#### 8.1.1.1.3. Сообщения из других источников

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции из немедицинского источника, (например, из непрофильной прессы или других средств информации), ему следует обрабатывать его как спонтанное сообщение. Следует приложить все возможные усилия, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. К данному типу сообщений применяются требования по времени представления сообщений, как и для всех спонтанных сообщений.

#### 8.1.1.1.4. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из сети Интернет или цифровых средств информации

Держателями регистрационных удостоверений следует регулярно просматривать Интернет-ресурсы или цифровые средства информации, находящиеся под их управлением или ответственностью, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их. Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование по времени представления потенциальных валидных сообщений о нежелательных реакциях в Уполномоченный орган, считая с даты, когда информация была размещена.

Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется выполнение активного мониторинга специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, таких как сайты поддержки пациентов или групп с определенными заболеваниями, чтобы проверять, описывают ли они важные вопросы безопасности, которые могут потребовать составления сообщения в соответствии с действующими требованиями. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации должна определяться рисками, связанными с мониторируемым лекарственным средством.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций из сети Интернет или цифровых средств информации, полученные без запроса, следует обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним требований по времени репортирования, как и для иных спонтанных сообщений.

В отношении случаев нежелательных реакций из сети Интернет или цифровых средств информации, идентифицируемость составителя сообщения относится к

существованию реального лица, т.е. возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета (например, был представлен действительный адрес электронной почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то в качестве страны первоисточника следует использовать страну, где информация была получена, в зависимости от того, где выполняется мониторинг.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного репортирования.

#### 8.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу – это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают клинические исследования/испытания, неинтервенционные исследования/испытания, регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных средств, другие программы использования незарегистрированных лекарственных средств в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников, или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не следует считать спонтанными сообщениями.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований/испытаний, и выполнять соответствующую оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного репортирования.

#### 8.1.2. Валидация (оценка) сообщений

8.1.2.1. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, которые имеют положительные результаты валидации. С целью выполнения этого требования все сообщения о нежелательных лекарственных реакциях до их представления в уполномоченный орган должны быть подвергнуты валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая информация включает:

- идентифицируемый репортер (первоисточник), который может быть идентифицирован по имени или инициалам, адресу или квалификации (например, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент или потребитель, или другое лицо, не являющееся специалистом системы здравоохранения). Репортер считается идентифицируемым в случае наличия контактных данных, обеспечивающих возможность подтвердить сообщение или выполнить последующее наблюдение, если это необходимо. Следует, чтобы были идентифицируемыми все стороны, которые представляют информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу. Если репортер не желает представлять контактные данные, следует считать сообщение о нежелательной реакции валидным при условии, что организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером;
- идентифицируемый пациент, который может быть идентифицирован путем указания инициалов, идентификационного номера пациента, даты рождения, возраста или возрастной группы, пола.
- по меньшей мере, одно подозреваемое лекарственное средство;
- по меньшей мере, одна подозреваемая нежелательная реакция. Если первоисточник сделал утверждение в прямой форме о том, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного средства и нежелательной реакцией, и получатель (Уполномоченный орган или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, поскольку минимальная требуемая информация является неполной. Сообщение также определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается, что пациент перенес нежелательную реакцию и не представлено указание или описание перенесенной нежелательной реакции.

8.1.2.2. При сборе сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях через сеть Интернет или цифровые средства информации термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

8.1.2.3. Отсутствие какого-либо из этих четырех элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченный орган и держатели регистрационных удостоверений должны проявлять должную тщательность в работе по сбору недостающих элементов данных в сообщениях. Тем не менее, сообщения о нежелательных реакциях, по которым минимальная информация является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности, по оценке безопасности.

8.1.2.4. Если одной стороне (Уполномоченному органу или держателю регистрационного удостоверения) становится известно, что репортер мог сообщить о подозреваемой нежелательной реакции также другой заинтересованной стороне, сообщение тем не менее следует считать валидным сообщением о нежелательной реакции. Сообщение о нежелательной реакции должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

8.1.2.5. В случае пострегистрационных неинтервенционных исследований, если имеется несогласие между исследователем и держателем регистрационного удостоверения/спонсором исследования по вопросу в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного средства и развитием нежелательной реакции, не следует переводить случай в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о нежелательной реакции следует представить мнения и исследователя, и держателя регистрационного удостоверения/спонсора исследования.

8.1.3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях

8.1.3.1. При первоначальном получении сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях информация в них может быть неполной. В этих случаях следует вести последующую работу с такими сообщениями, чтобы получить дополнительную подробную информацию, являющуюся важной для научной оценки случаев развития нежелательных реакций.

8.1.3.2. Методы последующей работы следует нацелить на оптимизацию сбора недостающей информации. Насколько возможно, следует получать письменное подтверждение сведений, представленных устно. Эту стандартную деятельность по фармаконадзору следует вести способами, поощряющими первоисточник

(репортера) представлять новую информацию, важную для научной оценки определенного вопроса по безопасности.

8.1.3.3. В случаях, когда информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие нежелательной реакции, если информация является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на контакт с соответствующим медицинским работником, чтобы получить дополнительную информацию. Если медицинский работник подтвердил (полностью или частично) такой случай, исходное сообщение по которому составлено потребителем или пациентом, следует точно отразить данную информацию в ИСНР.

8.1.3.4. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с лекарственными средствами биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного средства в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового названия лекарственного средства и номера партии.

#### 8.1.4. Управление данными

8.1.4.1. Электронные данные и бумажные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями, включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров, и в соответствии с требованиями национального законодательства о неприкосновенности данных. Следует хранить в тайне идентифицируемые персональные сведения о составляющих отчеты (репортерах) специалистах системы здравоохранения.

8.1.4.2. Чтобы обеспечить сохранность и конфиденциальность данных по фармаконадзору, следует применять строгий контроль доступа к документам и базам данных только уполномоченному персоналу. Данное требование по обеспечению безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных. В этой связи следует реализовать процедуры обеспечения безопасности и сохранности данных во время передачи данных.

8.1.4.3. Если передача данных фармаконадзора 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. Информация по

сообщению о случае развития нежелательной реакции может передаваться только между заинтересованными лицами в анонимном формате.

8.1.4.4. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать доступ «онлайн».

8.1.4.5. Процедура использования терминологии должна мониториться и быть валидированной путем выполнения аудита по обеспечению качества либо систематически, либо в виде периодической выборочной оценки. Персонал должен быть проинструктирован в части ввода данных по использованию терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без трансформации информации и вмешательства, а также во время ввода данных или передачи электронных данных следует избегать приписываний. Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует кодировать с использованием соответствующей терминологии.

8.1.4.6. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость («аудиторский след») всех введенных или измененных данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое данные передаются.

8.1.4.7. Следует регулярно проверять базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

#### 8.1.5. Управление качеством

8.1.5.1. Уполномоченному органу и держателям регистрационных удостоверений следует иметь систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях, такими как сбор данных, передача данных, управление данными, кодирование и архивирование данных, валидация случая, оценка случая, получение последующей информации и представление ИСНР. Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содержащим информацию о последующей оценке, следует проверять с помощью процедур контроля качества, которые делают возможной валидацию с сопоставлением с исходными данными или их изображениями. В этой связи следует иметь легкий доступ к данным первоисточника (например, письма,

сообщения по электронной почте, записи телефонных разговоров, которые включают подробные сведения о реакции) или изображению данных источника.

8.1.5.2. Письменные стандартные рабочие процедуры должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех задействованных сторон. Должно быть разработано и внедрено положение о надлежащем контроле и, если требуется, изменении системы. Данное требование распространяется на деятельность, на которую заключается контракт с третьими сторонами, чьи процедуры следует проверять, чтобы удостовериться, что они являются соответствующими и отвечают применяемым требованиям.

8.1.5.3. Следует проводить соответствующее обучение персонала, который непосредственно ведет деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут получать или обрабатывать сообщения по безопасности (например, отдел клинической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества). Обучение должно включать соответствующие требования законодательства в сфере фармаконадзора, а также специальное обучение по выполнению деятельности по обработке отчетов.

#### 8.1.6. Особые ситуации

8.1.6.1. Использование лекарственных средств во время беременности или в период лактации

##### 8.1.6.1.1. Беременность

Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию лекарственных средств (посредством либо воздействия на мать, либо передачи лекарственного средства через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии на развитие ребенка. Если действующее вещество (или один из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует принимать во внимание при оценке возможности воздействия на плод, в случае если лекарственное средство принималось до зачатия.

Следует обеспечить наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных средств во время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих случаев могут быть разработаны и использоваться стандартные вопросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связываемые с лекарственным средством после воздействия во время беременности, классифицируются как

серьезные нежелательные реакции, которые подлежат срочному репортированию в соответствии с требованиями законодательства.

Это, в особенности, относится к следующим случаям:

- сообщения о врожденных аномалиях или отставании в развитии у плода или ребенка;
- сообщения о смерти плода и самопроизвольном аборте; и
- сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

Не подлежат срочному репортированию иные случаи, такие как сообщения о прерывании беременности без информации о врожденном пороке развития, сообщения о воздействии на беременность без данных об исходе или сообщения, в которых имеется нормальный исход, поскольку не имеется подозреваемой нежелательной реакции. Однако данные сообщения следует обрабатывать, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственное средство.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного средства в период беременности могут подлежать срочному репортированию. Данное требование/условие может быть включено в ПУР и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению во время беременности или выраженной тератогенностью лекарственного средства и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга (например, в отношении талидомида, изотретиноина).

Следует незамедлительно уведомлять Уполномоченный орган о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, группа сходных аномальных исходов).

#### 8.1.6.1.2. Лактация

Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые имеются у младенцев после воздействия лекарственного средства при его проникновении в грудное молоко.

#### 8.1.6.2. Использование лекарственного средства в педиатрии и у пожилых людей

Следует прилагать все возможные усилия для получения и указания возраста или возрастной группы пациента, если о случае сообщает специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель, чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы о безопасности, характерные для определенной группы населения.



Если использование лекарственного средства распространено среди групп пациентов, не включенных в одобренную инструкцию по медицинскому применению, важно, чтобы и Уполномоченный орган, и держатели регистрационных удостоверений осуществляли мониторинг каких-либо последующих проблем по безопасности и принимали соответствующие меры по работе с ними. Держателям регистрационных удостоверений и Уполномоченному органу следует поощрять составление и представление сообщений обо всех подозреваемых нежелательных реакциях, даже если они имеют место среди групп населения, не включенных в инструкцию по медицинскому применению.

8.1.6.3. Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ошибках или воздействии, связанном с профессиональной деятельностью.

В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, воздействие, связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, они не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные следует учитывать в соответствующем ПОБ и ПУР, если это применимо. Если данные сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение польза/риск лекарственного средства, о них следует уведомлять Уполномоченный орган в соответствии с требованиями законодательства.

8.1.6.4. Отсутствие терапевтической эффективности

Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать и выполнять последующую работу по обеспечению полноты информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и учитываются в ПОБ. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15-дневного срока. Данные случаи включают отсутствие терапевтической эффективности при применении подозреваемого лекарственного средства для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивым), а также в случае, если подозреваемыми лекарственными средствами являются вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности

в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

#### 8.1.7. Срочное представление ИСНР и иной информации по безопасности лекарственного средства

Представлению в Уполномоченный орган подлежат только сообщения о нежелательных реакциях, прошедшие валидацию. Отсчет времени для выполнения процедуры срочного репортирования сообщений начинается от того момента, как только информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю регистрационного удостоверения, включая медицинских представителей и подрядчиков. Эта дата считается датой начала отсчета («день ноль»).

В тех случаях, когда держатель регистрационного удостоверения установил контрактные договоренности с лицом или организацией, следует, чтобы существовали точные процедуры и подробные соглашения между держателем регистрационного удостоверения и лицом/организацией, чтобы обеспечить выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по представлению сообщений о нежелательных реакциях. Данные процедуры должны определять, в частности, процессы обмена информацией о безопасности, в том числе временные шкалы, и обязанности представлять сообщения о нежелательных реакциях в Уполномоченный орган. Следует избегать дублирования представления сообщений в Уполномоченный орган.

В отношении ИСНР, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени («день ноль») начинается от даты осведомленности о публикации, содержащей минимальную информацию. Если установлены контрактные договоренности с лицом/организацией на выполнение поиска в литературе и/или составление сообщений о нежелательных реакциях, следует, чтобы существовали подробные соглашения, чтобы гарантировать, что держатель регистрационного удостоверения может выполнить требования законодательства по репортированию.

Если получена дополнительная важная информация в отношении ранее представленного сообщения о нежелательной реакции, отсчет времени для составления последующего сообщения начинается снова для подачи последующего сообщения от даты получения важной последующей информации. Для целей составления сообщения важная последующая информация – это новая

медицинская или административная информация, которая может оказать влияние на оценку или управление случаем или которая может изменить его критерии тяжести; несущественная информация включает обновленные комментарии по оценке случаев или исправления типографических ошибок в предыдущей версии случая.

#### 8.1.7.1. Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях

Держатели регистрационных удостоверений в срок до 15 календарных дней от даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной требуемой информации (8.1.7) представляют в Уполномоченный орган:

- сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственное средство, выявленной на территории Азербайджанской Республики;
- сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственное средство, выявленной на территории иных стран.

Установленный срок репортирования применяется к первичной и к последующей информации о нежелательной реакции на лекарственное средство.

В случае перевода нежелательной реакции из категории серьезной нежелательной реакции в несерьезную нежелательную реакцию, данная информация должна быть представлена в уполномоченный орган в срок не более 15 календарных дней.

#### 8.1.7.2. Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях

ИСНР держателям регистрационных удостоверений следует представлять в Уполномоченный орган в электронном виде или на бумажном носителе. Формат ИСНР должен соответствовать руководству Международной конференции по гармонизации «Управление данными по клинической безопасности- элементы данных для передачи сообщений об ИСНР» E2B.

#### 8.1.7.3. Требования по срочному представлению иной информации по безопасности лекарственных средств

Срочному представлению в срок не более 15 календарных дней подлежит следующая важная информация по безопасности, которая может свидетельствовать об изменениях в соотношении польза- риск лекарственного средства:

- превышение ожидаемой частоты серьезных нежелательных реакций, которое может оказать влияние на соотношение польза-риск лекарственного средства;
- ограничения в распространении лекарственного средства, отзыв, непродление, аннулирование или приостановка действия удостоверений о государственной регистрации/разрешений на маркетинг на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью лекарственного средства, инициированные уполномоченными органами или держателями регистрационных удостоверений данного лекарственного средства;
- внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью лекарственного средства;
- проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного исследования, клинического исследования или доклинического исследования;
- данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала, которые могут оказать влияние на соотношение польза-риск;
- проблемы по безопасности, связанные с применением лекарственного средства не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в инструкции по медицинскому применению или в маркировке лекарственного средства;
- недостаточная эффективность (или ее отсутствие) лекарственных средств, применяемых при патологии, представляющей угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных средств;
- проблемы по безопасности, обусловленные поставками сырья.

Данная информация по безопасности представляется в Уполномоченный орган в письменном виде. Представление вышеуказанной информации по безопасности или эффективности лекарственного средства следует выполнять незамедлительно, как только о ней становится известно держателю регистрационного удостоверения или его уполномоченному представителю. В представляемой информации следует описать вышеуказанные данные по безопасности или эффективности и действия/меры, предлагаемые в отношении

подозреваемого лекарственного средства. Указанные аспекты профиля безопасности подлежат отражению и анализу в соответствующих разделах ПОБ лекарственного средства.

## **8.2. Сбор сообщений о нежелательных реакциях**

### **8.2.1. Обязанности Уполномоченного органа**

Уполномоченный орган должен иметь систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые выявляются на его территории и на которые обращают внимание специалисты системы здравоохранения, пациенты или потребители, либо держатели регистрационных удостоверений.

Уполномоченный орган должен принимать все соответствующие меры для побуждения специалистов системы здравоохранения на своей территории к представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. Помимо этого, Уполномоченный орган может налагать специальные обязательства на специалистов системы здравоохранения.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные структурированные бланки на веб-основе должны быть широкодоступны с помощью национальных веб-порталов по лекарственным средствам вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных средств.

Уполномоченным органом должно быть обеспечено включение в базу данных нежелательных реакций всех сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленных на территории Азербайджанской Республики и представленных в Уполномоченный орган и оцененных как валидные.

Следует принимать меры по выражению признательности за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление дополнительной информации репортерам.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях со стороны держателей регистрационных удостоверений Уполномоченный орган может привлекать держателя регистрационных удостоверений к последующей работе по сообщениям.

Уполномоченный орган, ответственный за контроль обращения лекарственных средств, должен принять меры к получению информации о любой подозреваемой нежелательной реакции, на которую обратили внимание специалисты любого

другого органа, ведомства, учреждения или организации, ответственного за безопасность пациентов, и чтобы эти сообщения были представлены в национальную базу данных. Исходя из указанного, в случаях, когда сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях были направлены напрямую в другие органы, ведомства, организации и/или учреждения, уполномоченный орган должен иметь соглашения об обмене данными, чтобы эти сообщения направлялись в уполномоченный орган. Данное требование распространяется также на случаи развития нежелательных реакций, связанные с медицинскими ошибками.

#### 8.2.2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

Каждый держатель регистрационного удостоверения должен иметь систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые были доведены до его сведения, как представленные в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и полученные в ходе пострегистрационных исследований. Держатели регистрационных удостоверений должны создать механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания и последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателей регистрационных удостоверений распространяется на сообщения, относящиеся к лекарственным средствам, владение которыми не может быть исключено на основе названия действующего вещества, состава, номера партии, способа введения, страны первоисточника или страны развития подозреваемой нежелательной реакции.

##### 8.2.2.1. Спонтанные сообщения

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территории Азербайджанской Республики или за ее пределами. Это включает сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими подходящими способами. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать свои веб-сайты для содействия сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив бланки для составления сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для связи напрямую.

##### 8.2.2.2. Сообщения, полученные по запросу

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих на территории Азербайджанской Республики или за ее пределами, которые выявлены в ходе пострегистрационных исследований. В число данных сообщений, полученных по запросу, входят сообщения, полученные по результатам организованного сбора данных, инициируемого, управляемого или финансируемого держателями регистрационных удостоверений. Они также включают неинтервенционные пострегистрационные исследования, программы использования лекарственного средства в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированные программы использования незарегистрированного лекарственного средства, другие программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, реестры, программы поддержки пациентов и сбор информации об эффективности или приверженности пациентов лечению.

Держатели регистрационных удостоверений, как и в случае работы со спонтанными сообщениями, должны иметь в своем распоряжении механизмы сбора полной и всесторонней информации, по полученному сообщению, на момент первичного репортирования в целях обеспечения возможности выполнения надлежащей оценки и выполнения, в случае применимости, требований по срочному репортированию в Уполномоченный орган.

#### 8.2.2.2.1. Сообщения, полученные в ходе неинтервенционных исследований

В отношении данных, получаемых в ходе неинтервенционных исследований, следует проводить различие между исследованиями со сбором первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и дизайнами исследований, которые основаны на вторичном использовании данных, такие как исследования, основанные на пересмотре медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы.

Сообщение составляется в случае, когда репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным средством; сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивается как сомнительная, следует включать в заключительный отчет об исследовании.

В отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения,

представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых репортер или держатель регистрационного удостоверения подозревает, что имеется как минимум возможная причинно-следственной связь с подозреваемым лекарственным средством. Исследователям следует направлять другие сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых имеется подозрение, что они связаны с лекарственными средствами, которые не входят в число исследуемых и где нет взаимодействия с исследуемым(и) лекарственным(и) средством(-ами), в Уполномоченный орган, если это применимо.

При проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявленным нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете по исследованию.

В случае сомнений держателю регистрационного удостоверения следует уточнить требования о представлении сообщений о нежелательных реакциях у Уполномоченного органа.

Держателю регистрационного удостоверения следует всегда соблюдать национальное законодательство, применяемое к представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в местные комитеты по этике и исследователям.

8.2.2.2.2. Программа использования лекарственного средства в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного средства.

Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены и выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного средства в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного средства, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом.

В случае если нежелательная реакция была выявлена при выполнении активного поиска, следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, для которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного средства определяется первоисточником или держателем



регистрационного удостоверения, как минимум, как возможная. Их следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу. В случае если нежелательная реакция была выявлена не в рамках активного поиска/запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственное средство следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять сообщение соответствующим образом.

#### 8.2.2.2.3. Программа поддержки пациентов

Программа поддержки пациентов – это схема организованного сбора данных, где держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к использованию лекарственного средства. Примерами являются пострегистрационные программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, мониторинг пациентов, сбор информации о приверженности пациентов лечению, мониторинг в рамках систем компенсации/возмещения.

Можно вести активный поиск нежелательных реакций в ходе выполнения различных типов организованного сбора данных, в этом случае их следует учитывать как сообщения, полученные по запросу. Следует составлять отчеты только о нежелательных реакциях, где репортером или держателем регистрационного удостоверения подозревается как минимум возможная причинно-следственная связь.

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в рамках активного поиска/запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственное средство, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения медицинским работником или пациентом, следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять сообщение соответствующим образом.

#### 8.2.2.3. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе

Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять мониторинг публикаций в научно-медицинской литературе во всех странах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных средств с выполнением требований по представлению сообщений о нежелательных реакциях в Уполномоченный орган согласно требованию законодательства.

Срочному репортированию не подлежат следующие сообщения (информация) о нежелательных реакциях, выявленные при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы:

- если можно исключить владение лекарственным средством держателем регистрационного удостоверения на основании названия действующего вещества, состава, способа введения, страны первоисточника или страны происхождения подозреваемой нежелательной реакции;
- статьи из литературы, которые представляют собой обобщенные анализы данных из общедоступных баз данных или которые указывают сведения о пациентах в виде таблиц или построчных перечислений. Этот тип статей из литературы описывает нежелательные реакции, которые развиваются в группе пациентов принимающих определенное лекарственное средство с целью выявления или количественной оценки угрозы для безопасности, связанной с лекарственным средством. Данные статьи часто связаны с фармакоэпидемиологическими исследованиями и их главной целью является обнаружение/оценка определенных рисков, которые могли бы повлиять на общее соотношение польза-риск лекарственного средства.

Сведения по безопасности, представленные в этих типах статей, должны рассматриваться в соответствующих разделах ПОб и приниматься во внимание при анализе влияния на соотношение польза-риск лекарственного средства. Кроме того, о какой-либо новой информации о безопасности, которая может повлиять на соотношение польза-риск лекарственного средства, следует незамедлительно уведомлять Уполномоченный орган.

#### 8.2.2.4. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными средствами

Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением подозреваемого или подтвержденного фальсифицированного лекарственного средства или лекарственного средства, имеющего ненадлежащее качество, данное сообщение, в случае отнесения его к валидному сообщению, подлежит репортированию.

В указанных случаях в целях охраны общественного здоровья может потребоваться осуществление срочных мер, таких как отзыв с рынка одной или более дефектной(-ых) серии(-й) лекарственного средства. Держателям регистрационных удостоверений следует иметь систему, обеспечивающую незамедлительную оценку и расследование полученного сообщения о

подозреваемой нежелательной реакции, связанной с фальсифицированным лекарственным средством или дефектом качества лекарственного средства. В случае подтверждения наличия дефекта качества требуется незамедлительное уведомление непосредственного производителя лекарственного средства и Уполномоченный орган.

#### 8.2.2.5. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственное средство

Инфекционным агентом считается любой микроорганизм, вирус или инфекционная частица (например, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию), патогенные либо непатогенные.

Подозрение на передачу инфекционных агентов через лекарственное средство рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в соответствии с требованиями национального законодательства. Данное требование распространяется также на вакцины.

Передача возбудителя инфекции может подозреваться на основании клинических признаков или симптомов, лабораторных результатов, указывающих на наличие инфекции у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного средства. Следует уделять особое внимание обнаружению инфекций/возбудителей инфекций, о которых известно, что они потенциально передаются через лекарственное средство, но при этом следует учитывать также и риск появления неизвестных возбудителей.

В контексте оценки подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного средства следует соблюдать осторожность и проводить различие, насколько возможно, между причиной (например, инъекция/прием) и источником инфекции (например, контаминация) и клиническим состоянием пациента на момент предполагаемого инфицирования (иммунодепрессивное состояние/предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию/ослабление вирулентности (аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного средства усиливает доказательство передачи возбудителя инфекции и подозрение на наличие дефекта качества.

#### 8.2.2.6. Период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации

В период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации у держателя

регистрационного удостоверения может появиться информация, которая может повлиять на соотношение польза/риск лекарственного средства. В обязанности держателя регистрационного удостоверения входит обеспечение незамедлительного представления данной информации в Уполномоченный орган.

8.2.2.7. Период после приостановления действия или аннулирования удостоверения о государственной регистрации

Держатель регистрационного удостоверения должен продолжать собирать любые сведения о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с рассматриваемым лекарственным средством после приостановления действия удостоверения о государственной регистрации с выполнением репортирования в случаях удовлетворения критериям срочного репортирования.

В случае аннулирования удостоверения о государственной регистрации следует побуждать держателя регистрационного удостоверения продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях в целях, например, облегчения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций, либо в случаях получения нежелательных реакциях, представляемых ретроспективно.

8.2.2.8. Период во время чрезвычайной ситуации в здравоохранении

Чрезвычайная ситуация в здравоохранении – это угроза общественному здоровью, надлежащим образом признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В случае чрезвычайной ситуации в здравоохранении можно внести поправки в требования к регулярному составлению отчетов.

8.2.2.9. Сообщения на основе судебных исков в отношении лекарственных средств

С сообщениями, возникающими по результату судебных исков в отношении лекарственных средств, следует работать как с сообщениями, полученными без запроса. Следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным средством. В этих случаях незамедлительное репортирование осуществляется при выполнении критериев, установленных законодательством.

### **8.3. Подготовка ИСНР**

8.3.1. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных средствах

В сообщении о нежелательной реакции следует указывать подозреваемые, взаимодействующие и/или сопутствующие лекарственные средства с указанием режимов дозирования и дат начала и окончания терапии. В отношении комбинированных лекарственных средств, которые содержат более одного активного вещества, необходимо отдельно указывать каждое действующее вещество.

Если сообщается, что описываемый случай нежелательной реакции связан только с терапевтическим классом, он считается неполным и не отвечает критериям незамедлительного представления сообщения о нежелательной реакции. Следует прилагать усилия и вести последующую деятельность по случаю нежелательной реакции, чтобы собрать недостающую информацию о подозреваемом лекарственном средстве.

#### 8.3.2. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи

Для каждого индивидуального случая представляется вся имеющаяся информация по развившейся нежелательной реакции. Информация должна быть представлена в логической временной последовательности, в хронологии изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию. Описание должно являться всесторонним, самостоятельным «медицинским отчетом», содержащим все известные важные клинические и связанные с этим (лабораторные, диагностические и иные) сведения, включая характеристику пациента, подробности лечения, историю болезни, клиническое течение явления(-й), диагноз, нежелательные реакции и их исход, важные лабораторные данные и любую другую информацию, которая подтверждает или опровергает подозреваемые нежелательные реакции. В случаях, когда это применимо, должны быть обобщены важные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования.

Уполномоченный орган и держатели регистрационных удостоверений могут давать комментарии в отношении причинно-следственной связи между подозреваемы(и) лекарственным(и) средством(-ами) и нежелательной(-ыми) реакцией(-ями) дополнительно к оценке причинно-следственной связи первоисточника (репортера), если она представлена.

#### 8.3.3. Результаты анализов и инструментальных исследований

В описании нежелательной реакции следует фиксировать результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения

реакции/явления, включая анализы, проведенные для исследования причины, не связанной с лекарственным средством (например, серологические анализы на инфекционный гепатит при подозрении на гепатит, вызванный лекарственным средством). Следует сообщать и о положительных, и об отрицательных результатах исследований.

#### 8.3.4. Последующая информация

Отправителю сообщения о нежелательной реакции следует направлять последующую информацию по нежелательной реакции незамедлительно, если получена новая важная медицинская информация. Важная новая информация означает, например, новую(-ые) подозреваемую(-ые) нежелательную(-ые) реакцию(-и), изменение в оценке причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об изменении первоначальной (предшествующей) информации о случае, которая влияет на его медицинскую оценку. Идентификация важной новой информации, требующей срочного репортирования, всегда нуждается в медицинском заключении.

Ситуации, когда критерии серьезности и/или оценка причинно-следственной связи по отдельным случаям понижаются (например, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную; оценка причинно-следственной связи изменяется с имеющей какой-либо уровень взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) следует также учитывать как значительные изменения, и сообщать о них согласно требованиям срочного представления информации.

В случае если последующая информация вносит незначительные изменения в изначальные данные и оценку, она не подлежит незамедлительному представлению. Примеры незначительных изменений включают незначимые изменения некоторых дат, без влияния на оценку или передачу случая, или исправления опечаток в предыдущей версии случая. Следует, тем не менее, получить медицинское экспертное мнение в отношении значимости последующей информации, так как в ряде случаев формальная оценка может быть недостаточной (например, изменение в дате рождения может представлять собой существенное изменение информации о возрасте пациента).

#### 8.3.5. Аннулирование случаев

Аннулированный случай – это случай, который более не следует учитывать в процедурах оценки. Аннулирование выполняется, если было обнаружено, что весь случай является ошибочным, либо в случае дублированных отчетов Процесс

аннулирования случая выполняется посредством уведомления отправителем получателя о том, что случай более не является действительным. Однако сообщение следует сохранить в базе данных фармаконадзора отправителя.

#### **8.4. Сотрудничество со Всемирной организацией здравоохранения**

Уполномоченным органом обеспечивается регулярное представление сообщений о выявленных на их территории подозреваемых нежелательных реакций на лекарственные средства в Сотрудничающий Центр Всемирной Организации Здравоохранения с целью их включения в базу данных нежелательных реакций Всемирной Организации Здравоохранения.

#### **9. Периодический отчет по безопасности (ПОБ)**

ПОБ представляет собой документ по фармаконадзору, целью которого является представление держателем регистрационного удостоверения оценки соотношения польза/риск лекарственного средства на определенных этапах пострегистрационного периода.

Уполномоченным органом должна выполняться оценка ПОБ с определением возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства. По результатам оценки Уполномоченный орган определяет необходимость выполнения дальнейших исследований/испытаний безопасности или эффективности лекарственного средства, принятия регуляторных действий в отношении регистрационного статуса лекарственного средства или внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

##### **9.1. Цели ПОБ**

9.1.1. Основной целью ПОБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения польза-риск лекарственного средства с учетом всех новых данных по безопасности и их кумулятивного влияния на профиль безопасности и эффективности лекарственного средства. ПОБ является инструментом пострегистрационной оценки соотношения польза-риск лекарственного средства на определенных этапах жизненного цикла лекарственного средства.

9.1.2. В процессе пострегистрационного применения лекарственного средства выявляется новая информация по безопасности, на основании оценки которой держателем регистрационного удостоверения должен постоянно выполняться анализ влияния новых данных на соотношение польза-риск, переоценка данного

показателя, а также определяться необходимость оптимизации соотношения польза-риск путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации.

## **9.2. Принципы оценки соотношения польза-риск в ПОБ**

Оценка соотношения польза-риск должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов путем реализации эффективных мер минимизации риска. Основой для анализа является информация по безопасности и эффективности, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, составляющих отчетные периоды. Оценка включает следующие этапы:

1. Критический анализ всей информации по безопасности, полученной за отчетный период с определением возможных выявленных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках, либо дополнении имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам.
2. Критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации по безопасности и эффективности лекарственного средства (как в рамках клинических исследований/испытаний, так и при применении в медицинской практике) с оценкой влияния этих данных на соотношение польза-риск лекарственного средства.
3. Выполнение интегрального анализа соотношения польза-риск на основании всех кумулятивных данных, имеющихся за период от даты первой регистрации в какой-либо из стран, даты первой регистрации для проведения интервенционного клинического исследования в какой-либо из стран.
4. Обобщение информации по мерам минимизации риска, которые могли выполняться или планируются.
5. Определение плана оценки сигналов и рисков и/или предложений по дополнительной деятельности по фармаконадзору.

## **9.3. Принципы подготовки ПОБ**

Держатель регистрационного удостоверения должен готовить один ПОБ для всех своих лекарственных средств, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям, способам введения, формам выпуска и режимам дозирования. В



определенных случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования в отдельном разделе ПОБ с соответствующим отражением аспектов профиля безопасности, без подготовки отдельного ПОБ. В исключительных случаях подготовка отдельного ПОБ может быть обоснована, например, в случае отличной формы выпуска с полностью отличными показаниями к медицинскому применению.

#### **9.4. Содержание ПОБ**

9.4.1. ПОБ должен включать кумулятивные данные, полученные начиная от даты регистрации, с направленностью на новую информацию, полученную за отчетный период. Кумулятивная информация рассматривается при выполнении общей оценки безопасности и интегрированной оценки соотношения польза-риск.

ПОБ должен включать обобщающую информацию по всем источникам получения значимых данных по эффективности и безопасности, которые должны учитываться при выполнении очередной оценки соотношения польза-риск и которые имеются в распоряжении держателя регистрационного удостоверения. Указанная информация включает:

а) обобщающая информация по результатам медицинского применения:

- данные спонтанного репортирования;
- данные медицинской литературы;
- данные, полученные в ходе активных методов мониторинга (например, анализ внутренних или внешних баз данных);
- сигналы по безопасности, находящиеся на рассмотрении у держателя регистрационного удостоверения;
- информация от партнеров по маркетингу или дистрибьюции;

б) обобщающая информация по клиническим исследованиям/испытаниям:

- продолжающиеся клинические исследования/испытания или иные исследования/испытания, которые выполняются держателем регистрационного удостоверения или его представителем, либо которые были завершены в отчетный период;
- терапевтическое применение исследуемого лекарственного средства;
- наблюдательные или эпидемиологические исследования;
- исследования по оценке использования лекарственного средства;
- доклинические исследования (токсикологические и исследования in vitro);

- клинические исследования, выполняемые партнерами держателя регистрационного удостоверения по разработке или размещению на рынке лекарственного средства;
- клинические исследования, в которых была выявлена недостаточная терапевтическая эффективность, что может оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства;

в) обобщающая информация из других источников:

- данные из иных источников, имеющих отношение к оценке эффективности или безопасности лекарственных средств аналогичной фармакотерапевтической группы;
- иные ПОБ или отчеты по безопасности разрабатываемых лекарственных средств (например, контрактных партнеров или инициаторов исследований);
- важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ.

9.4.2. ПОБ должен включать следующие разделы:

I раздел. Титульный лист, включая удостоверяющую подпись

II раздел. Краткое изложение основного содержания

III раздел. Таблица содержания отчета:

|  |
|--|
| 1. Введение  |
| 2. Регистрационный статус в мире   |
| 3. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности                                    |
| 4. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного средства                    |
| 5. Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного средства                           |
| 5.1. Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях                      |
| 5.2. Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию по данным применения на рынке                    |
| 6. Обобщенные табличные данные   |
| 6.1. Справочная информация   |
| 6.2. Обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований |
| 6.3. Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения                                       |

|   |
|---|
| 7. Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период                              |
| 7.1. Завершенные клинические исследования   |
| 7.2. Продолжающиеся клинические исследования  |
| 7.3. Длительный последующий мониторинг  |
| 7.4. Иное терапевтическое применение лекарственного средства  |
| 7.5. Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций                                   |
| 8. Данные неинтервенционных исследований  |
| 9. Данные других клинических исследований и из других источников  |
| 10. Данные доклинических исследований   |
| 11. Литература  |
| 12. Другие периодические отчеты   |
| 13. Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях                          |
| 14. Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ   |
| 15. Обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершенные  |
| 16. Сигналы и оценка риска  |
| 16.1. Обобщающая информация по проблемам по безопасности  |
| 16.2. Оценка сигнала  |
| 16.3. Оценка рисков и новой информации  |
| 16.4. Характеристика рисков   |
| 16.5. Эффективность мер минимизации риска (если применимо)  |
| 17. Оценка пользы   |
| 17.1. Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике  |
| 17.2. Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике |
| 17.3. Характеристика пользы   |
| 18. Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям   |
| 18.1. Контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность и важные альтернативы                              |
| 18.2. Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск  |

|                           |
|---------------------------|
| 19. Заключение и действия |
| 20. Приложения к ПОБ      |

#### 9.4.3. Титульный лист

На титульном листе должно быть указание номера отчета (отчеты должны иметь последовательную нумерацию), наименование лекарственного средства, международную дату регистрации, отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи по запросу Уполномоченного органа), дату составления отчета, данные держателя регистрационного удостоверения и указание о конфиденциальности информации, включенной в ПОБ. Титульный лист должен быть заверен подписью.

#### 9.4.4. Краткое изложение основного содержания

Целью краткого изложения содержания является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей периодический отчет по безопасности. Данный раздел должен включать следующую информацию:

- введение, указание номера отчета и отчетного периода;
- наименование лекарственного средства, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;
- оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;
- оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот период;
- число стран, на территории которых разрешено применение лекарственного средства;
- обобщенная информация по оценке соотношения польза-риск;
- принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в инструкцию по медицинскому применению на пострегистрационном этапе, либо иные меры минимизации риска;
- заключение.

9.4.5. Раздел краткого изложения содержания отчета должен сопровождаться таблицей содержания ПОБ.

### 9.5. Требования к содержанию каждой части ПОБ

#### 9.5.1. Раздел ПОБ «Введение»

Введение должно содержать следующую информацию:

- международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета;
- наименование лекарственного средства, фармакотерапевтический класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;
- краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного средства или были включены в клинические исследования;
- краткое описание и разъяснение любой имеющей отношение к требуемой информации в ПОБ, которая не была включена в подаваемый ПОБ.

#### 9.5.2. Раздел ПОБ «Регистрационный статус в мире»

В данном разделе ПОБ должна быть представлена краткая обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в странах мира, одобренные показания к применению, зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих на дату подготовки ПОБ регистраций.

#### 9.5.3. Раздел ПОБ «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности»

В разделе представляется описание существенных мер, принятых за отчетный период, как в отношении продолжающихся клинических исследований/испытаний, так и пострегистрационного применения, со стороны уполномоченных органов, держателя регистрационного удостоверения, спонсора/заявителя клинических исследований, комитета по мониторингу/оценке данных, комитета по этике на основании данных по безопасности, которые:

- оказали существенное влияние на соотношение польза-риск зарегистрированного лекарственного средства; и/или
- оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования(-ий) или в целом на программу клинической разработки лекарственного средства.

В разделе должны быть указаны основания для принятия данных мер и при необходимости дополнительная информация, если таковые доступны.

1. Меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного средства могут включать:

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования/испытания по аспектам безопасности или этическим вопросам;

- частичная или полная приостановка клинического исследования/испытания либо полная остановка клиническая исследования/испытания ранее планируемого срока по причине выявленных данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности;
- отзыв исследуемого лекарственного средства или препарата сравнения;
- отказ в получении разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отзыв подачи заявления на регистрацию;
- введение мер минимизации риска, включая:
- изменения в протокол исследования/испытания, обусловленные данными по безопасности или эффективности (такие, как изменение режима дозирования, изменения критериев включения/невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования/испытания);
- ограничения исследуемой популяции или показаний к применению;
- изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;
- изменения состава;
- дополнительное требование уполномоченных органов по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного средства;
- специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников; и
- планирование проведения новых исследований по оценке аспектов профиля безопасности.

2. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного средства включают:

- отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;
- приостановка или отзыв регистрационного удостоверения;
- введение плана минимизации риска, включая:
- существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;
- существенные изменения инструкции по медицинскому применению, которые могут повлиять на программу разработки, включая ограничения

показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственное средство;

- специальное информирование медицинских работников; и
- требование по проведению пострегистрационного исследования со стороны уполномоченных органов.

#### 9.5.4. Раздел ПОБ «Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного средства»

В разделе перечисляется информация обо всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию по безопасности лекарственного средства за отчетный период. Данные существенные изменения включают изменения в разделы противопоказаний, предостережений, особых указаний, дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия; важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований/испытаний; важные данные доклинических исследований (например, изучение канцерогенности). Информация по данным изменениям должна быть представлена в соответствующих разделах ПОБ. В приложении к ПОБ должна прилагаться версия справочной информации по безопасности лекарственного средства с соответствующими изменениями.

Держатель регистрационного удостоверения также представляет информацию о внесенных и находящихся на этапе внесения изменениях в инструкцию по медицинскому применению на основании обновленной версии основной информации по безопасности держателя регистрационного удостоверения с представлением ее в приложении.

#### 9.5.5. Раздел ПОБ «Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию»

ПОБ должен содержать точную оценку количества пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного средства, включая все данные в отношении объема продаж и количества назначений. Данная оценка должна сопровождаться качественным и количественным анализом применения в реальной медицинской практике с указанием того, каким образом это может отличаться от одобренного применения, основываясь на всех данных доступных держателю регистрационного удостоверения и результатах наблюдательных исследований по оценке использования лекарственного средства.

В данном разделе должна быть представлена оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного средства, включая краткое

описание используемого для оценки метода и указания недостатков используемого метода.

Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъект/пациента должны использоваться во всех разделах ПОБ для одного лекарственного средства. Если уместным является замена используемого метода оценки, оба метода и расчеты по ним должны быть представлены в ПОБ с объяснением замены

#### 9.5.5.1. Подраздел ПОБ «Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях»

Данный раздел ПОБ должен содержать следующую информацию по пациентам, включенным в клинические исследования/испытания (рекомендуется табличный формат):

- кумулятивное число субъектов исследования, включенных в продолжающиеся и завершённые клинические исследования/испытания и подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного средства, плацебо, или/и активного препарата сравнения от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного средства. Может признаваться, что для лекарственных средств, длительное время находящихся в обращении, детальная информация может не быть доступна;
- более детальная кумулятивная информация по субъектам исследования, подвергшимся воздействию, при наличии (например, сгруппированная по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);
- важные различия между исследованиями/испытаниями в отношении назначаемых доз, путей введения, подгрупп пациентов;
- в случае, если клинические исследования/испытания проводились на особых группах пациентов (например, беременные женщины, пациенты с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы; пациенты с клинически значимым генетическим полиморфизмом), должны быть представлены данные по воздействию;
- при наличии существенных различий по времени воздействия между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного средства или препарата(-ов) сравнения, или несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями/испытаниями, необходимо сделать оценку



воздействия в выражении субъект-время (пациенто-дни, -месяцы или – годы);

- данные по воздействию исследуемого препарата на здоровых добровольцев может иметь меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного средства в целом, в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности, когда пациенты подвергаются воздействию единичной дозы. Подобные данные должны быть представлены отдельно с пояснениями в случае необходимости;
- в случае, если в обобщенной информации по нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований/испытаний, указаны серьезные нежелательные реакции, должно быть сделано соответствующее указание по оценке воздействия на пациента, когда это возможно;
- для определенных особо важных клинических исследований/испытаний демографическая характеристика пациентов должна быть представлена отдельно.

#### 9.5.5.2. Подраздел ПОБ «Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию, по данным применения на рынке»

В случаях, когда это возможно, должна быть представлена отдельная оценка по кумулятивному воздействию (начиная от международной даты регистрации) и воздействию за определенный интервал (от даты окончания сбора данных по предшествующему ПОБ). В разделе должна быть представлена оценка по количеству пациентов, подвергшихся воздействию и методу(-ам), с помощью которых выполнялось определение и оценка. Должно быть представлено обоснование, если выполнение расчета числа пациентов, подвергшихся воздействию, невозможно осуществить. Если невозможно выполнить оценку числа пациентов, должны быть представлены альтернативные варианты оценки с указанием метода (-ов) их выполнения. Примером альтернативного показателя оценки воздействия является 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 (DDD) для получения данных по воздействию на пациентов.

Данные по воздействию должны быть приведены по следующим категориям использования лекарственного средства:

1. Пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований/испытаний):

Должна быть представлена общая оценка. В дополнение данные должны быть представлены с разбивкой по полу, возрасту, показаниям, дозам, формам выпуска и регионам, где это применимо. В зависимости от лекарственного средства, 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 представлены данные по воздействию внутри соответствующей подгруппы, если это возможно.

2. Пострегистрационное применение у особых популяционных групп:

В случае, если на пострегистрационном этапе лекарственное средство используется у особых популяционных групп, должна быть представлена доступная информация в отношении кумулятивного числа пациентов, подвергшихся воздействию, и используемый метод расчета. Источники этих данных могут включать неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных по особым популяционным подгруппам, включая регистры. Популяции, включаемые в оценку по данному разделу включают, но не ограничиваются следующими:

- педиатрическая популяция;
- популяция пожилого возраста;
- женщины в период беременности и лактации;
- 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;
- подпопуляции с носительством генетического полиморфизма (-ов);
- пациенты с иной расовой или этнической принадлежностью.

3. Особенности применения лекарственного средства

В случае, если держателю регистрационного удостоверения становится известна информация об определенных особенностях применения лекарственного средства, должно быть приведено описание данных особенностей и сделана соответствующая оценка и интерпретация данных по безопасности. К числу таких особенностей относится, в частности, применение в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных. Если имеются соответствующие

данные, держатель регистрационного удостоверения может сделать комментарий в отношении того, насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований, либо обусловлено отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив. Должна быть представлена количественная оценка по объему данного применения, если подобные данные имеются.

#### 9.5.6. Раздел ПОБ «Обобщенные табличные данные»

Целью данного раздела ПОБ является представление данных по нежелательным реакциям/явлениям, выявленным в ходе клинических исследований в форме обобщенных табличных данных. На усмотрение держателя регистрационного удостоверения может быть приведено графическое отображение определенных аспектов данных с целью облегчения восприятия и понимания.

Отнесение к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных должно соответствовать отнесению, сделанному по результатам оценки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях с использованием критериев серьезности, установленных законодательством. Оценка серьезности не должна изменяться при подготовке данных для включения в ПОБ.

##### 9.5.6.1. Подраздел ПОБ «Справочная информация»

В данном подразделе указывается версия словаря медицинской терминологии (MedDRA), используемого для анализа нежелательных явлений/реакций.

##### 9.5.6.2. Подраздел ПОБ «Обобщенные табличные данные по серьезным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований/испытаний»

В данном подразделе ПОБ должно быть приведено обоснование по приложению, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были выявлены в ходе клинических исследований/испытаний, организованных держателем регистрационного удостоверения, начиная от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного средства до даты окончания сбора данных по текущему ПОБ. Держателем регистрационного удостоверения должны быть сделаны объяснения всех исключаемых данных (например, данные по результатам клинического исследования/испытания могут быть недоступны на протяжении нескольких лет). Данные в табличной форме должны быть сгруппированы в соответствии с классификационным отнесением нежелательных реакций по органно-системным классам для исследуемого лекарственного средства, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это является целесообразным, данные

должны быть представлены в группированном виде по клиническим исследованиям/испытаниям, показаниям, путям введения и иным переменным.

Должны быть рассмотрены следующие аспекты.

Рекомендуется представление оценки причинно-следственной связи по редким нежелательным реакциям. Следует представлять данные по всем серьезным нежелательным явлениям и для исследуемого лекарственного средства, и для препаратов сравнения и плацебо с тем, чтобы была возможность сделать групповое сравнение, в том числе, в отношении частоты. Полезным является представление данных с отражением взаимосвязи назначаемой дозы и частоты.

Обобщенные табличные данные должны включать как ослепленные, так и разослепленные данные по серьезным нежелательным явлениям в клинических исследованиях. Разослепленные данные могут быть представлены по результатам завершенных клинических исследований и по отдельным индивидуальным случаям, которые были разослеплены по определенным причинам, например по аспектам безопасности или выполнения требований незамедлительного репортирования. Спонсоры/заявители клинического исследования/испытания и держатели регистрационных удостоверений не выполняют разослепление непосредственно в связи с подготовкой ПОБ.

Определенные нежелательные реакции могут быть исключены из обобщающей информации, но все подобные исключения должны обосновываться в отчете. Например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключаемые из процедуры незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции, или совпадают с конечными точками.

#### 9.5.6.3. Подраздел ПОБ «Обобщенные табличные данные по данным пострегистрационного применения»

В данном разделе ПОБ представляется обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные по нежелательным реакциям кумулятивно за весь период и за отчетный период, от даты международной регистрации лекарственного средства до даты окончания сбора данных, Включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования, включая данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченных органов и данных, опубликованных в медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции должны быть

представлены в отдельных таблицах. В таблице данные должны быть распределены согласно классификации по органо-функциональным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

#### 9.5.7. Раздел ПОБ «Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований/испытаний за отчетный период»

Держатель регистрационного удостоверения должен представить в приложении перечисление организованных им интервенционных клинических исследований с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков, подтверждения профиля безопасности лекарственного средства или оценки эффективности мер минимизации риска, которые были завершены или продолжают выполняться в отчетный период.

Если это представляется возможным, данные следует разбить на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослые по сравнению с детской популяцией), показаниям, режимам дозирования и регионам.

Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, должны быть представлены в табличной форме в разделе 15 ПОБ («Обзор по сигналам: новые, находящиеся в работе или завершенные»). Для сигналов делается оценка, являются ли данные сигналы потенциальными или идентифицированными рисками, риск должен быть оценен и характеризуется в разделах 16.3 ПОБ («Оценка рисков и новой информации») и 16.4 («Характеристика рисков»), соответственно.

В данном разделе ПОБ должна быть представлена обобщающая информация по клинически важным данным по эффективности и безопасности, полученным из следующих источников за отчетный период:

##### 9.5.7.1. Подраздел «Завершенные клинические исследования»

Данный подраздел ПОБ должен представлять краткую информацию по клинически важным данным по эффективности и безопасности, полученным в результате завершенных за отчетный период клинических исследований/испытаний. Данная информация должна быть представлена в сжатом виде или в форме синопсиса. Он может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

#### 9.5.7.2. Подраздел ПОБ «Продолжающиеся клинические исследования/испытания»

В случае, если держателю регистрационного удостоверения становится известна какая-либо клинически важная информация, которая была получена в ходе продолжающихся клинических исследований/испытаний (например, выявленная в ходе промежуточного анализа безопасности либо в результате разослепления выявленных серьезных нежелательных явлений), в данном разделе должна быть кратко изложена информация по выявленной новой информации по безопасности. Этот раздел также может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

#### 9.5.7.3. Подраздел ПОБ «Длительное последующее наблюдение»

В тех случаях, когда имеются данные по длительному последующему наблюдению пациентов, включенных в клинические исследования/испытания, в разделе приводится информация по полученным в результате длительного последующего наблюдения значимым с точки зрения профиля безопасности данным.

#### 9.5.7.4. Подраздел ПОБ «Иное терапевтическое применение лекарственных средств»

Данный подраздел ПОБ должен включать клинически важную информацию по безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам (например, программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа и иные).

#### 9.5.7.5. Подраздел ПОБ «Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций»

В случае, если иное не определено Уполномоченным органом, следующие данные должны быть представлены в отношении комбинированной терапии:

а) В случае, если лекарственное средство также одобрено для назначения в качестве компонента фиксированной лекарственной терапии или многокомпонентного режима лекарственной терапии, в разделе должны быть обобщены важные данные по безопасности применения комбинированной терапии.

б) В случае, если лекарственное средство является комбинированным лекарственным средством, данный раздел должен обобщать важную информацию по безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

#### 9.5.8. Раздел ПОБ «Данные неинтервенционных исследований»

В данном разделе обобщается соответствующая информация по безопасности или данные об их влиянии на оценку соотношения польза-риск, полученная по результатам неинтервенционных клинических исследований/испытаний (например, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга), организованных держателем регистрационного удостоверения, которая стала доступна в отчетный период. Раздел должен включать данные, имеющие отношение к аспектам профиля безопасности, полученные по результатам исследований по оценке использования лекарственного средства.

Держатель регистрационного удостоверения должен включать в приложение к отчету перечень всех неинтервенционных исследований/испытаний, организованных держателем регистрационного удостоверения, выполненных с целью выявления, характеристики и количественной оценки вызывающих опасения аспектов профиля безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного средства или оценки эффективности мер минимизации риска, которые были выполнены или выполняются на протяжении отчетного периода (например, пострегистрационные исследования безопасности). Отчеты о стадии выполнения или итоговые отчеты, которые были подготовлены на протяжении отчетного периода, должны включаться в приложение к ПОБ.

#### 9.5.9. Раздел ПОБ «Данные других клинических исследований и из других источников»

В разделе должна быть обобщена информация, имеющая отношение к оценке соотношения польза-риск лекарственного средства и полученная по результатам иных клинических исследований либо полученная из иных источников, к которым имелся доступ у держателя регистрационного удостоверения, за отчетный период (например, результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке лекарственного средства и иные).

#### 9.5.10. Раздел ПОБ «Данные доклинических исследований»

В разделе представляется обобщенная информация по значимым в отношении профиля безопасности данным, полученным в результате доклинических

исследований *in vivo* и *in vitro* (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Оценка влияния полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе 16 («Сигнал и оценка риска») и разделе 18 («Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям») ПОБ.

#### 9.5.11. Раздел ПОБ «Литература»

Раздел включает обобщение полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в прошедшей экспертную оценку научной литературе, либо были получены из неопубликованных монографий, которые имеют отношение к лекарственному средству и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

Литературный поиск для подготовки ПОБ должен быть шире, чем осуществляемый с целью поиска индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, поскольку должен включать также исследования, в ходе которых были оценены исходы с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

Особые аспекты профиля безопасности, которые должны включаться в поиск, но которые могут не быть выявлены при его осуществлении с целью получения данных по индивидуальным случаям нежелательных реакций, включают:

- исходы беременности (включая прерывание), которые не сопровождаются нежелательными последствиями;
- применение в педиатрической популяции;
- применение по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированным программам назначения;
- отсутствие эффективности;
- асимптоматическая передозировка, несоответствующее и неправильное применение;
- медицинские ошибки, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений;
- важные результаты доклинических исследований.

В случае, если это применимо, в разделе должна быть рассмотрена информация по другим активным веществам данной группы.

#### 9.5.12. Раздел ПОБ «Другие периодические отчеты»



Данный раздел ПОБ применим только в тех определенных случаях, когда по договоренности с уполномоченными органами держателем регистрационного удостоверения готовится более одного ПОБ на лекарственное средство в случае фиксированной комбинации, лекарственного средства с множественными показаниями и/или формами выпуска. В целом держатель регистрационного удостоверения готовит один ПОБ на одно действующее вещество (за исключением случаев, если иное не требуется Уполномоченным органом); в случае если подготовлено несколько ПОБ для одного лекарственного средства, в данном разделе должны быть обобщены значимые данные по безопасности из других ПОБ, если она не представлена в иных разделах данного ПОБ.

В случае наличия доступа, на основании контрактных договоренностей, держатель регистрационного удостоверения должен представить в обобщенном виде значимые данные по безопасности, полученные в представляемых в ПОБ за отчетный период другими сторонами (например, спонсорами или иными партнерами).

#### 9.5.13. Раздел ПОБ «Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях»

Данные, полученные в ходе клинических исследований, которые могут свидетельствовать о недостаточной терапевтической эффективности, либо недостаточной терапевтической эффективности в отношении принятой терапии, для лекарственных средств, используемых для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, эти данные могут свидетельствовать о значительном риске для целевой популяции и должны быть проанализированы и обобщены в данном разделе ПОБ.

В случае, если это применимо к оценке соотношения польза-риск, данные клинических исследований, демонстрирующие недостаточную терапевтическую лекарственных средств, не предназначенных для лечения жизнеугрожающей патологии, должны также быть проанализированы в данном разделе.

#### 9.5.14. Раздел ПОБ «Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ»

В разделе обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки ПОБ. Примеры включают данные клинически значимых новых публикаций, важные данные последующего наблюдения, клинически важные токсикологические данные, а также все действия держателя

регистрационного удостоверения, комитетов по оценке данных, уполномоченных органов, предпринятые в связи с аспектами профиля безопасности. Новые индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях не должны включаться в раздел, за исключением случаев, когда они могут представлять важный показательный случай (например, первый случай развития важного нежелательного явления) или важный сигнал по безопасности.

Данные раздела должны быть учтены при оценке риска и новой информации.

#### 9.5.15. Раздел ПОБ «Обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершённые»

Целью данного раздела является представление исчерпывающего обзора выявленных сигналов, сигналов на этапе оценки и прошедших оценку за отчетный период.

Держателем регистрационного удостоверения должно быть представлено краткое описание метода, который используется для выявления сигналов, а также источники данных для выявления сигналов.

К новым выявленным сигналам относятся сигналы, которые были выявлены за отчетный период. К рассматриваемым сигналам относят сигналы, которые находились на этапе оценки на дату окончания сбора данных. К завершённым относят сигналы, оценка которых была завершена за отчетный период. Сигналы, которые являются одновременно и новыми и завершёнными за отчетный период должны быть отнесены в раздел завершённых сигналов.

Раздел должен включать данные по рассматриваемым и завершённым за отчетный период сигналам, приведенные в табличной форме. Таблица прилагается к отчету в форме приложения. На усмотрение держателя регистрационного удостоверения, данная информация может также включать кумулятивные данные по сигналам, включая ранее завершённые сигналы, при этом должна быть указана дата, от которой выполнено обобщение по сигналам.

Детальная оценка сигналов включается в разделы ПОБ 16.2 («Оценка сигнала») и 16.3 («Оценка рисков и новой информации»).

#### 9.5.16. Раздел ПОБ «Сигналы и оценка риска»

##### 9.5.16.1. Подраздел ПОБ «Обобщенная информация по проблемам по безопасности»

Целью подраздела является представление базисной обобщающей информации по важным аспектам профиля безопасности, представляющим проблемы по безопасности, с указанием по каждой проблеме по безопасности какая новая

информация и оценка по данным аспектам может быть сделана. При определении важности каждого из аспектов риска следует рассмотреть следующие факторы:

- серьезность риска с медицинской точки зрения, включая влияние на индивидуальное состояние пациентов;
- частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость;
- потенциальное влияние на общественное здоровье (частота в популяции; размер популяции, подвергшийся воздействию); и
- общественное приятие риска в случаях возможности влияния на общественное здоровье (например, отказ от программы вакцинации).

Обобщающая информация должна представлять имеющиеся сведения по лекарственному средству от начала отчетного периода ПОБ и отражать:

- важные идентифицированные риски;
- важные потенциальные риски;
- важную отсутствующую информацию.

Для лекарственных средств, имеющих спецификацию по безопасности, информация, включаемая в данный подраздел, должна совпадать с обобщающей информацией, представленной в текущей версии спецификации по безопасности на момент начала отчетного периода ПОБ.

Для лекарственных средств, не имеющих спецификацию по безопасности, данный подраздел должен представлять информацию по важным идентифицированным, потенциальным рискам и важной отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного средства на основании данных до- и пострегистрационного периода. Примеры могут включать следующую информацию:

- важные нежелательные реакции;
- взаимодействия с другими лекарственными средствами;
- выявленные медицинские ошибки или промахи, в случаях, не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций;
- взаимодействия с продуктами питания или иными веществами;
- результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности;
- классовые фармакологические эффекты.

Обобщение по важной отсутствующей информации должно оценить критичность пробелов в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

9.5.16.2. Подраздел ПОБ «Оценка сигнала»

Информация, представляемая в подразделе, должна обобщать результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период; могут быть две основных категории:

1. Сигналы, которые по результатам оценки могут быть отнесены к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности. Данные завершенные сигналы обсуждаются в разделе 16.3 ПОБ («Оценка рисков и новой информации»).

2. Сигналы, которые по результатам оценки были отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки имеющейся на момент проведения процедуры информации. По данной категории сигналов должно быть представлено описание каждого сигнала с целью обоснования его отклонения от категории сигнала. Данное описание может быть включено в основной текст ПОБ или в приложение к отчету.

Для сигналов, по которым была завершена процедура оценки за отчетный период, рекомендуется соблюдение соответствия между объемом и детализацией данных по оценке сигнала и значимостью данного аспекта профиля безопасности для общественного здоровья, а также степенью достаточности доказательной базы.

Данная информация должна включать следующие аспекты:

- источник или побудительный момент формирования сигнала;
- обоснование, имеющее отношение к оценке;
- методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;
- результаты: обобщенная информация по критическому анализу данных, рассматриваемых при оценке сигнала;
- обсуждение;
- заключение, включая предлагаемые действия.

#### 9.5.16.3. Подраздел ПОБ «Оценка рисков и новой информации»

Держатель регистрационного удостоверения должен представить критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении новых или ранее выявленных рисков (важную или иную).

Данный подраздел ПОБ должен содержать описание и оценку всех рисков, выявленных за отчетный период, а также оценку влияния новых данных на ранее выявленные риски. В раздел не включается обобщающая или повторяющаяся информация, включенная в другие разделы ПОБ, но представляется

интерпретация и оценка новой информации применительно к характеристике профиля риска.

Новая информация должна быть представлена по следующим разделам:

- новые потенциальные риски;
- новые идентифицированные риски;
- новая информация по ранее выявленным рискам (потенциальным и идентифицированным);
- обновление по важной отсутствующей информации.

Представляется краткое описание важных рисков. Для рисков, относимых к иным и не относимых к «важным» рискам, по которым была получена новая информация за отчетный период, уровень детализации должен соответствовать имеющейся доказательной базе по данному риску и значимости его влияния на общественное здоровье.

Вся новая информация по влиянию лекарственного средства на популяцию либо данные по ранее отсутствующей информации должны быть критически оценены. Указывается, какие из аспектов профилей безопасности, вызывающих опасения, и неясных аспектов профиля безопасности, остались невыясненными.

#### 9.5.16.4. Подраздел ПОБ «Характеристика рисков»

В подразделе дается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

В случае, когда это применимо, принимая во внимание источник данных, информация по рискам должна включать следующее:

- частота;
- число выявленных случаев (числитель); точность оценки, принимая во внимание источник данных;
- объем назначений (знаменатель), выраженное как число пациентов, пациенто-месяцев (-лет) и т.д.; точность оценки;
- оценка относительного риска и точность оценки;
- оценка абсолютного риска и точность оценки;
- влияние на пациента (влияние на симптомы, качество жизни);
- влияние на общественное здоровье;
- факторы риска (например, индивидуальные факторы риска (рассматривается возраст, беременность/лактация, нарушение функции

печени/почек, значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и/или этническая принадлежность), доза);

- 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 их наличии.

При подготовке ПОБ для лекарственных средств с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения, в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам, может быть обоснованное представление данных по рискам отдельно по показаниям, формам выпуска или способам введения. Могут быть представлены следующие разделы:

- риски, характерные для действующего вещества;
- риски, характерные для определенных форм выпуска или способов введения (включая воздействие при выполнении профессиональной деятельности);
- риски, характерные для определенных популяций;
- риски, связанные с применением без назначения врача (для действующих веществ, которые представлены в формах, отпускаемых по рецепту и без рецепта);
- проблемы по безопасности, связанные с отсутствующей информацией.

9.5.16.5. Подраздел ПОБ «Эффективность мер минимизации риска (если применимо)»

Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного средства, либо снижение степени их тяжести при возникновении. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций. Меры минимизации риска включают рутинные меры минимизации риска (например, изменения в инструкцию по медицинскому применению) или дополнительные

меры минимизации риска (например, прямое информирование специалистов системы здравоохранения/образовательные материалы).

В подразделе должны быть представлены результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и/или ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты оценки за отчетный период представляются в приложении к отчету.

#### 9.5.17. Раздел ПОБ «Оценка пользы»

##### 9.5.17.1. Подраздел ПОБ «Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике»

В подразделе суммируется основная информация по эффективности лекарственного средства в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению.

Для лекарственных средств с несколькими показаниями, целевыми популяциями и/или способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

Для лекарственных средств, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы лекарственного средства, отраженной в подразделе ПОБ 17.3 («Характеристика пользы»). Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, может варьироваться по различным лекарственным средствам, включая в случаях, когда это применимо, следующие аспекты:

- эпидемиология и происхождение заболевания;
- характеристика пользы (например, диагностическое, профилактическое, симптоматическое, болезнь-модифицирующее);
- важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);
- доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (например,

сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, наблюдательные исследования); и

- 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.

#### 9.5.17.2. Подраздел ПОБ «Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике»

Для некоторых лекарственных средств за отчетный период может быть получена новая информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая должна быть представлена в подразделе. Отдельная информация по доказательной базе в отношении не одобренных показаний применению не включается в раздел, за исключением случаев, когда это имеет отношение к оценке соотношения польза-риск.

Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, антиинфекционным и иным препаратам, для которых изменения терапевтической среды могут повлиять на соотношение польза/риск с течением времени.

Содержание и степень детализации информации, представляемой в данном разделе, может варьироваться в зависимости от лекарственного средства; в случае отсутствия новой информации за отчетный период, может быть сделана ссылка на раздел 17.1 («Важная базисная информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике»).

#### 9.5.17.3. Подраздел ПОБ «Характеристика пользы»

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел 17.1 («Важная базисная эффективность в клинических исследованиях и информация по эффективности в медицинской практике»).

В случае если за отчетный период была получена новая информация по терапевтической пользе и не было значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводятся объединенные данные по базисной и новой информации.



В случае наличия существенных изменений профиля безопасности, либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в разделе должна быть приведена краткая, но критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практике, с приведением данных по следующим аспектам:

- краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе; рассматривается сравнительный аспект эффективности, степень выраженности эффекта, правильность статистической обработки, слабые и сильные аспекты методологии, соответствие данных в разных исследованиях/испытаниях;
- новая информация, поставившая под сомнение суррогатные конечные точки, если таковые использовались;
- клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;
- обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами (например, информация о недостаточности терапевтического эффекта по какой-либо популяционной подгруппе);
- адекватность характеристики доза-терапевтический ответ;
- продолжительность эффекта;
- сравнительная эффективность; и
- определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в клинических исследованиях, могут быть обобщены с популяцией, в которой применяется лекарственное средство в медицинской практике.

9.5.18. Раздел ПОБ «Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям»

В разделе держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска лекарственного средства при его применении в клинической практике. Представляется критический анализ и объединенная информация по предыдущим разделам в части пользы и риска без дублирования с информацией в подразделах 16.3 («Оценка рисков и новой информации») и 17.3 («Характеристика пользы»).

9.5.18.1. Подраздел ПОБ «Контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность в лекарственном средстве и важные альтернативы»

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном средстве по одобренным показаниям и суммировано по

альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным; включая отсутствие лечения).

9.5.18.2. Подраздел ПОБ «Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск»  
Соотношение польза-риск имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для лекарственных средств, 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 соотношения польза-риск должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп, если это возможно.

а) Основные вопросы в отношении пользы и рисков:

- Ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, должна быть объединена с целью оценки их соотношения.
- Оценивается направленность применения лекарственного средства: излечение, профилактика, диагностика; степень тяжести и серьезность заболевания; целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания).
- В отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, обобщаемость, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы.
- В отношении риска оценивается клиническая значимость (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с применением не по одобренным показаниям, новым показаниям, неправильным применением.
- При формулировке оценки соотношения польза-риск рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

б) Представляется описание и аргументации используемой методологии для оценки соотношения польза-риск:

- предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения польза-риск;

- комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;
- если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;
- экономическая оценка (например, стоимость-эффективность) не должна рассматриваться при оценке соотношения польза-риск.

#### 9.5.19. Раздел ПОБ «Заключение и действия»

Заключительный раздел ПОБ должен содержать заключение о влиянии всей новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения польза-риск по каждому одобренному показанию, а также подгруппам пациентам, в случаях, когда это применимо.

Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения польза-риск, держатель регистрационного удостоверения должен оценить необходимость внесения изменений в информацию о лекарственном средстве и предложить контекст соответствующих изменений.

Заключение должно включать предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценке соотношения польза-риск с целью их последующего обсуждения с соответствующими уполномоченными органами. Данные предложения могут включать меры минимизации риска.

Для лекарственных средств, имеющих план по фармаконадзору и минимизации риска, предложения должны быть включены в план по фармаконадзору и план минимизации риска.

#### 9.5.20. Раздел ПОБ «Приложения к ПОБ»

ПОБ должен включать следующие приложения:

1. Справочная информация
2. Кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований/испытаний, а также кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения
3. Табличные данные по сигналам (если не включены в основную часть ПОБ)
4. Перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности (Список всех пострегистрационных интервенционных и неинтервенционных исследований безопасности, финансируемых держателем регистрационного удостоверения, цель которых - выявить,

охарактеризовать и количественно оценить проблемы безопасности или подтвердить профиль безопасности лекарственного препарата или оценить эффективность мер по снижению риска).

5. Список источников данных, использованных при подготовке ПОБ
6. Предлагаемые проекты по информации, связанные с лекарственным средством (инструкция по применению и краткая характеристика лекарственного средства).
7. Предлагаемые дополнительные меры фармаконадзора и меры по минимизации рисков.
8. Обобщенная информация по вопросам безопасности лекарственных средств на начало отчетного периода в соответствии с редакцией модуля SVII Части II плана управления рисками.
9. Заключительные отчеты всех пострегистрационных исследований безопасности (все пострегистрационные исследования, финансируемые лицензиатом, целью которых является выявление, характеристика и количественная оценка проблем безопасности, или утверждение профиля безопасности лекарственного препарата, или оценка эффективности мер по снижению риска или мер по снижению риска) заключительные отчеты интервенционных и невмешательских исследований безопасности)
10. Отчеты о результатах исследований или других мер по оценке эффективности мер по минимизации рисков.

#### **9.6. Система качества ПОБ на уровне держателя регистрационных удостоверений**

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь сформированные структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления ПОБ, включая контроль исполнения в процессе и после их оценки. Данные структуры и процессы должны быть описаны в письменных процедурах системы качества держателя регистрационного удостоверения.

Процессы фармаконадзора включают ряд направлений, которые могут оказать непосредственное влияние на качество ПОБ (например, обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований; обзор литературы; выявление, валидация и оценка сигнала; дополнительные меры по фармаконадзору и пострегистрационной исследовательской деятельности; процедуры обработки и объединения данных при оценке пользы и риска и иные). Система качества должна описывать

взаимосвязь между процессами, каналы информирования и обязанности по процедурам сбора всей имеющейся информации для включения в ПОБ. Должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в ПОБ. Важность интегрированной оценки соотношения польза-риск определяет необходимость обеспечения вклада различных департаментов/отделов при подготовке ПОБ.

ПОБ должен содержать оценку специальных запросов по аспектам профиля безопасности со стороны Уполномоченного органа. У держателя регистрационного удостоверения должен иметься механизм, обеспечивающий надлежащую обработку и ответы на запрос Уполномоченного органа.

Представление обобщающих табличных данных должно подвергаться процедуре верификации данных в отношении баз данных держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных в отношении нежелательных реакций/явлений. Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества должны быть надлежащим образом документированы.

Надлежащая система качества держателя регистрационного удостоверения должна исключить риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как:

- непредставление отчета: полное непредставление ПОБ, нарушение графика или сроков подачи ПОБ (без предварительного согласования с Уполномоченным органом);
- необоснованное непредставление запрошенной информации;
- низкое качество отчетов (плохое документирование либо недостаточная информация или оценка представлена по новой информации по безопасности, сигналы по безопасности, оценка риска, оценка пользы и интегрированный анализ соотношения польза-риск, отсутствие указания о неправильном применении, отсутствие стандартной терминологии, необоснованное исключение случаев, непредставление информации по факторам риска);
- представление ПОБ без отражения ранее полученных запросов от Уполномоченного органа.

Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления ПОБ должны быть документированы и соответствующие корректировочные и

предупреждающие действия приняты. Данная документация должна быть доступна в любое время.

В случае делегирования обязанностей по подготовке ПОБ третьим сторонам, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям законодательства.

#### **9.7. Обучение персонала процедурам по ПОБ**

Ответственностью лица уполномоченного по фармаконадзору, является обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, оценке медицинской информации и контролю качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления ПОБ. При необходимости выполняется необходимое обучение по различным составляющим процессам, аспектам знаний и навыкам. Направления обучения должны включать аспекты законодательства, руководств, научную оценку данных, письменные процедуры по аспектам подготовки ПОБ. Документирование процесса обучения должно подтверждать его прохождение до начала выполнения соответствующих функций по ПОБ.

#### **9.8. Порядок представления ПОБ**

##### **9.8.1. Стандартный порядок представления ПОБ**

Периодичность и сроки представления ПОБ определяется на основании перечня по ссылке «Перечень дат регистрации лекарственных средств в Европейском Союзе (ЕС) и сроки подачи ПОБ («List of EURDs and frequency of submission of PSURs»), доступном на официальном сайте Европейского агентства по лекарственным средствам.

Для лекарственных средств, международные непатентованные наименования которых не включено в указанный перечень, периодичность представления ПОБ следующая:

- каждые 6 месяцев от даты государственной регистрации лекарственного средства в Азербайджанской Республике или от международной даты регистрации на протяжении первых 2 лет;
- ежегодно на протяжении последующих 2 лет;
- далее - каждые 3 года.

Срок подачи ПОБ от даты окончания сбора данных составляет не более 90 календарных дней.

##### **9.8.2. Внеочередная подача ПОБ**

ПОБ подлежит подаче незамедлительно, в срок до 60 календарных дней, от даты получения письменного запроса Уполномоченного органа.

### 9.8.3. Форма подачи ПОБ

ПОБ предоставляется в Уполномоченный орган с официальным сопроводительным письмом.

### 9.9. Процесс оценки ПОБ

Уполномоченным органом должно обеспечиваться выполнение оценки периодических отчетов по безопасности с целью определения соответствия требованиям законодательства, а также возможных изменений профиля безопасности лекарственного средства и влияния данных изменений на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства. По результатам оценки составляется экспертное заключение.

## 10. Управление сигналом

### 10.1. Структуры и процессы

#### 10.1.1. Источники получения сигналов и их обработка

10.1.1.1. Источники получения сигналов включают все данные, получаемые при применении лекарственных средств, включая доклинические, клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные могут включать сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

10.1.1.2. Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в ИСНР, включенных в базы данных о нежелательных реакциях, статьях из научной литературы, периодических отчетах по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках нормативно-правовых процедур (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения польза-риск лекарственных средств.

10.1.1.3. Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований/испытаний, включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы. Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами определенных типов нежелательных реакций.

10.1.1.4. Другие источники информации включают Интернет-ресурсы, цифровые средства (такие как общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить об опыте развития нежелательных реакций на лекарственные средства.

#### 10.1.2. Методология обработки сигналов

10.1.2.1. Обнаружение сигналов должно придерживаться структурированной и признанной методологии, которая может варьироваться в зависимости от вида лекарственного средства, по которому выполняется процедура.

10.1.2.2. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна принимать во внимание клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные.

10.1.2.3. При приоритизации сигналов учитывают различные факторы: новизну выявленной взаимосвязи или лекарственного средства, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения.

#### 10.1.3. Процесс обработки сигналов

##### 10.1.3.1. Введение

10.1.3.1.1. Процесс обработки сигналов включает все стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполнения обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных лекарственных средств.

10.1.3.1.2. Процесс обработки сигналов включает следующие стадии:

- выявление сигнала;
- валидация сигнала;
- анализ и приоритизация сигнала;
- оценка сигнала;
- рекомендации по действиям;
- обмен информацией.

10.1.3.1.3. Несмотря на то, что эти стадии, как правило, придерживаются логической последовательности, широкий ряд доступных источников информации,



используемых для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, например:

- а) Когда обнаружение сигналов в основном базируется на обзоре ИСНР, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;
- б) Если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных;
- в) Рекомендации по действиям и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса.

#### 10.1.3.2. Выявление сигнала

10.1.3.2.1. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

- используемый метод должен соответствовать объему данных; например, использование сложных статистических методов может не подходить для небольшого объема данных;
- необходимо учитывать данные из всех соответствующих источников;
- в наличии должны быть системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;
- результаты обзора кумулятивных данных должны своевременно и надлежащим образом оцениваться квалифицированным лицом;
- при обнаружении угрозы общественному здоровью должны предприниматься незамедлительные и эффективные действия;
- процесс выявления сигналов должен быть надлежащим образом документирован, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

10.1.3.2.2. Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных ИСНР, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих двух методов.

#### 10.1.3.2.3. Обзор ИСНР

ИСНР могут быть получены из спонтанной системы репортирования, активных форм мониторинга, клинических исследований или могут быть опубликованы в медицинской литературе. Даже одного сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (например, одно сообщение об анафилактическом шоке)

может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемое лекарственное средство (например, введенная доза) и нежелательную реакцию (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного средства, наличие потенциальных альтернативных причин развития нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и достоверность биологической и фармакологической связи.

#### 10.1.3.2.4. Статистические анализы в больших базах данных

Существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, т.е. более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции на соответствующее действующее вещество/лекарственное средство по сравнению с другими действующими веществами/лекарственными средствами в базе данных. Использование статистических методов подходит не для всех ситуаций. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность нежелательной реакции.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики действующего вещества/ лекарственного средства, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков.

#### 10.1.3.2.5. Комбинация статистических методов и обзора ИСНР

Статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных ИСНР, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее трех сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой нежелательной реакции и сигнала,

влияния на общественное здоровье и степени распространенности использования лекарственных средств.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие ИСНР следует в дальнейшем изучать по отдельности.

Независимо от используемого статистического метода, процедура обнаружения сигналов всегда должна включать клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом процесса выявления и валидации сигнала.

#### 10.1.3.3. Валидация сигнала

10.1.3.3.1. При выявлении сигнала далее выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или новом аспекте ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала, независимо от источника его получения, необходимо учитывать следующее:

##### а) Клиническая значимость, например:

- уровень доказательности в отношении причины явления (например, количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности/ вероятности механизма развития нежелательной реакции, результатов отмены и повторного назначения лекарственного средства, альтернативного объяснения/ иных причинных факторов);
- серьезность нежелательной реакции и ее исход;
- новизна реакции (например, новые и серьезные нежелательные реакции);
- клинический контекст (например, подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);
- возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

##### б) Предшествующая информация:

- информация уже включена в краткую характеристику лекарственного средства или листок-вкладыш;
- сигнал уже оценен Уполномоченным органом в ПОБ или ПУР, либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для регуляторной процедуры.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Однако по уже известным сигналам может потребоваться проведение валидации

в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с данными/характеристикой, включенными в инструкцию по медицинскому применению или ранее рассматриваемыми Уполномоченным органом.

в) Наличие других соответствующих источников информации с большим объемом данных по определенной нежелательной реакции:

- литературные данные о подобных сообщениях;
- экспериментальные результаты или биологические механизмы;
- обзор более крупных баз данных.

10.1.3.3.2. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

10.1.3.3.3. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственной связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю нежелательной реакции. В подобных случаях новые сообщения о нежелательных реакциях или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения должны пересматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

10.1.3.3.4. Держатели регистрационных удостоверений и Уполномоченный орган должны иметь системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов, включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов.

10.1.3.4. Анализ и приоритизация сигналов

10.1.3.4.1. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение польза-риск лекарственного средства у пациентов, подвергающихся воздействию. Во время оценки необходимо учитывать следующее:

- степень тяжести, серьезности, обратимости, потенциала предотвращения нежелательной реакции;
- повышенная частота или степень тяжести известного нежелательного действия;
- влияние на общественное здоровье, в зависимости от степени использования лекарственного средства в общей группе пациентов и в популяционных группах риска и способа использования лекарственного средства (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям);
- последствия прекращения лечения из-за течения заболевания и наличия других терапевтических альтернатив;
- степень вероятного воздействия на планируемые меры регулирования (например, добавление нежелательных реакций, мер предосторожности, противопоказаний, применение дополнительных мер минимизации риска, приостановка использования, отзыв с рынка);
- возможность применения сигнала к другим действующим веществам, относящимся к аналогичной фармакотерапевтической группе.

10.1.3.4.2. В некоторых случаях приоритетное значение оценки может быть отдано сигналам, полученным в отношении лекарственных средств или явлений с потенциальным высоким вниманием со стороны СМИ и заинтересованных сторон фармаконадзора с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

10.1.3.4.3. Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала.

10.1.3.4.4. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

#### 10.1.3.5. Оценка сигналов

10.1.3.5.1. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи нежелательной реакции и подозреваемого лекарственного средства с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия регуляторных мер. Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу. Обзор должен включать

доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и должен быть максимально полным применительно к источникам получения информации (включая данные досье лекарственного средства при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений). Также необходимо учитывать рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности. Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения, необходимо операционное определение.

10.1.3.5.2. В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов, или на уровне стандартизированного запроса в словаре медицинской терминологии MedDRA. Поиск информации может потребовать включения других лекарственных средств одного класса и других нежелательных реакций, например, относительно других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (например, неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (например, удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей нежелательной реакции (например, обезвоживание или острая почечная недостаточность).

10.1.3.5.3. Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. Что касается 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.

10.1.3.6. Рекомендации по действиям Уполномоченного органа

10.1.3.6.1. Рекомендации по результатам оценки могут варьироваться согласно применимому законодательству и выводу по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что, как правило, рекомендации делаются после оценки сигнала, на основании совокупной информации, необходимость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

10.1.3.6.2. Действия по результатам оценки сигнала могут включать дополнительное изучение 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/проблемы по безопасности.

10.1.3.6.3. Если Уполномоченный орган запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных действий, в таком запросе необходимо указать срок, к которому данные действия должны быть выполнены, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах, пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье. Держатель регистрационного удостоверения и Уполномоченный орган должны учитывать возможность проведения исследования в установленные временные 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 средства или устранению риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения лекарственного средства.

10.1.3.6.4. В случае отсутствия риска для пациентов, Уполномоченный орган может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

10.1.3.7. Обмен информацией

10.1.3.7.1. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между Уполномоченным органом, держателями регистрационного удостоверения и другими сторонами с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные требования по обмену информацией могут варьироваться в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах должна быть распространена сразу же после выполнения процедуры их валидации и признания сигнала валидированным.

10.1.3.7.2. Держатели регистрационных удостоверений передают всю соответствующую информацию о сигналах в Уполномоченный орган (как часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения польза-риск

лекарственного средства). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение польза-риск лекарственного средства, должны быть незамедлительно переданы в Уполномоченный орган, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

10.1.3.7.3. Уполномоченный орган передает результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

10.1.4. Требования к качеству

10.1.4.1. Прослеживаемость

Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также прочие ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически отслеживаться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

10.1.4.2. Системы качества и документация

10.1.4.2.1. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и, при необходимости, усовершенствования системы. Исходя из данных требований должна быть разработана система обеспечения и контроля качества согласно стандартам системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Необходимо распределить роли и обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер. Сюда также должны относиться обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Должна быть гарантирована



конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче).

10.1.4.2.2. Система отслеживания должна обеспечивать получение всеми вовлеченными сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск, результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала, подлежат архивированию. Данные должны включать результаты валидации сигнала.

10.1.4.2.3. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования.

#### 10.1.4.3. Обучение

Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать не только персонал отдела по фармаконадзору, но также персонал, которому может стать известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персоналу нормативно-правового отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специалистов, и описание выполняемых функций подлежат архивированию.

### 10.2. Роли и обязанности

#### 10.2.1. Роли и обязанности Уполномоченного органа

Уполномоченный орган:

- контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из иных источников, указанных в подразделе 10.1.1;
- выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;
- передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующий экспертный национальный комитет с целью определения

целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска.

#### 10.2.2. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения

Держатель регистрационного удостоверения:

- контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;
- контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов; обнаружение сигналов должно включать их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, изложенной в 10.1.3.3;
- выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в Уполномоченный орган;
- уведомляет Уполномоченный орган в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;
- сотрудничает с Уполномоченным органом в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;
- обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала.

#### 10.2.3. Процессы последующего регулирования

В случае принятия Уполномоченным органом решения о необходимости дополнительных действий, сигнал оценивают и согласовывают последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур могут быть приняты следующие решения:

- дополнительная оценка или действия не требуются;
- держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;
- держатель регистрационного удостоверения должен предоставить ПОБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;
- держатель регистрационного удостоверения должен профинансировать пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

- держатель регистрационного удостоверения должен представить ПУР или его обновленный вариант;
- держатель регистрационного удостоверения должен принять меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного средства;
- регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено, отозвано или не подлежит перерегистрации;
- должны быть введены срочные ограничения по безопасности;
- необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает законодательные требования к системе фармаконадзора;
- необходимо включение подозреваемого лекарственного средства в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу.

#### 10.2.4. Открытость

Уполномоченный орган должны осуществлять контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации.

### 11. Пострегистрационные исследования безопасности

#### 10.1. Введение

Пострегистрационное исследование безопасности лекарственного средства может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него Уполномоченным органом как условие выдачи регистрационного удостоверения или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным средством, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

Пострегистрационное исследование безопасности может представлять собой клиническое исследование/испытание или неинтервенционное исследование/испытание.

#### 11.2. Структуры и процессы

##### 11.2.1. Область применения

Требования данного раздела применимы к неинтервенционным пострегистрационным исследованиям безопасности, инициированным, контролируемым или финансируемым держателем регистрационного удостоверения на территории страны добровольно или в соответствии с обязательствами, налагаемыми на него Уполномоченным органом. ПРИБ включают исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и работников системы здравоохранения, а также исследования, которые повторно используют данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других (в том числе электронных) формах хранения данных.

Если пострегистрационное исследование безопасности представляет собой клиническое испытание, при его проведении должны выполняться соответствующие требования подпункта 16.3 Правил.

### **11.3. Терминология**

**Дата начала исследования** - дата начала сбора данных.

**Начало сбора данных** - дата регистрации данных по первому пациенту, включенному в исследование/испытание, в форме (базе) сбора данных исследования/испытания или; в случае повторного использования данных - дата начала извлечения данных.

**Конец сбора данных** - дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных.

### **11.4. Общие принципы**

Главной целью неинтервенционного пострегистрационного исследования безопасности должно быть получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения. Такие исследования не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного средства на рынке.

Задачи пострегистрационного исследования безопасности могут включать:

- количественная оценка потенциальных или идентифицированных рисков, например, оценка частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с популяцией, не применявшей данное лекарственное средство или популяцией, применявшей другое лекарственное средство или класс лекарственных средств; а также изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарственного средства;

- оценка рисков лекарственного средства, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (например, беременные женщины, особые возрастные группы, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью);
- оценка риска, связанного с длительным применением лекарственного средств;
- подтверждение отсутствия рисков лекарственных средств;
- оценка стандартной клинической практики назначения лекарственных средств с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции (например, показания к применению, дозировки, сопутствующая терапия, медицинские ошибки);
- оценка эффективности мер по минимизации риска (например, изучение аспектов использования лекарственного средства, опрос пациентов или медицинских работников).

При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составлении отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений должны учитываться соответствующие научные руководства. Уполномоченным органом для оценки протоколов исследований и отчетов об исследованиях также следует принимать во внимание действующие научные руководства, методические стандарты по фармакоэпидемиологии.

Для пострегистрационных исследований безопасности, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, и разрабатываемых, проводимых и анализируемых полностью или частично исследователями, не являющимися наемными работниками держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения должен гарантировать, что исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

#### **11.5. Протокол исследования**

Все пострегистрационные исследования безопасности должны выполняться согласно научно обоснованному протоколу исследования, разработанному лицами с соответствующей научной подготовкой и опытом.

Для добровольно инициированных пострегистрационных исследований безопасности держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования до начала сбора данных в Уполномоченный

орган, на территории которого планируется проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности лекарственного средства.

Для пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным Уполномоченным органом, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации об исследовании, включая протокол исследования, в Уполномоченный орган, которым были наложены обязательства по проведению пострегистрационного исследования безопасности, до начала сбора данных. В случае проведения пострегистрационных исследований безопасности также на территории других государств, следует обеспечить информирование соответствующих уполномоченных органов с представлением краткого описания протокола исследования.

В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору, уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть задействовано в процедуре рассмотрения и утверждения протоколов исследований. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном уровне должно быть проинформировано о любом пострегистрационном исследовании безопасности, а также должно получать копию протокола исследования.

#### 11.5.1. Формат и содержание протокола испытаний

Протокол исследования должен соответствовать следующему формату:

11.5.1.1. Название пострегистрационного исследования безопасности: информативное название, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемое лекарственное средство или группу исследуемых лекарственных средств, а также подзаголовки с указанием редакции и даты последней редакции.

11.5.1.2. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

11.5.1.3. Ответственные стороны: имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая первого автора протокола, главных исследователей, исследователей – координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу Уполномоченного органа.

11.5.1.4. Краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

- название исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора протокола;
- обоснование и предпосылки проведения;
- цель и задачи исследования;
- дизайн исследования;
- исследуемая популяция;
- мониторируемые показатели;
- источники данных;
- размер исследования (объем выборки);
- анализ данных;
- основные этапы.

11.5.1.5. Изменения и обновления: внесение любого существенного изменения и обновления в протокол испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение.

11.5.1.6. Основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

- начало сбора данных;
- окончание сбора данных;
- отчет(-ы) о ходе выполнения исследования;
- промежуточный(-ые) отчет(-ы) о результатах исследования, если это применимо;
- итоговый отчет о результатах исследования.

Должны быть представлены данные по любым другим важным этапам проведения исследования.

11.5.1.7. Обоснование и предпосылки проведения: описание проблемы по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых направлено исследование. Обзор может включать в себя результаты соответствующих экспериментов на животных,

клинических исследований, статистические популяционные данные и данные предыдущих эпидемиологических исследований. Обзор должен содержать ссылки на результаты схожих исследований и ожидаемый вклад данного исследования.

11.5.1.8. Задача и цели исследования: задача исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициации, а также цели исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.

11.5.1.9. Методы исследования: описание методов исследования, включая:

11.5.1.9.1. Дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора.

11.5.1.9.2. Условия: популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев выборки. Необходимо наличие объективного обоснования всех критериев включения и невключения и описания их влияния на количество субъектов исследования, доступных для последующего анализа. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимо наличие описания целевой популяции и подробности методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или мета-анализ, необходимо объяснение критериев выбора и пригодности исследований.

11.5.1.9.3. Переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска, потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения.

11.5.1.9.4. Источники данных: стратегия и источники данных для определения воздействий, исходов и всех других переменных, значимых для целей исследования, таких как потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект. Если используются валидированные источники данных, инструменты и измерения, необходимо описание метода валидации. Если методы получения данных или инструментов испытывают в пилотном исследовании, то необходимо представление плана проведения пилотного исследования. Необходимо представить описание всех задействованных комитетов экспертов и процедур оценки, которые будут использованы для валидации диагнозов. В случае использования в исследовании существующего источника данных, такого как электронные медицинские карты, необходимо указание любой информации в отношении валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или мета-анализа



необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей.

11.5.1.9.5. Объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые могут минимально определить предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью.

11.5.1.9.6. Управление данными: управление данными и статистическое программное и аппаратное обеспечение, которое будет использовано в ходе исследования. Процедуры сбора, восстановления и подготовки данных.

11.5.1.9.7. Анализ данных: все важные этапы от необработанных данных до получения итогового результата, включая методы, используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, а также процедуры для контроля источников погрешностей и их влияния на результаты; любые статистические процедуры, применимые к данным для получения точечной оценки и доверительных интервалов измерений частоты возникновения или взаимосвязи и любого анализа чувствительности.

11.5.1.9.8. Контроль качества: описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, хранение записей и архивирование статистических программ; описание доступных данных по валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек. Включаются данные по сертификации и/или квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп, если это применимо.

11.5.1.9.9. Ограничения методов исследования: любые потенциальные ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибок, генерализации и случайной погрешности. Необходимо обсуждение вероятности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок.

11.5.1.10. Защита субъектов исследования: меры безопасности с целью обеспечения соответствия национальным требованиям по обеспечению благосостояния и прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности.

11.5.1.11. Управление данными и представление информации о нежелательных явлениях/нежелательных реакциях: процедуры сбора, управления данными и

представления сообщений об отдельных случаях нежелательных реакций и любой новой информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства при проведении исследования.

11.5.1.12. Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации.

11.5.1.13. Ссылки.

Раздел может включать любую дополнительную или вспомогательную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (например, анкеты, формы репортирования).

Исследования по оценке выполнимости, проведенные для подтверждения разработки протокола, например, тестирование анкет/опросников или простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования, должны размещаться в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием методов и результатов. Исследования по оценке выполнимости, являющиеся частью исследовательского процесса, должны быть полностью описаны в протоколе (например, пилотная оценка используемого опросника для пациентов).

11.5.2. Контроль за внесением изменений в протокол исследования

Внесение изменений и обновлений в протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений. Если внесения изменений в протокол привели к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием/испытанием, в дальнейшем исследование проводится в соответствии с действующим законодательством по требованиям действующего законодательства к организации и проведению клинических исследований/испытаний.

Для добровольно инициированных пострегистрационных исследований безопасности, держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования с изменениями/обновлениями в уполномоченный орган, на территории которого проводится пострегистрационное неинтервенционное исследование безопасности лекарственного средства.

Для пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным Уполномоченным органом, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменений в протокол исследования в уполномоченный орган, которым были наложены обязательства по проведению пострегистрационного исследования безопасности, до момента их введения.

#### **11.6. Представление данных по фармаконадзору в Уполномоченный орган**

##### **11.6.1. Данные, значимые для оценки соотношения польза-риск лекарственного средства**

Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение польза-риск соответствующего лекарственного средства. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства, незамедлительно сообщается регуляторным/уполномоченным органам, на территории которых проводится пострегистрационное исследование безопасности и на территории, которых зарегистрировано исследуемое лекарственное средство. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного средства, могут включать данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях или результаты промежуточного анализа обобщенных данных по безопасности.

Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках ПОБ и в обновлениях ПУР, если это применимо.

##### **11.6.2. Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению**

Информация по серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иная информация по безопасности должна представляться в срочном порядке в Уполномоченный орган в соответствии с требованиями подпункта 16.3 Правил. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям, управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях должны выполняться в центрах

проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в протоколе исследования.

### 11.6.3. Отчеты об исследованиях

#### 11.6.3.1. Промежуточная отчетность

Уполномоченный орган может запросить представление промежуточного отчета по выполняемому пострегистрационному исследованию безопасности на лекарственные средства, зарегистрированные на территории Азербайджанской Республики. Запросы на представление промежуточных отчетов могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении профиля эффективности и/или безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного средства.

Время представления промежуточных отчетов должно быть согласовано с соответствующим уполномоченным органом и указано в протоколе исследований. Ход выполнения пострегистрационного исследования безопасности должен соответствующим образом отражаться в ПОБ и в обновлениях ПУР, если это применимо.

Содержание промежуточного отчета должно следовать логической последовательности и должно включать все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования, например, число включенных в исследование пациентов, число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного средства, или число пациентов, у которых зафиксирован мониторируемый исход, сложности в выполнении исследования и отклонения от ожидаемого плана. После рассмотрения отчета Уполномоченным органом может быть запрошена дополнительная информация.

#### 11.6.3.2. Итоговый отчет исследования

Итоговый отчет пострегистрационного исследования безопасности должен быть подан в Уполномоченный орган как можно скорее после его завершения, но не позднее 12 месяцев от даты окончания сбора данных.

Для пострегистрационных исследований безопасности, добровольно инициированных держателем регистрационного удостоверения, также рекомендуется передать итоговый отчет об исследовании национальным

регуляторным/уполномоченным органам государств, на территории которых зарегистрировано лекарственное средство.

Для пострегистрационных исследований безопасности, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны Уполномоченного органа, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель регистрационного удостоверения должен в течение 12 месяцев по окончании сбора данных представить итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подается итоговый отчет и объяснения причины остановки исследования.

Итоговый отчет пострегистрационного исследования безопасности должен включать следующие разделы и информацию:

11.6.3.2.1. Название: название, включающее общеупотребительную терминологию, указывающую дизайн исследования; подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета.

11.6.3.2.2. Краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате.

11.6.3.2.3. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

11.6.3.2.4. Исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченных в исследование организаций и мест выполнения исследования.

11.6.3.2.5. Контрольные точки: запланированные и фактические даты по следующим контрольным точкам выполнения исследования:

- начало сбора данных;
- конец сбора данных;
- отчетность о ходе исследования, запрошенная уполномоченным органом;
- промежуточная отчетность о результатах исследования, если это применимо;
- итоговый отчет о результатах исследования.
- любые иные важные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике, если это применимо, и дату регистрации исследования в электронном реестре исследований.

11.6.3.2.6. Обоснование и предпосылки проведения исследования: описание проблемы по безопасности, которая привела к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых было направлено исследование.

11.6.3.2.7. Цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, как указано в протоколе испытаний.

11.6.3.2.8. Изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления.

11.6.3.2.9. Методы исследования:

- Дизайн исследования: ключевые элементы дизайна исследования и обоснование выбранного дизайна.
- Условия: условия, места и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды набора пациентов, последующего наблюдения и сбора данных. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием.
- Пациенты: любая целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование. Должны быть указаны источники и методы подбора участников, включая, где это применимо, методы индивидуализации случаев, а также количество и причины исключения из исследования.
- Переменные: все результаты, воздействие, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения. Если это применимо, представляются диагностические критерии.
- Источники данных и измерение: для каждой рассматриваемой переменной указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если это применимо), а также сопоставимость методов оценки, если их более одного. Если исследование использовало существующий источник данных, такой как электронные медицинские карты, должна сообщаться любая информация о валидности записей и кодировании данных. В случае систематического обзора или мета-анализа должны быть

описаны все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и любые процессы для получения и подтверждения данных исследователей.

- Ошибки: описание предпринятых действий/мер по обращению с потенциальными источниками ошибок.
- Объем выборки: объем выборки, обоснование использованного вычисления размера выборки и метода достижения предполагаемого размера выборки.
- Преобразование данных: преобразования, вычисления или операции с данными, включая методы обработки количественных данных при выполнении анализа, обоснование выбранных методов группирования данных.
- Статистические методы: описание по следующим аспектам:
  - основные методы обобщения;
  - все статистические методы, которые применялись в исследовании, включая методы для контроля искажений и, что касается мета-анализов, методы комбинирования результатов исследований;
  - любые методы, используемые для изучения подгрупп и взаимодействий;
  - подход к решению проблемы по недоступным данным;
  - оценка чувствительности исследования;
  - все изменения плана анализа данных, предусмотренного протоколом исследования, с обоснованием изменений.
- Контроль качества: механизмы и процедуры обеспечения качества и целостности данных.

11.6.3.2.10. Результаты: представление таблиц, графиков и иллюстраций для отображения полученных данных и проведенного анализа. Должны быть представлены как адаптированные, так и неадаптированные результаты. Оценка точности данных должна быть выполнена количественно с указанием доверительных интервалов. Этот раздел должен включать следующие подразделы:

- участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (например, число потенциально соответствующих, прошедших процедуру скринирования, подтвержденных как соответствующие, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на любом

этапе). В случае систематического обзора или мета-анализа количество скринированных, оцененных на соответствие и включенных в обзор исследований с указанием причин исключения на каждом этапе.

- описательные данные: характеристики участников исследования, информация по воздействию и потенциальных искажающих факторах, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой переменной. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристика каждого исследования, данные которого были использованы (например, объем выборки, последующее наблюдение);
- данные о результатах: количество участников по категориям основных результатов;
- основные результаты: результаты неадаптированной оценки и, если это применимо, адаптированной оценки с учетом искажающих факторов и их точность (например, 95% доверительный интервал). Если это 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/нежелательные реакции: управление данными и представление информации о нежелательных явлениях/нежелательных реакциях в Уполномоченный орган. Для определенных дизайнов исследований, таких как случай-контроль или ретроспективные когортные исследования, особенно включающих анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и мета-анализы, должно быть указано, если невозможно было провести оценку степени достоверности причинно-следственной связи на уровне индивидуальных случаев.

#### 11.6.3.2.11. Обсуждение:

- Ключевые результаты: ключевые результаты, имеющие отношение к задачам исследования; ранее проведенное исследование, результаты которого согласуются или противоречат полученным текущим результатам; влияние результатов на соотношение польза-риск лекарственного средства, если это применимо.



- Ограничения: ограничения исследования, принимающие во внимание обстоятельства, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (например, отсутствующие или неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений. Необходимо обсуждение как направления, так и масштаба потенциальных ошибок.
- Интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов схожих исследований и других соответствующих подтверждений.
- Обобщаемость: обобщаемость (внешняя валидность) результатов исследования.

11.6.3.2.12. Другая информация: любая дополнительная или вспомогательная информация о специфических аспектах исследования, нерассмотренная ранее.

11.6.3.2.13. Ссылки.

Резюме итогового отчета исследования должно включать обобщенную информацию о методах и результатах исследования, представленную в следующем формате:

- 1) Название с подзаголовками, включая дату составления резюме, имя и сведения по первому автору;
- 2) Ключевые слова (не более пяти ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);
- 3) Обоснование и предпосылки;
- 4) Цель и задачи исследования;
- 5) План исследования;
- 6) Условия;
- 7) Пациенты и объем выборки;
- 8) Переменные и источники данных;
- 9) Результаты;
- 10) Обсуждение (включая, если это применимо, оценку влияния результатов исследования на соотношение польза-риск лекарственного средства);
- 11) Заключение;
- 12) Держатель регистрационного удостоверения;
- 13) Имя и сведения по главному исследователю.

**11.7. Публикация результатов исследования авторами**

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется заранее согласовать стратегию публикаций с главным исследователем в случае, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Рекомендуется определять стратегию публикаций таким образом, чтобы главный исследователь имел возможность самостоятельно готовить публикации по результатам исследования, вне зависимости от авторства данных. В этом случае держатель регистрационного удостоверения должен быть уполномочен просматривать результаты и их интерпретацию, включенные в рукопись, и представлять комментарии до передачи рукописи в печать, избегая необоснованных задержек публикации. Запросы на внесение изменений в рукопись должны быть научно обоснованы. Держатель регистрационного удостоверения должен иметь право запросить удаление конфиденциальной информации.

#### 11.7.1. Представление опубликованных результатов исследования в Уполномоченный орган

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в Уполномоченный орган в течение двух недель после приема публикации в издательстве.

#### 11.8. **Защита данных**

Держатели регистрационных удостоверений и исследователи должны соблюдать национальное законодательство государств, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы ее можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать, в то время как конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

#### 11.9. **Системы качества, аудиты и проверки**

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных,

включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

#### **11.10. Влияние на систему управления рисками**

Неинтервенционные пострегистрационные исследования безопасности (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в разделе ПУР данного Руководства, должны включаться в ПУР. Протокол исследования должен прилагаться к ПУР.

В случае если ПУР отсутствует, должен быть разработан новый ПУР, включающий данные пострегистрационного исследования безопасности. Во все соответствующие разделы/модули ПУР вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

#### **11.11. Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности**

В Азербайджанской Республике проведение пострегистрационного исследования безопасности может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного средства. Данное требование Уполномоченного органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и должно включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать рекомендации по ключевым характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определенных клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа случай-контроль, исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

При назначении проведения пострегистрационного исследования безопасности на пострегистрационном этапе в течение 30 дней по получении письменного

уведомления о данном обязательстве держатель регистрационного удостоверения может запросить возможность представления письменных наблюдений в ответ на наложение обязательства. Уполномоченный орган определяет временные рамки для представления таких наблюдений. На основании письменных наблюдений, представленных держателем регистрационного удостоверения, Уполномоченный орган должен отозвать или подтвердить обязательство.

#### **11.12. Контроль за неинтервенционными пострегистрационными исследованиями безопасности**

##### 11.12.1. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования.

Держатель регистрационного удостоверения в отношении пострегистрационных исследований безопасности должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность его аудита, проверки и верификации.

##### 11.12.2. Уполномоченный орган

После наложения обязательства провести неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его в Уполномоченный орган на рассмотрение. В течение 60 дней от даты представления проекта протокола Уполномоченный орган составляет ответ, утверждающий проект протокола, рекомендуя внесение требуемых изменений, отказывая в согласовании или уведомляющий держателя регистрационного удостоверения, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под область действия соответствующего законодательства в области клинических исследований. Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев:

- считается, что проведение исследования способствует продвижению лекарственного средства; и
- считается, что план исследования не выполняет задачи исследования.

Исследование может быть начато только после выдачи письменного утверждения протокола Уполномоченным органом.

После начала исследования любые существенные изменения в протокол подаются в Уполномоченный орган до их введения. Уполномоченный орган в

течение 30 дней после подачи должен выполнить оценку изменений и сообщить держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении. По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в Уполномоченный орган как можно скорее, но не позднее 12 месяцев после окончания сбора данных, если Уполномоченным органом не было предоставлено письменное разрешение на отступление от требований по времени представления отчета. Уполномоченным органом выполняется рассмотрение итогового отчета с последующим представлением держателю регистрационного удостоверения результатов оценки отчета, которые могут включать дополнительные вопросы к держателю регистрационного удостоверения. По результату рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение польза-риск лекарственного средства Уполномоченный орган должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в регуляторный статус лекарственного средства, рекомендации по его применению либо принятие иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственных средств при превышении пользы над риском.

## **12. Информирование по безопасности**

### **12.1. Структуры и процессы**

12.1.1. Задачи информирования по безопасности Информирование по безопасности направлено на:

- представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных средств;
- содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) в случаях, где это необходимо;
- изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных средств;
- поддержку деятельности по минимизации рисков;
- содействие принятию обоснованных решений по рациональному использованию лекарственных средств.

Помимо вышеуказанного, надлежащая информация по безопасности способствует укреплению доверия населения к регуляторной системе.

### **12.1.2. Принципы информирования по безопасности**

Следует применять следующие принципы информирования по безопасности:

- необходимость информирования по безопасности рассматривается при выполнении деятельности по фармаконадзору и управления рисками. Данный компонент должен являться частью процесса оценки риска;
- необходимо обеспечить надлежащую координацию деятельности и взаимодействие между различными сторонами, участвующими в создании и обмене информацией по безопасности;
- информация по безопасности должна содержать актуальные, четкие, достоверные и корректные сведения и передаваться целевой аудитории в необходимые сроки для обеспечения возможности принятия соответствующих мер;
- информация по безопасности должна быть адаптирована для различных целевых аудиторий (например, пациентов и работников сферы здравоохранения), путем использования соответствующего языка и с учетом различных уровней знаний и потребности в информации, сохраняя при этом точность и соответствие передаваемой информации;
- информация о рисках должна быть представлена с учетом общей оценки пользы лекарственного средства и включать в себя доступные и актуальные сведения о серьезности, степени тяжести, частоте нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости и, если возможно, о предполагаемом периоде восстановления;
- информирование по безопасности должно способствовать разрешению неопределенностей в данных по безопасности, что особенно актуально в случае появления новой информации при выполнении Уполномоченным органом 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;
- в определенных случаях при представлении информации по безопасности следует учитывать конкурирующие риски, например, такие, как риск отказа от лечения;
- при описании и сравнении рисков следует использовать наиболее обоснованные количественные показатели, например, показатель не только относительных рисков, но и абсолютных рисков; для сравнения рисков

- группы должны быть сходны по своим характеристикам. Также могут быть использованы и другие способы представления информации, такие как графическое представление оценки рисков и/или соотношения польза-риск;
- следует по возможности при подготовке информации по безопасности проводить предварительное консультирование или тестирование медицинских работников или пациентов, в особенности в случае подготовки информации по сложным проблемам по безопасности;
  - в случаях, когда это уместно, информирование по безопасности должно включать представление последующей информации, например, последующих изменений в рекомендациях, разрешения проблемы по безопасности;
  - следует выполнять оценку эффективности информирования по безопасности, где это представляется целесообразным и возможным;
  - информация по безопасности должна соответствовать требованиям о защите персональных данных.

### 12.1.3. Целевые аудитории

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, осуществляемое Уполномоченным органом и держателями регистрационных удостоверений, являются работники системы здравоохранения и пациенты, которые используют лекарственные средства.

Ключевую роль в основной целевой аудитории играют работники системы здравоохранения. Эффективное информирование по аспектам безопасности лекарственных средств позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений по безопасности и выработанных рекомендаций, а также предоставлять понятные и полезные сведения пациентам, тем самым способствуя обеспечению безопасности пациентов и повышению их доверия к регуляторной системе и системе здравоохранения.

Средства массовой информации также являются целевой аудиторией для информации по безопасности. Способность средств массовой информации охватывать пациентов, работников системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных средствах. Распространение информации по безопасности через СМИ оказывает влияние на общественное восприятие, и поэтому важно, чтобы СМИ получали информацию о безопасности непосредственно от Уполномоченного органа в дополнение к той информации,

которую они получают из других источников, например, от держателей регистрационных удостоверений.

#### 12.1.4. Содержание информации по безопасности

Принимая во внимание принципы, изложенные в 12.1.2, информация о безопасности, должна содержать:

- появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном средстве, которые оказывают влияние на соотношение польза-риск лекарственного средства при любых условиях применения;
- причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;
- все необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;
- указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и Уполномоченным органом по представлению информации по безопасности в случаях, когда применимо;
- сведения обо всех предложенных изменениях в информации о лекарственном средстве (например, в инструкции по медицинскому применению или краткой характеристике лекарственного средства);
- библиографический список или, в соответствующих случаях, ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию по информируемому аспекту безопасности;
- в соответствующих случаях, напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в Уполномоченный орган через национальную систему спонтанного репортирования.

Информация по безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть представлена объективно. Информация по безопасности не должна содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного средства.

#### 12.1.5. Способы информирования по безопасности

При выполнении информирования по безопасности необходимо использовать весь спектр разнообразных средств передачи информации для достижения целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые могут быть использованы, подробно рассматриваются ниже в 12.1.5.1 - 12.1.5.5.



12.1.5.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения

Под непосредственным обращением к работникам системы здравоохранения в настоящем Руководстве подразумевается предоставление держателями регистрационных удостоверений или Уполномоченным органом важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью сообщения им о необходимости совершения определенных действий или адаптации их практики в отношении лекарственного средства в соответствии с новыми данными по безопасности. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответами на вопросы работников системы здравоохранения.

Разработка информационного материала для непосредственного обращения предполагает сотрудничество между держателем регистрационного удостоверения и Уполномоченным органом. Держатель регистрационного удостоверения должен получить одобрение Уполномоченного органа в части содержания информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования. Согласование между Уполномоченным органом и держателем регистрационного удостоверения должно быть завершено до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов. Одобрение Уполномоченного органа должно быть получено в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию и график распространения информации. Держателю регистрационного удостоверения необходимо выделить не менее двух рабочих дней для представления комментариев на замечания Уполномоченного органа в части содержания информационного материала или плана информирования. В случае необходимости и по мере возможности на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению Уполномоченного органа, сроки могут быть адаптированы с учетом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, обычно сообщение носит единый согласованный характер.

При подготовке информации для непосредственного обращения, по возможности, рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что

предоставляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения может выступать в качестве дополнительных мер минимизации рисков ПУР.

Информация для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения должна распространяться в следующих ситуациях, когда возникает необходимость принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного средства:

- приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленные изменениями профиля безопасности лекарственного средства;
- важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного средства по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности лекарственного средства;
- ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного средства, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

- появление в рекомендациях по применению лекарственного средства новых важных предостережений или особых указаний;
- новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;
- появление обоснованных данных о том, что лекарственное средство является не столь эффективным, как считалось ранее;
- новые рекомендации по предотвращению развития или купированию нежелательных реакций, либо рекомендации по предотвращению злоупотреблений или снижению риска медицинских ошибок;
- информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определенный момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике,

представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Уполномоченный орган вправе непосредственно распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения или запросить держателя регистрационного удостоверения подготовить, согласовать и распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения в том случае, когда Уполномоченный орган считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного средства.

Уполномоченный орган вправе опубликовать окончательный вариант информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения. Уполномоченный орган может также, по необходимости, выпускать дополнительное сообщение по безопасности, и распространять информационный материал среди соответствующих организаций и работников системы здравоохранения.

#### 12.1.5.2. Информация для неспециалистов

Информационный материал, написанный простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогает пациентам и населению в целом разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности. Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем по безопасности, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченный орган размещают информацию для неспециалистов на национальных медицинских интернет-порталах и могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например, пациентов и организаций здравоохранения

По возможности, рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что предоставляемая ими информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

#### 12.1.5.3. Информация в прессе

К информации, размещаемой в прессе, относятся: пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Уполномоченный орган может направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайте Уполномоченного органа, что позволит журналистам напрямую получить информацию, которая соответствует научной оценке Уполномоченного органа. Взаимодействие со средствами массовой информации является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели регистрационных удостоверений также могут подготовить и опубликовать пресс-релиз с отражением своей позиции по проблеме по безопасности, но они должны содержать ссылки на все регуляторные меры, принимаемые Уполномоченным органом. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями, такими как работники системы здравоохранения, пациенты и население, в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях, когда готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить информирование работников системы здравоохранения либо до публикации, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для средств массовой информации, либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, Уполномоченным органом в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

#### 12.1.5.4. Веб-сайт

Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения). Уполномоченный орган, а также держатели регистрационных удостоверений, должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещенная на контролируемых ими веб-сайтах, будет легко доступной и понятной пользователям. Информация на сайтах должна постоянно обновляться.

#### 12.1.5.5. Другие средства интернет-коммуникаций

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.

#### 12.1.5.6. Информационные письма и бюллетени

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного предоставления новой информации о лекарственных средствах, их безопасности и эффективности. С помощью этих механизмов информирования Уполномоченный орган может охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

#### 12.1.5.7. Взаимодействие Уполномоченными органами с уполномоченными органами других стран

При принятии одним из уполномоченных органов мер регуляторного характера в отношении определенной проблемы по безопасности, у других уполномоченных органов может возникнуть необходимость отвечать на запросы или обмениваться информацией по этому же вопросу. Рекомендуется использовать межрегуляторные информационные материалы в форме документов, специально подготовленных уполномоченным органом в помощь своим коллегам для ответов на внешние запросы или обмена информацией по конкретной проблеме по безопасности.

#### 12.1.5.8. Ответы на запросы населения

Уполномоченный орган и держатели регистрационных удостоверений должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных средствах. Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, предоставленные Уполномоченным органом. Когда вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

#### 12.1.5.9. Другие средства передачи информации

Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности, такие как публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций.

Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками; мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках. Инструменты, используемые в этих программах, такие, как памятки для пациентов или руководства по безопасности для работников системы здравоохранения, рассматриваются в разделе 13.

#### 12.1.6. Эффективность информации по безопасности

Информация по безопасности считается эффективной, когда передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер. Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанных на четких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты по дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории. Для установления соответствия информации по безопасности требованиям 12.1.2 следует использовать подход, основанный на исследовании. При применении данного подхода могут быть сопоставлены различные результаты, в том числе поведение, отношения, и знания.

Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам по безопасности. Держатели регистрационных удостоверений должны информировать Уполномоченный орган о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях, (например, проблемах со списком получателей или со сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупреждающие действия должны быть приняты во всех случаях выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

#### 12.1.7. Требования к системе качества информирования по безопасности

В соответствии с требованиями к системе качества информирования по безопасности, изложенными в разделе 3, требуется наличие соответствующих процедур, обеспечивающих соответствие информирования по безопасности принципам, определяемым в 12.1.2. Должно быть обеспечено выполнение и

документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

## **12.2. Взаимодействие по информированию по безопасности**

### **12.2.1 Требования к держателям регистрационных удостоверений**

Держатель регистрационного удостоверения обязан информировать уполномоченный орган страны, где зарегистрировано лекарственное средство, о своем намерении сделать публичное сообщение/публичное информирование/размещение информации, относящееся к информации по фармаконадзору или проблемам по безопасности, связанным с применением соответствующего лекарственного средства. Представление информации регуляторным органам с целью информирования и получения согласования должно быть сделано заранее и на условиях запрета на ее публикацию до истечения срока, как минимум, 24 часов до ее публикации. Уведомление Уполномоченного органа одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам.

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 польза-риск лекарственного средства, зарегистрированного на территории Азербайджанской Республики, держатель регистрационного удостоверения должен сообщить об этом в соответствующий уполномоченный орган.

### **12.2.2. Взаимодействие с третьими сторонами**

Третьим сторонам (например, научным журналам, научным обществам, организациям пациентов) рекомендуется информировать Уполномоченный орган о любой появляющейся новой информации по безопасности лекарственных средств, зарегистрированных на территории Азербайджанской Республики и в случае, если планируется публикация данной информации, ознакомить с ней Уполномоченный орган до публикации.

## **13. Меры минимизации риска**

### **13.1. Введение**

Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию

неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственное средство.

Меры минимизации риска, включенные в данный модуль, должны рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска (раздел 7).

Меры минимизации риска могут включать рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска распространяются на все лекарственные средства и описаны детально в разделе 7. Большинство проблем по безопасности могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в отношении некоторых рисков рутинные меры минимизации риска могут быть недостаточными и для обеспечения надлежащего управления рисками и/или улучшения соотношения польза-риск лекарственного средства понадобятся дополнительные меры управления рисками. Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска.

Меры минимизации риска определяются на основании проблем по безопасности, представленных в спецификации по безопасности. Каждую проблему по безопасности следует рассматривать в индивидуальном порядке, при выборе наиболее целесообразной меры минимизации риска необходимо учитывать серьезность потенциальных нежелательных реакций, их степень тяжести, предотвратимость или клинические действия, необходимые для снижения риска, показания к применению, путь и способ введения лекарственного средства, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственное средство. Проблема по безопасности может быть адресована более чем в одной мере по минимизации риска, а определенная мера минимизации риска может распространяться более чем на одну проблему по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный Уполномоченным органом ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Уполномоченный орган несет ответственность за контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска, которые включены в ПУР или которые сформулированы как условия государственной регистрации.



## 13.2. Структуры и процессы

### 13.2.1. Общие принципы

Меры минимизации риска имеют своей целью оптимизацию безопасного и эффективного использования лекарственного средства на протяжении всего жизненного цикла. Соотношение польза-риск лекарственного средства может быть улучшено путем снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций, а также оптимизации пользы путем целевого подбора и/или исключения пациентов либо путем тщательного мониторинга лечения (например, специфическая схема приема, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т.д.). Меры минимизации риска должны являться руководством для оптимального использования лекарственного средства в медицинской практике в целях гарантии предоставления оптимального лекарственного средства для определенного пациента, в оптимальной дозе, в нужное время, специалистом, имеющим надлежащую подготовку по назначению лекарственного средства и ведению пациента, а также с достоверной информацией и при надлежащем контроле.

Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Данный раздел регулирования обращения лекарственных средств находится в стадии непрерывного развития и имеющиеся методы будут дополняться новыми, в том числе ориентированными на более широкое использование интернет-технологий.

Успешное осуществление дополнительных мер по минимизации риска требует вклада всех заинтересованных сторон, в том числе держателей регистрационных удостоверений, пациентов и работников системы здравоохранения.

Дополнительные меры минимизации риска должны иметь четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и/или оптимизации соотношения польза-риск. Конкретные цели и заранее определенные параметры оценки достижения поставленной цели с ключевыми этапами должны стать руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска. Должен быть обеспечен надлежащий мониторинг по заранее определяемым параметрам, как на этапе внедрения, так и эффективности в процессе и по окончании выполнения. Характеристика проблемы по безопасности в контексте характеристики соотношения польза-риск лекарственного средства, терапевтической значимости лекарственного средства, целевой популяции и

необходимых клинических действий для минимизации риска являются факторами, которые необходимо учитывать при выборе инструментов/методов минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска с целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья. Выполнение регулярной промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска должно быть направлено на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий.

План минимизации риска является составляющей частью плана управления рисками. План минимизации риска должен включать следующие разделы:

- Обоснование необходимости введения дополнительных мер по минимизации риска (в связи с определенными проблемами безопасности): в данном разделе должно быть сформулировано обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска, которое должно включать конкретные цели по каждой из предложенных мер. Должно быть дано четкое описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска будет направлена на конкретную проблему по безопасности;
- Описание дополнительных мер минимизации риска: в данном разделе должно быть представлено описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание инструментов/методов, которые будут использованы, и ключевых элементов содержания;
- План выполнения: в данном разделе должно быть представлено подробное описание предложений по выполнению дополнительных мер минимизации риска (например, характеристика вмешательств, детальная информация о целевой аудитории, план проведения образовательных программ и/или распространения образовательных инструментов, механизм координации данных мер с другими держателями регистрационных удостоверений, если применимо);
- План оценки: в данном разделе должен быть представлен подробный план с ключевыми этапами по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения выполнения запланированного процесса и с точки зрения общих показателей влияния на исходы (например, снижение риска).

#### 13.2.2. Меры минимизации риска

Дополнительные меры минимизации риска предлагаются в тех случаях, когда они оцениваются как условия безопасного и эффективного использования лекарственного средства. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска должны быть научно обоснованными, должны разрабатываться и представляться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут использоваться с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного средства превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного средства противопоказано; с целью обеспечения надлежащего мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и/или надлежащего управления нежелательной реакцией в случае ее развития. Дополнительно могут быть разработаны специфические меры минимизации риска в отношении риска медицинской ошибки и/или в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного средства, в случаях, когда является практически неосуществимым достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном средстве в инструкции по медицинскому применению или информации на этикетке.

Если сделан запрос на дополнительные меры минимизации риска, обоснование для запроса должно быть документировано, а также должно быть сделано указание конкретных проблем по безопасности и представлено детальное планирование этапов выполнения и оценки.

Дополнительные меры минимизации рисков могут включать следующие:

- образовательная программа;
- программа контролируемого доступа;
- другие меры по минимизации риска.

#### 13.2.2.1. Образовательная программа

Многие дополнительные инструменты/методы минимизации риска, которые могут быть использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению и краткой характеристике лекарственного средства. Любой образовательный материал должен быть ориентирован на достижение определенных целей минимизации риска и включать четкую и конкретную информацию.

Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного средства посредством позитивного влияния на действия работников системы здравоохранения и пациентов в направлении минимизации риска. Образовательные материалы должны быть созданы исходя из предположения, что существует практически выполнимая и действенная рекомендация для целевого образования, и что применение данной меры считается важной и значимой для минимизации важного риска и/или оптимизации соотношения польза-риск. Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты могут иметь несколько различных целевых аудиторий, могут быть направлены на более чем одну проблему по безопасности и могут передаваться с использованием комбинации инструментов и средств массовой информации (на бумажном носителе, аудио, видео, сети Интернет, персональное обучение). Рекомендуется представление материалов в диапазоне форматов в целях обеспечения доступа, в том числе, в случае выхода из строя средства информирования или невозможности выхода в сеть Интернет. Содержание любых образовательных материалов должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на лекарственное средство, такой как инструкция по медицинскому применению и краткая характеристика лекарственного средства. Элементы рекламы, прямые или завуалированные, не должны включаться в содержание. Акцент образовательных материалов должен быть сделан на риски, имеющие отношение к лекарственному средству и управление такими рисками, требующими дополнительных мер минимизации риска.

Любая образовательная программа должна быть полностью отделена от рекламных действий, а контактную информацию врачей и пациентов, полученную посредством образовательных программ, не следует использовать в рекламных целях.

Образовательные инструменты, описанные ниже, можно рассматривать в индивидуальном порядке или в комбинации при разработке образовательной программы в целях дополнительной минимизации риска.

#### 13.2.2.1.1. Образовательные инструменты

Образовательные инструменты должны иметь четко определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемой проблеме, характеристику данного риска(-ов) и конкретных действий, которые должны быть предприняты работниками системы здравоохранения и/или

пациентами в целях минимизации таких рисков. Данная информация должна быть акцентирована на четко определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в плане минимизации риска, и не должна включать информацию, которая не имеет непосредственного отношения к проблеме по безопасности и которая надлежащим образом представлена в инструкции по медицинскому применению или краткой характеристике лекарственного средства. Элементы информации для включения в образовательные инструменты/методы могут предусматривать:

- руководство по назначению лекарственного средства, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, направленные на минимизацию важных выборочных рисков;
- руководство по управлению такими рисками (для работников системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход);
- руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики определенного риска.

1) образовательные инструменты/методы для специалистов системы здравоохранения

Целью любого образовательного инструмента/метода для работников системы здравоохранения является предоставление специфических аспектов рекомендаций по применению (что следует делать) и/или противопоказаний (что не следует делать) и/или предостережений (как управлять нежелательными реакциями), связанными с лекарственным средством и специфическими рисками, нуждающимися в дополнительных мерах по минимизации риска, включая:

- выбор пациентов;
- методику лечения, режим дозирования, контроль и мониторинг;
- специальные административные процедуры или отпуск лекарственного средства;
- детальная информация, которую необходимо предоставить пациентам.

Выбор формата образовательного инструмента/метода зависит от предоставляемой информации. Например, если необходимо совершить определенное количество действий перед выпиской рецепта индивидуальному пациенту, то подходящим форматом может быть контрольный лист. Формат брошюры может быть более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с акцентом на раннем выявлении и управлении

нежелательными реакциями, в то время как плакаты могут включать полезные терапевтические руководства или схемы приема лекарственного средства. Может быть отдано предпочтение другим форматам, в зависимости от направленности, объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

- 2) образовательные инструменты/методы для пациентов и лиц, осуществляющих уход.

Образовательные инструменты/методы для пациента должны быть нацелены на улучшение понимания пациентами или лицами, осуществляющими уход, признаков и симптомов, существенных для раннего выявления специфических нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер по минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. Если это является уместным, образовательный инструмент/метод может быть использован для предоставления информации и напоминания пациенту о важных действиях, например, по ведению записей по дозированию лекарственных средств или диагностическим процедурам, которые должны быть зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением с работниками системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов, необходимых для эффективного применения лекарственного средства.

- Памятка для пациента

Целью данного инструмента является гарантия того, что специальная информация в отношении текущего лечения пациента и связанных с лечением рисков (например, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными средствами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна соответствующему работнику сферы здравоохранения. Информация должна содержать необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимых действий, облегчающих состояние при любых обстоятельствах, в том числе экстренных действий. Одной из ключевых характеристик данного инструмента должна быть портативность.

#### 13.2.2.1.2. Программа контролируемого доступа

Программа контролируемого доступа состоит из оперативных мер, нацеленных на контроль доступа к лекарственному средству за пределами уровня контроля, гарантированного стандартными мерами по минимизации риска, т.е. регуляторным статусом лекарственного средства. Контролируемый доступ следует рассматривать в качестве метода минимизации серьезного риска для лекарственного средства с доказанной пользой, но которую нельзя достигнуть без

дополнительных мер по минимизации риска вследствие риска воздействия на здоровье пациентов.

Примеры требований, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного средства и/или отпуска и/или использования в программе контролируемого доступа, перечислены ниже (они могут быть включены индивидуально или в комбинации с другими требованиями):

- специфические методы контроля и/или обследования пациента для обеспечения соответствия строго определенным клиническим критериям;
- врач, выписывающий лекарственное средство, фармацевтический работник, отпускающий лекарственное средство, и/или пациент, документально подтверждают со своей стороны получение и осознание информации в отношении серьезного риска, сопряженного с применением лекарственного средства;
- точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных, например, в регистре пациентов;
- лекарственные средства могут быть получены только в аптеках, имеющих лицензию на отпуск такого лекарственного средства.

В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа могут быть использованы требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента. Например, контроль состояния пациента, лабораторные показатели или иные характеристики (например, ЭКГ) до лечения и/или в процессе лечения, контроль параметров функции печени, регулярные анализы крови, тест на беременность (который может являться компонентом программы предотвращения беременности). Меры должны быть введены в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, когда это является критическим фактором с точки зрения соотношения польза-риск лекарственного средства.

#### 13.2.2.1.3. Другие меры минимизации риска

##### 1) Программа предотвращения беременности

Программа предотвращения беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного средства с известным или потенциальным тератогенным действием на плод в период беременности. Данная программа должна обеспечить внедрение такого механизма контроля, чтобы пациенты женского пола не были беременными в

начале терапии или не забеременели на протяжении курса лечения и/или определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа предотвращения беременности также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного средства биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности.

Программа предотвращения беременности сочетает применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному средству, поэтому следующие элементы следует рассматривать как индивидуально, так и в совокупности при планировании программы предотвращения беременности:

- образовательные инструменты, направленные на работников системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и необходимых действий для минимизации данного риска, например, руководство по использованию более чем одного метода контрацепции и руководство по различным видам контрацептивных средств; информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого следует избегать беременности после прекращения лечения;
- контролируемый доступ на уровне назначения или отпуска лекарственного средства с обеспечением выполнения теста на беременность и контролем отрицательных результатов медицинским и фармацевтическим работником перед назначением или отпуском лекарственного средства (и);
- ограничение максимального срока действия рецепта 30 днями;
- консультирование в случае непреднамеренной беременности и оценка исхода любой случайной беременности.

Следует также рассмотреть целесообразность внедрения и дизайн регистра беременных для регистрации данных по всем пациенткам, которые забеременели в процессе лечения или в соответствующий период времени с момента окончания лечения, например, 3 месяца.

## 2) Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения является активной формой информирования, посредством которой важная информация по безопасности предоставляется непосредственно определенным специалистам системы здравоохранения держателем регистрационного удостоверения или



Уполномоченным органом в целях информирования о необходимости предпринять серьезные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определенных рисков и/или снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного средства (см. раздел 12).

#### 13.2.3. Выполнение мер минимизации рисков

Дополнительные меры минимизации риска могут включать одну или более активных мер, которая должна быть внедрена и выполняться в определенной целевой аудитории. Надлежащее внимание должно уделяться как временным рамкам реализации меры минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в целевой группе. Например, однократное выполнение образовательных инструментов/методов «перед запуском» программы по реализации мер может быть недостаточным для обеспечения того, чтобы охватить информацией всех потенциальных медицинских работников, выписывающих лекарственное средство, и/или потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Может возникнуть необходимость в дополнительном периодическом перераспределении инструментов/методов после запуска программы по реализации мер. Надлежащее внимание должно уделяться общему формату образовательных инструментов/методов для обеспечения четкого различия от любого рода рекламных материалов. Представление образовательных материалов для согласования в Уполномоченный орган должно осуществляться отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме должно быть обозначено, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы следует распространять отдельно от рекламных материалов, они должны содержать указание, что материал не является рекламным. Механизмы обеспечения качества должны гарантировать, что имеющиеся системы распространения соответствуют поставленной цели меры минимизации риска и являются контролируемыми.

#### 13.2.4. Эффективность мер минимизации риска

Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности активных мер минимизации риска, причин неэффективности, а также необходимости корректирующих действий. Оценка эффективности выполняется по каждой мере минимизации риска и для программы в целом.

Оценка эффективности мер должна рассматривать различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: сам процесс (т.е. степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность и изменения в поведении целевой группы, а также результат (т.е. в какой степени были достигнуты предварительно определенные цели минимизации риска, за короткий или длительный срок). Время оценки каждого аспекта активной меры должно быть тщательно спланировано в рамках ПУР до инициирования мер.

Для оценки эффективности мер по минимизации риска следует использовать две группы показателей:

- показатели процесса;
- показатели результата.

Показатели процесса необходимы для сбора доказательств успешности осуществления всех этапов мер минимизации риска. Данная группа показателей процесса должна обеспечить оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение/действия целевой группы. Показатели выполнения программы должны быть определены заранее и отслеживаться на протяжении выполнения программы. Полученные данные и опыт могут быть использованы для оптимизации корректирующих действий в случае их необходимости. Оценка выполнения процесса также может улучшить понимание процессов и причинных механизмов, в силу которых дополнительные меры минимизации риска позволили или нет добиться желаемого контроля специфических рисков.

Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедренных мер минимизации риска. Например, когда целью оперативной меры является снижение частоты и/или тяжести нежелательной реакции, конечный критерий успеха будет привязан к данной цели.

По результатам процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения оцениваемой меры минимизации риска без изменений, либо о необходимости внесения изменений в выполняемую деятельность. Оценка эффективности мер минимизации риска может свидетельствовать, что деятельность по минимизации риска является недостаточной и должна быть усилена (например, посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в инструкцию по медицинскому применению или листок-вкладыш, посредством улучшения четкости

рекомендаций по минимизации риска и/или подключением дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшением существующих). Иным результатом процедуры оценки может являться определение несоответствия мер минимизации риска, либо отсутствия в ней требуемой направленности, в связи с чем может быть уменьшен объем работ по программе или ее рассмотрено ее упрощение (например, уменьшив число инструментов/методов по минимизации риска или частоту выполнения элементов мер).

В дополнение к оценке эффективности мер минимизации риска в управлении проблемами по безопасности также очень важно оценить, может ли дополнительная мера минимизации риска иметь непреднамеренные (негативные) последствия для рассматриваемой проблемы здоровья населения на приближенном или отдаленном временном интервале.

#### 13.2.4.1. Показатели процесса

Показатели процесса являются параметрами оценки объема выполнения изначальной программы, и/или изменений в ее выполнении. Показатели процесса должны дополнять, а не замещать оценку достижения намеченных целей посредством реализации мер минимизации риска (т.е. показатели результата). В зависимости от характера активных мер, различные показатели процесса могут быть определены для оценки их эффективности.

##### 13.2.4.1.1. Достижение целевой популяции

Когда меры минимизации риска включают предоставление информации и руководств для работников системы здравоохранения и/или пациентов посредством образовательных методов, следует использовать меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели должны быть ориентированы на оценку соответствия используемого инструмента целевой аудитории (например, соответствующий язык, рисунки, диаграммы или иная графическая поддержка) или оценку фактического получения материалов целевой группой.

##### 13.2.4.1.2. Оценка клинических знаний

В целях оценки осведомленности целевой аудитории и уровня знаний, полученных посредством образовательных оперативных мер и/или предоставления информации (например, посредством инструкции по медицинскому применению), следует применять строгие научные методы аналитических опросов.

Аналитический опрос обычно включает основные стандартные вопросы, задаваемые по телефону, в личном интервью или самостоятельно отправленные по почте/электронной почте, которые время от времени повторяются. Такой подход может быть адаптирован к оценке отношения и осведомленности в репрезентативных группах работников системы здравоохранения и/или пациентов посредством соответствующих психометрических величин. Для выполнения оценки следует определить адекватный объем выборки, включение в которую выполнять с использованием рандомизации.

Надлежащее внимание следует уделить целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему выборки и репрезентативности, операционным определениям зависимых и независимых переменных, а также статистическому анализу. Тщательное внимание должно быть также уделено выбору наиболее соответствующих инструментов по сбору данных (например, анкеты, опросники).

#### 13.2.4.1.3. Оценка клинических действий

В целях оценки эффективности образовательных оперативных мер и/или информационного обеспечения, следует определить не только клинические знания, но и вытекающие из знаний клинические действия (например, назначение лекарственного средства). Исследования по использованию лекарственного средства посредством вторичного использования данных электронных медицинских карт следует рассматривать как ценный инструмент для количественной оценки клинических действий представителей целевой группы. Анализ листов назначения лекарственных средств, особенно во взаимосвязи с другими данными пациентов (например, клинические и демографические данные), может обеспечить оценку назначения лекарственных средств, включая совместное назначение двух взаимодействующих лекарственных средств, соответствие рекомендациям по лабораторному мониторингу, а также выбор пациентов и контроль их состояния. Применяя соответствующие статистические методы (например, анализ динамических рядов, анализы выживаемости, логистическая регрессия) для когорты потребителей лекарственных средств можно сделать оценку различных аспектов назначения или применения лекарственных средств, что может обеспечить понимание за рамками исключительно описательных доказательств.

#### 13.2.4.2. Показатели результата

Конечными индикаторами успешности программы минимизации риска являются результаты безопасности, т.е. частота и/или тяжесть нежелательных реакций в

связи с воздействием лекарственных средств на пациента вне рамок интервенционного исследования (т.е. в рамках неинтервенционного исследования), данные результаты по безопасности должны являться индикаторами результата. Оценка, основанная на данных показателях, должна включать сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в контексте исследований безопасности на пострегистрационном этапе. В соответствии с любым подходом строгие научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда должны быть руководством для оценки конечного рассматриваемого показателя результата. Следует учитывать сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска. Когда выполнение оценки и расчета до и после выполнения мер является практически неосуществимым (например, меры минимизации риска были введены в действие в момент получения регистрационного удостоверения), показатель частоты исхода, полученный на этапе после выполнения мер, соотносится с заранее определенным референтным значением, полученным из литературных источников, ретроспективных данных медицинских карт пациентов, ожидаемой частоты в общей популяции (например, наблюдаемый анализ в сравнении с предполагаемым) и должен учитывать возможный эффект стимулирования репортирования. Выбор группы сравнения должен быть надлежащим образом обоснован.

Уровень спонтанного репортирования (т.е. число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за фиксированный период времени) не следует рассматривать как приемлемую оценку частоты нежелательных явлений в популяции, получающей лечение, за исключением особых обстоятельств, когда базисная частота нежелательного явления в группе незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией. При таких обстоятельствах, когда прямое определение степени риска в рассматриваемой группе является практически неосуществимым, спонтанные сообщения могли бы позволить сделать предположение относительно приблизительного значения частоты нежелательной реакции в группе, при условии, что некоторые разумно обоснованные данные могут быть получены для оценки показателя уровня репортирования в контексте применения лекарственного средства. Однако, характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, могут привести к

результатам, вводящим в заблуждение. Например, введение программы минимизации риска как реакция на проблему по безопасности, выявленную на этапе пострегистрационного мониторинга лекарственного средства, может способствовать повышению осведомленности в отношении определенных нежелательных реакций, что, в конечном счете, может привести к повышенному показателю репортирования. При таких обстоятельствах анализ спонтанного репортирования и 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.

#### 13.2.5. Координация

Если несколько лекарственных средств, в том числе лекарственные средства, с одинаковым действующим веществом, имеются в наличии на рынке, должен быть выработан целостный подход в применении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренный Уполномоченным органом. Когда возникает необходимость в координационных действиях для группы лекарственных средств, соответствующим образом должен быть выработан согласованный подход. При таких обстоятельствах предварительное планирование должно обеспечить, чтобы эффективность мер минимизации риска оценивалась для каждого отдельного лекарственного средства, а также для лекарственных средств в совокупности.

#### 13.2.6. Системы качества мер минимизации риска

Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска могут быть вовлечены многие эксперты, окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и лица уполномоченного по фармаконадзору на территории Азербайджанской Республики.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР в случае появления новой информации, а также должен применять принципы качества, детально изложенные в разделе 3. Отслеживаемые версии ПУР должны быть переданы на рассмотрение и выполнение оценки Уполномоченным органом. Данные отчеты, ПУР и включенные в план системы управления риском, также, как и любые документы в отношении мер по минимизации риска, могут подвергаться аудиту или инспектированию.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить, чтобы механизмы отчетности по результатам исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы могут подвергаться аудиту или инспекции.

### **13.3. Ответственность Уполномоченного органа**

Уполномоченный орган несет ответственность на национальном уровне за осуществление дополнительных мер минимизации риска, налагаемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного средства.

В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, Уполномоченный орган должен обеспечить оперативное рассмотрение и согласование представленных мер с держателем регистрационного удостоверения.

Уполномоченный орган при необходимости может оказать содействие согласованию внедряемых мер минимизации риска для генерических лекарственных средств с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для генерических лекарственных средств, обусловленных проблемами по безопасности действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к генерическим лекарственным средствам, следует привести в соответствие с мерами минимизации риска для оригинального лекарственного средства. При определенных обстоятельствах, в отношении гибридных лекарственных средств могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска, помимо мер минимизации риска, вводимых для оригинального лекарственного средства (например, обусловленные различиями в составе, способе назначения или проблемами несовместимости).

Уполномоченный орган должен обеспечить применение любого инструмента/метода по минимизации риска. Уполномоченный орган должен согласовать с заявителем/держателем регистрационного удостоверения формат и средства инструментов/методов минимизации риска, включая печатные материалы, интернет-платформы и иные аудио-видео средства, а также планирование (график) оперативных мер перед выходом лекарственного средства на их рынок или в любое иное время в случае необходимости.

Уполномоченный орган принимает самостоятельное решение в отношении выбора соответствующих национальных образовательных материалов и/или иных инструментов/методов по минимизации риска. Уполномоченный орган на

национальном уровне осуществляет контроль результатов введения мер минимизации риска.

#### **13.4. Ответственность держателей регистрационных удостоверений**

Держатель регистрационного удостоверения должен четко определить цели предложенных дополнительных мер минимизации риска и показатели оценки их эффективности. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска должны быть разработаны в соответствии с общими принципами, сформулированными в 13.2.1 и 13.2.2, и иметь полное документальное подтверждение в программе минимизации риска (см. раздел 7).

Меры, одобренные Уполномоченным органом в плане минимизации риска, должны быть выполнены на национальном уровне. Держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию в отношении статуса выполнения дополнительных мер минимизации риска согласно предварительной договоренности с Уполномоченным органом, а также информировать Уполномоченный орган в отношении любых изменений, сложностей или вопросов, возникающих при выполнении дополнительных мер минимизации риска. Любые соответствующие изменения в отношении инструментов/методов выполнения мер минимизации риска должны быть согласованы с Уполномоченным органом до введения изменений в действие.

При введении в действие инструментов/методов на основе интернет-технологий держатель регистрационного удостоверения должен применять требования, действующие на территории Азербайджанской Республики, с учетом потенциальных проблем, связанных с доступностью, распознаваемостью, ответственностью, конфиденциальностью и защитой данных.

В отношении генерических лекарственных средств держатель регистрационного удостоверения должен разработать меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов/методов, применяемых для оригинального лекарственного средства. Составление графика и планирование оперативных мер должны быть надлежащим образом скоординированы в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении генерических лекарственных средств должна быть сделана держателем регистрационного удостоверения в тесном сотрудничестве с Уполномоченным органом. В случае обоснованности проведения исследований, в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения настоятельно рекомендуется проведение совместных



исследований. Например, если назначено проведение проспективного когортного исследования, включение в исследование должно быть независимым от назначения лекарственного средства с определенным торговым наименованием или от определенного производителя лекарственного средства. В этих случаях регистрация данных определенного лекарственного средства является важной в целях быстрой идентификации любого нового риска, присущего конкретному лекарственному средству.

Держатель регистрационного удостоверения должен контролировать результаты мер минимизации риска, которые включены в ПУР. Общие принципы оценки эффективности предусмотрены в 13.2.4 настоящего раздела.

Держатель регистрационного удостоверения должен представить отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения польза-риск в ПОБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить своевременную связь с Уполномоченным органом для выполнения соответствующей регуляторной оценки и действий.

### **13.5. Работники системы здравоохранения и пациенты**

Сотрудничество работников 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. Желательно, чтобы этими сторонами уделялось требуемое внимание любой мере минимизации риска, которая может быть введена для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных средств.

### **13.6. Влияние эффективности мер минимизации риска на ПУР/ПОБ**

Обновления ПОБ и ПУР должны включать суммарную оценку результата дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного средства. В ПУР акцент должен быть сделан на том, как выполняемая деятельность и ее результаты отражается на планировании мер минимизации риска и/или фармаконадзора. В ПОБ должна быть сделана оценка воздействия введенных мер на профиль безопасности и/или соотношение польза-риск лекарственного средства. В общем, акцент должен быть сделан на информацию, которая получена в процессе отчетного периода или с момента осуществления самых недавних мер по минимизации риска.

Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в ПУР. Как часть такой критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен сделать наблюдения в отношении факторов, способствующих достижению цели или, напротив, приводящих к недостаточности/неэффективности мер минимизации риска. Такой критический анализ может включать ссылку на опыт за пределами Азербайджанской Республики, если таковой имеется.

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть акцентирована на то, были ли они успешными в отношении минимизации целевого риска. Оценка выполняется с использованием комбинации показателей процесса и результата, в соответствии с описанием в 13.2.4. Рекомендуется сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи удостоверения о государственной регистрации и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

Оценку эффективности мер минимизации риска должна быть представлена с учетом следующих рекомендаций:

- Оценка должна представлять контекст путем:
  - а) краткого описания введенных мер минимизации риска;
  - б) определение их целей;
  - с) описания выбранного процесса и показателей результата.
- Оценка должна включать соответствующий анализ характера нежелательных реакций, включая их серьезность и предотвратимость. Где это уместно, следует также включить логистические факторы, которые могут повлиять на клиническое выполнение мер минимизации риска.
- Оценка должна включать исследование выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка может включать результаты исследований использования лекарственного средства.
- Показатели результата (т.е. частота и/или серьезность нежелательных реакций), как правило, должны являться ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач при выполнении мер минимизации риска.

Предложения в отношении изменений по совершенствованию мер управления рисками должны быть представлены в соответствующем разделе ПОБ. План

минимизации рисков следует обновлять с учетом поступающей информации в отношении эффективности мер минимизации риска.

Частота обновления ПУР должна быть пропорциональной рискам лекарственного средства. В общем, обновления ПУР должны быть акцентированы на программу минимизации риска и представление обновлений по осуществлению мер минимизации риска, где это применимо. В случае обновления ограниченного количества разделов, разделы, которые подвергались изменениям, должны быть перечислены в сопроводительном письме при представлении документации. В случае если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению, основания и данные изменения должны подтверждаться подачей ПОБ, отражающего указанные аспекты.

#### 13.7. Прозрачность

Уполномоченный орган обеспечивает прозрачность и доступность информации по введенным мерам минимизации риска путем размещения ее на соответствующих интернет-порталах (например, действующей инструкции по медицинскому применению и т.д.).

### 14. **Специальный контроль (Дополнительный мониторинг)**

#### 14.1. **Введение**

Фармаконадзор является жизненно важной функцией системы здравоохранения, поскольку имеет своей целью быстрое выявление и реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственных средств.

Государственная регистрация лекарственного средства осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения польза-риск лекарственного средства для определенной целевой группы пациентов, в пределах одобренного(-ых) показания(-ий) и рекомендаций по применению. Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации, некоторые риски выявляются на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственного средства на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства. Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности лекарственных средств пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных средств, требующих расширенного сбора данных по

безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных средств. Уполномоченным органом создается, поддерживается в актуальном состоянии и публикуется единый список лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу (далее – Список). Данные лекарственные средства в инструкции по медицинскому применению и в краткой характеристике лекарственного средства обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником ▼, который сопровождается следующей пояснительной надписью: «Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. См. раздел «Сообщения о нежелательных реакциях». Также в раздел «Нежелательные реакции» инструкции по применению и краткое описание препарата следует включить следующий текст:

Сообщение о нежелательных реакциях

Если вы испытываете какие-либо нежелательные реакции, не указанные в данном листке-вкладыше, сообщите об этом своему врачу или фармацевту. Информацию о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств следует сообщать в Центр Аналитической Экспертизы Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (с указанием адреса, факса, электронной почты, телефона Центра). Предоставляя информацию о нежелательных реакциях, вы помогаете собрать больше информации о безопасности этого препарата.

## **14.2. Структуры и процессы**

### **14.2.1. Принципы присвоения статуса дополнительного мониторинга лекарственному средству**

Регистрация всех лекарственных средств осуществляется на основании признания соотношения польза-риск положительным с учетом имеющихся на момент регистрации сведений (данных клинических исследований/испытаний, которые проводились при разработке лекарственного средства). Однако нежелательные реакции, которые возникают редко, либо развиваются при длительном применении, могут стать очевидными только после применения лекарственного средства более широким кругом пациентов и/или после длительного приема. Кроме того, преимущества и риски, связанные с лекарственным средством, возможно, оценивались в условиях, отличающихся от

условий повседневной медицинской практики, например, клинические исследования/испытания могут исключать определенные типы пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями или сопутствующими лекарственными средствами. Таким образом, после выхода лекарственного средства на рынок, его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и Уполномоченный орган осуществляют постоянный мониторинг лекарственных средств для получения появляющейся информации по безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение польза-риск лекарственного средства. Однако некоторые лекарственные средства требуют выполнения более интенсивного сбора данных по безопасности после прохождения государственной регистрации с тем, чтобы максимально быстро выявлять любые новые значимые проблемы по безопасности и немедленно предпринимать надлежащие меры. Для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных средств и для стимулирования более интенсивного представления спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях, введена концепция дополнительного мониторинга.

Статус дополнительного мониторинга может присваиваться лекарственному средству во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного средства при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью. В частности, статус дополнительного мониторинга важен при выдаче регистрационных удостоверений на лекарственные средства, содержащие новое действующее вещество, для всех лекарственных средств биологического происхождения, которые являются приоритетами для осуществления фармаконадзора. Уполномоченный орган может также потребовать введение статуса дополнительного мониторинга для лекарственного средства при определенных обстоятельствах, например, по результатам проведения пострегистрационного исследования безопасности или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства.

#### 14.2.2. Обмен данными и прозрачность

Статус дополнительного мониторинга должен доводиться до сведения работников системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы число сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях повышалось, но при этом не создавалась чрезмерная тревога. Этого можно достигнуть, например,

подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного средства путем выявления дополнительных рисков, но соотнося эти потенциальные риски с доказанными преимуществами и терапевтической пользой данного лекарственного средства. Общедоступный список лекарственных средств со статусом дополнительного мониторинга должен постоянно обновляться Уполномоченным органом. Кроме того, работники системы здравоохранения и пациенты должны иметь возможность легко распознавать эти продукты по их маркировке. Публикация списка вместе с соответствующим сообщением должна побуждать работников системы здравоохранения и пациентов сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные средства, подлежащие дополнительному мониторингу.

### **14.3. Критерии включения лекарственного средств в список дополнительного мониторинга**

#### **14.3.1. Обязательные критерии включения**

В список лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных средств:

- лекарственные средства, регистрируемые на территории Азербайджанской Республики, содержащие новое действующее вещество, которое до вступления в силу данных Правил не было зарегистрировано на территории Азербайджанской Республики в составе какого-либо лекарственного средства;
- лекарственные средства биологического происхождения, регистрируемые на территории Азербайджанской Республики после вступления в силу данных Правил;
- лекарственные средства, на которые Уполномоченным органом было затребовано выполнение пострегистрационных исследований безопасности на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.
- лекарственные средства, находящиеся в списке лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу в международной практике.

#### **14.3.2. Дополнительные (факультативные) критерии включения**

По запросу Уполномоченного органа лекарственные средства могут быть включены в список подлежащих дополнительному мониторингу на основании следующих дополнительных критериев включения:

- рекомендации по применению лекарственного средства содержат существенные ограничения, необходимые для обеспечения его безопасного и эффективного применения;
- Уполномоченным органом определено использование дополнительных мер по обеспечению безопасности лекарственного средства в системе управления рисками;
- Уполномоченным органом установлено обязательство для держателя регистрационного удостоверения провести пострегистрационное исследование эффективности.

Решение по включению лекарственного средства в список подлежащих дополнительному мониторингу должно также учитывать вопрос о целесообразности данного статуса с учетом иных дополнительных мероприятий фармаконадзора, предложенных в ПУР.

#### **14.4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу**

##### **14.4.1. Обязательные критерии**

Для лекарственных средств, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных средств биологического происхождения начальный период включения составляет пять лет от даты государственной регистрации на территории Азербайджанской Республики.

##### **14.4.2. Дополнительные критерии**

Для лекарственных средств, включенных в список на основании установления определенных условий период включения в список связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом сообразно их выполнению и получаемым результатам.

На протяжении жизненного цикла возможно неоднократное включение лекарственного средства в список подлежащих дополнительному мониторингу.

#### **14.5. Обязанности Уполномоченного органа**

Уполномоченный орган должен:

- подготовить список лекарственных средств, зарегистрированных на территории Азербайджанской Республики, находящихся под специальным контролем (дополнительный мониторинг);

- учитывать список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных средств при определении частоты и особенностей выполняемых процедур по обнаружению сигналов;
- информировать соответствующего держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу;
- принимать все надлежащие меры для того, чтобы работники системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство, включенное в список подлежащих дополнительному мониторингу;
- выполнять обновление списка лекарственных средств, подлежащих дополнительному мониторингу.

#### **14.6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений**

Держатель регистрационного удостоверения обязан:

- включить в инструкцию по медицинскому применению и краткую характеристику своих лекарственных средств, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного треугольника ▼, а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге;
- включить информацию о статусе дополнительного мониторинга в любой материал, который будет распространяться среди работников системы здравоохранения и пациентов, а также должен приложить все усилия, чтобы стимулировать репортирование нежелательных реакций, как это согласовано с Уполномоченным органом;
- представить Уполномоченному органу данные и подтверждения статуса выполнения каких-либо условий, накладываемых Уполномоченным органом;
- в установленном законодательством порядке представить соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению и краткую характеристику лекарственного средства по включению/удалению черного символа и стандартизированной пояснительной формулировки.

#### **14.7. Черный символ и пояснительная записка**

Для лекарственных средств, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, инструкция по медицинскому применению и краткая характеристика лекарственного средства должны содержать обозначение перевернутого черного



равнобедренного треугольника ▼, которое сопровождается следующей пояснительной надписью:

«Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях». См. раздел «Сообщения о нежелательных реакциях».

После того как лекарственное средство включено в список или удалено из него, держатель регистрационного удостоверения обязан внести соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению и краткую характеристику лекарственного средства, чтобы включить или удалить, в зависимости от обстоятельств, черный символ, заявление и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного средства в список или удалении из списка делается при выполнении нормативной процедуры (например, процедуры государственной регистрации/перерегистрации, внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению), то содержание инструкции по медицинскому применению и краткой характеристике лекарственного средства требуется обновить до завершения процедуры, чтобы включить в информацию о лекарственном средстве или удалить из нее черный треугольник и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного средства в список или удалении из него принимается вне рамок проведения нормативной процедуры, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном законодательством порядке внести соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению и краткую характеристику лекарственного средства.

#### **15. Порядок экспертизы документов фармаконадзора лекарственных средств (ПУР, МФСФ и ПОБ)**

15.1. После государственной регистрации лекарственного средства в соответствии с пунктом 7.2 Правил для проведения экспертизы документов по фармаконадзору (ПУР, МФСФ и ПОБ) в период действия регистрационного удостоверения лекарственного средства между держателем регистрационного удостоверения (или уполномоченное им юридическое лицо) (далее - Заявитель) и Уполномоченным органом заключается контракт.

15.2. Заявитель должен обратиться в Уполномоченный орган в течение 15 (пятнадцати) рабочих дней со дня выдачи регистрационного удостоверения

лекарственного средства по форме, указанной в Приложении 1 данного Руководства. Если Заявитель является лицом, уполномоченным держателем регистрационного удостоверения, вместе с заявлением необходимо представить документ, подтверждающий его полномочия. После получения заявления Уполномоченный орган должен предоставить Заявителю письменное или электронное уведомление и форму контракта.

15.3. Заявитель в течение 5 (пяти) рабочих дней после получения уведомления заключает контракт с Уполномоченным органом о проведении экспертизы документов фармаконадзора. Уполномоченный орган предоставляет счет-фактуру для оплаты стоимости экспертизы в соответствии с контрактом в течение 5 (пяти) рабочих дней после заключения контракта.

15.4. Заявитель должен выплатить стоимость экспертизы на банковский счет Уполномоченного органа в течение 15 (пятнадцати) рабочих дней после предоставления счета-фактуры.

15.5. Экспертиза документов по фармаконадзору лекарственного средства проводится в соответствии с видом документа в следующие сроки:

15.6. В течение 45 (сорока пяти) рабочих дней для ПУР;

15.7. В течение 60 (шестидесяти) рабочих дней для ПОБ;

15.8. В течение 60 (шестидесяти) рабочих дней для МФСФ;

15.9. Если в ходе экспертизы каждого документа обнаруживаются несоответствия и ошибки в документах, представленных заявителем, а также, если информация в этих документах недостаточна для проверки, Уполномоченный орган письменно уведомляет Заявителя в течение 5 (пяти) рабочих дней. Заявитель должен обеспечить устранение ошибок и несоответствий и предоставить необходимую дополнительную информацию в течение 60 (шестидесяти) календарных дней, и этот срок не распространяется на период проведения экспертизы.

15.10. Если Заявитель не устранил ошибки и несоответствия в течение 60 (шестидесяти) календарных дней или не предоставит необходимую дополнительную информацию, экспертиза приостанавливается. Об этом в соответствии с требованиями подпункта 19.6 Правил письменно уведомляется Министерство в течение 5 (пяти) рабочих дней. Представленные документы и стоимость экспертизы Заявителю не возвращаются.

15.11. Уполномоченный орган вправе потребовать от Заявителя предоставить дополнительную информацию только 1 (один) раз в отношении каждого документа в соответствии с пунктом 15.4 настоящего Руководства.

15.12. В результате экспертизы в соответствии с настоящим Руководством, по результатам оценки документов по фармаконадзору Заявителю предоставляются экспертные заключения в формах, предусмотренных в приложениях 2 «План управления рисками (ПУР)», 3 «Периодически обновляемый отчет о безопасности (ПОБ)» и 4 «Мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ)».

15.13. В случае выдачи заключения о несоответствии представленных на экспертизу документов требованиям Правил и настоящего Руководства, применяются положения пункта 19.7 Правил.

Приложение 1  
к "Руководству по Надлежащей  
Практике Фармаконадзора (НПФ)"

Форма заявления  
Экспертизы документов по фармаконадзору лекарственных средств

---

(название государственного органа, проводящего  
экспертизу (название уполномоченного органа) )

---

(наименование организации-заявителя,  
организационно-правовая форма)

---

(Дата регистрации, номер, ИНН, банковские  
реквизиты, юридический адрес организации-  
заявителя)

---

(фамилия, имя, отчество, место и должность работы,  
адрес, номер документа, удостоверяющего личность,  
дата выдачи и наименование органа, выдавшего его)

**Заявление**

---

(название, доза, лекарственная форма  
лекарственного средства)

Просим провести экспертизу документов по фармаконадзору.

Должностное лицо  
организации-заявителя

---

(фамилия, имя, отчество)

---

(подпись)

М.П.

Дата \_\_\_\_\_

Средства связи (номер телефона,  
факс, адрес электронной почты)

---

Приложение 2  
к "Руководству по Надлежащей  
Практике Фармаконадзора (НПФ)"

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
По плану управления рисками (ПУР)

№ \_\_\_\_\_  
Дата/Date \_\_\_\_\_

Торговое наименование лекарственного средства/ Trade name of the medicinal product \_\_\_\_\_

Действующее(ие) фармацевтическое(ие) вещество (а)/ Active Pharmaceutical ingredient(s) \_\_\_\_\_

АТХ код / АТС code \_\_\_\_\_

Лекарственная форма / Pharmaceutical form \_\_\_\_\_

Держатель регистрационного удостоверения, страна / Marketing Authorization holder, country \_\_\_\_\_

Номер регистрационного удостоверения / Number of Registration Certificate \_\_\_\_\_

Номер версии ПУР / RMP version number \_\_\_\_\_

Дата окончания сбора данных / Data lock point \_\_\_\_\_

Результат экспертизы / Result of Expertise \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество ответственного лица)

\_\_\_\_\_  
М.П  
(подпись)

Приложение 3  
к "Руководству по Надлежащей  
Практике Фармаконадзора (НПФ)"

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
По периодическому отчету по безопасности (ПОБ)

№ \_\_\_\_\_

Дата/Date \_\_\_\_\_

Торговое наименование лекарственного средства / Trade name of the medicinal product \_\_\_\_\_

Действующее(ие) фармацевтическое(ие) вещество (а)/ Active Pharmaceutical ingredient(s) \_\_\_\_\_

АТХ код / ATC code \_\_\_\_\_

Лекарственная форма / Pharmaceutical form \_\_\_\_\_

Держатель регистрационного удостоверения, страна / Marketing Authorization holder, country \_\_\_\_\_

Номер регистрационного удостоверения / Number of Registration Certificate \_\_\_\_\_

Международная дата регистрации / Internationale birth date of the medicinal product \_\_\_\_\_

Период охватывающий ПОБ / Period covered by PSUR/PBRER \_\_\_\_\_

Результат экспертизы / Result of Expertise \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество ответственного лица)

\_\_\_\_\_  
М.П  
(подпись)

Приложение 4  
к “Руководству по Надлежащей  
Практике Фармаконадзора (НПФ)”

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
По мастер-файлу системы фармаконадзора (МФСФ)

№ \_\_\_\_\_

Дата/Date \_\_\_\_\_

Держатель регистрационного удостоверения / Marketing Authorization  
holder \_\_\_\_\_

Дата МФСФ / PSMF date \_\_\_\_\_

Номер версии МФСФ / PSMF version number \_\_\_\_\_

Результат экспертизы / Result of Expertise \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество ответственного лица)

\_\_\_\_\_  
М.П  
(подпись)