

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ДОКУМЕНТА, СОДЕРЖАЩЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, С. В. Глаголев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

Статья поступила 20.06.2016. Принята к печати 29.07.2016

Резюме: Представлены рекомендации для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения по подготовке документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, который представляется в составе досье при подтверждении государственной регистрации, спустя 5 лет после первичной регистрации лекарственного препарата в России. Даны ссылки на нормативные правовые документы, даны конкретные примеры правильного оформления соответствующих разделов документа.

Ключевые слова: лекарственное средство; лекарственный препарат; фармаконадзор; подтверждение государственной регистрации.

Библиографическое описание: Олефир ЮВ, Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ. Рекомендации по подготовке документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 14–21.

Согласно требованиям пункта 3 статьи 29 федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1], к заявлению о подтверждении государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения должен прилагаться документ, содержащий результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения, проводимого заявителем, по форме, установленной соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Форма этого документа регламентирована Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 26.08.2010 № 749н «Об утверждении формы документа, содержащего результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения в целях подтверждения его государственной регистрации», и представлена в приложении к этому приказу.

Подготовка данного документа требует от его составителя предварительной работы со следующими источниками информации:

1. Отправка запроса в Росздравнадзор (примерно за 2 недели до начала подготовки документа), и получение ответной информации о случаях нежелательных реакций на препарат, внесенных в базу данных «АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор».

2. Информация по безопасности препарата, включенная держателем регистрационного удостоверения в последний периодический отчет по безопасности (ПОР, PSUR), и в последнюю версию плана управления рисками (ПУР).

3. Обновленные данные по безопасности, не вошедшие в последний ПОР, и в последнюю версию ПУР.

4. Информация из Государственного реестра лекарственных средств.

Рекомендации по оценке указанной информации были даны авторами ранее [2–7].

Рекомендации по правильному оформлению этого документа представлены авторами ниже в виде типового шаблона, в котором курсивом выделены те элементы, которые требуют редактирования (заполнения, или изменения указанных примеров, или удаления).

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
от 26 августа 2010 г. № 749н

**Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата
для медицинского применения в целях подтверждения
его государственной регистрации**

1. Общие положения

1.1. Наименование и адрес юридического лица: *Название компании, Страна, Почтовый адрес.*

1.2. Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения: *ЛП-000000.*

1.3. Дата регистрации лекарственного препарата: *«01» января 2013 г.*

1.4. Наименование лекарственного препарата:

Международное непатентованное или химическое наименование: *Наименование.*

Торговое наименование: *Наименование®*

1.5. Лекарственная форма, дозировка, способы введения и применения, срок годности лекарственного препарата: *Взять из инструкции по мед.применению на веб-сайте ГРЛС: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>*

1.6. Состав лекарственного препарата (перечень действующих и вспомогательных веществ, с указанием количества каждого из них): *Взять из инструкции по мед.применению на веб-сайте ГРЛС: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.*

1.7. Период мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения с *«01» января 2013 г по «31» декабря 2016 г.*

1.8. Дата предоставления результатов мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения: *«10» января 2017 г.*

1.9. Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения представлены:

Уполномоченный по фармаконадзору
(должность)

Фамилия И. О.
(Ф. И. О.)

(подпись)

**2. Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата
для медицинского применения**

2.1. Информация о зарубежных странах, в которых разрешено медицинское применение лекарственного препарата

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Дата продления регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Отличия, содержащиеся в инструкции по применению (показания, противопоказания, режим дозирования и др.)
Европейский Союз	Наименование®	Сентябрь 2010 года	Бессрочно	Отличий нет
Более 50 стран, включая США и Японию	Наименование®	2009 год (США)	Бессрочно	Отличий нет
Индия	Наименование®	2010 год	01.02.2015	Режим дозирования — суточная доза в 2 раза меньше

Примечание: в том случае, если препарат не зарегистрирован в зарубежных странах, то следует объединить все колонки, начиная со второй строки в одну строку и указать в ней «препарат не зарегистрирован в зарубежных странах».

2.2. Информация о случаях приостановления применения и (или) запрета применения лекарственного препарата в зарубежных странах, в которых зарегистрирован лекарственный препарат для медицинского применения

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата (период) приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения	Основания приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения	Дата (период) запрета применения лекарственного препарата для медицинского применения	Основания для запрета применения лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

Примечание: здесь и далее — при наличии информации, она должна быть внесена в таблицу.

2.3. Информация об отказах в регистрации лекарственного препарата в зарубежных странах

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Дата отказа в регистрации лекарственного препарата для медицинского применения	Основания, послужившие отказом в регистрации лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.4. Информация о проведенных и (или) проводимых в период предоставления результатов мониторинга безопасности лекарственного препарата для медицинского применения клинических исследований на территории Российской Федерации и на территории других стран

Страна	Торговое наименование лекарственного препарата для медицинского применения	Цель проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения	Сведения об этапе клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения или его завершении	Количество пациентов, участвующих в проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения	Оценка результатов клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения
<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.5. Информация о количестве пациентов, получавших лекарственный препарат для медицинского применения на территории Российской Федерации и на территории других стран, в которых разрешено его применение

Страна	Количество пациентов, получавших лекарственный препарат для медицинского применения	Общее количество упаковок лекарственного препарата для медицинского применения, которые получили пациенты
<i>Российская Федерация</i>	<i>83688</i>	<i>83568</i>
<i>Германия</i>	<i>42786</i>	<i>42178</i>
<i>США</i>	<i>222956</i>	<i>224296</i>
<i>Япония</i>	<i>30406</i>	<i>38040</i>

2.6. Информация о количестве лекарственного препарата для медицинского применения, поступившего в обращение на территории Российской Федерации и на территории других стран, где разрешено его медицинское применение

Страна	Количество упаковок лекарственного препарата для медицинского применения, поступивших в обращение
<i>Российская Федерация</i>	<i>835688</i>
<i>Германия</i>	<i>421786</i>
<i>США</i>	<i>2242956</i>
<i>Япония</i>	<i>380406</i>

2.7. Информация о выявленных побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о выявленных побочных действиях	Описание побочного действия	Источник сообщения о выявленном побочном действии	Возраст, пол пациента	Исход побочного действия (без осложнений, с осложнениями, летальный исход, неизвестно)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.8. Информация о серьезных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о серьезных нежелательных реакциях	Описание серьезной нежелательной реакции	Источник сообщения о серьезной нежелательной реакции	Возраст, пол пациента	Исход серьезной нежелательной реакции (летальный исход, врожденные аномалии, пороки развития, угроза жизни, госпитализация, нарушение (ухудшение) здоровья пациента со стойким расстройством функций организма, стойкая утрата трудоспособности, инвалидность)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.9. Количество серьезных нежелательных реакций, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Расстройства и нарушения систем и органов	Количество серьезных нежелательных реакций	Доля от общего количества серьезных нежелательных реакций, %
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0	0
Нарушения со стороны органов зрения	0	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0	0
Всего	0	0

2.10. Информация о единичных сообщениях о серьезных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Расстройства и нарушения систем и органов	Единичные сообщения о серьезных нежелательных реакциях
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0
Нарушения со стороны органов зрения	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0
Всего	0

2.11. Информация о непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Количество сообщений о непредвиденных нежелательных реакциях	Описание непредвиденной нежелательной реакции	Источник сообщения о непредвиденной нежелательной реакции	Возраст, пол пациента	Исход непредвиденной нежелательной реакции (летальный исход, врожденные аномалии, пороки развития, угроза жизни, госпитализация, нарушение (ухудшение) здоровья пациента со стойким расстройством функций организма, стойкая утрата трудоспособности, инвалидность)
<i>нет сообщений</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.12. Количество непредвиденных нежелательных реакций, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации

Расстройства и нарушения систем и органов	Количество непредвиденных нежелательных реакций	Доля от общего количества непредвиденных нежелательных реакций, %
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0	0
Нарушения со стороны органов зрения	0	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0	0
Всего	0	0

2.13. Информация о единичных сообщениях о непредвиденных нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Расстройства и нарушения систем и органов	Единичные сообщения о непредвиденных нежелательных реакциях
Расстройства сердечно-сосудистой деятельности	0
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	0
Нарушения со стороны органов зрения	0
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	0
Новообразования (доброкачественные, злокачественные и неизвестного характера (включая кисты и полипы))	0
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	0
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0
Хирургические вмешательства и терапевтические процедуры	0
Всего	0

2.14. Информация о приостановлении применения на территории Российской Федерации лекарственного препарата для медицинского применения по причинам, связанным с безопасностью данного лекарственного препарата

Дата приостановления применения лекарственного препарата	Причина приостановления применения лекарственного препарата	Комментарии
<i>Применение не приостанавливалось</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.15. Информация об изъятии из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения по причинам, связанным с безопасностью данного лекарственного препарата

Дата изъятия из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения	Причина изъятия из гражданского оборота лекарственного препарата для медицинского применения	Комментарии
<i>Препарат не изымался из оборота</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>

2.16. Информация о принятых решениях о внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения, включая изменения следующих сведений:

- а) лекарственная форма с указанием наименований и количественного содержания (активности) фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ;
- б) показания для применения;
- в) противопоказания для применения;
- г) режим дозирования, способ введения, при необходимости время приема лекарственного препарата, продолжительность лечения (в том числе у детей до и после одного года);
- д) меры предосторожности при применении;
- е) симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке;
- ж) указание, при необходимости, особенностей действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене;
- з) описание, при необходимости, действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата;
- и) возможные побочные действия при применении лекарственного препарата;
- к) взаимодействие с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами;
- л) указание возможности и особенностей медицинского применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания;
- м) сведения о возможном влиянии лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Дата внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения	Изменения, которые внесены в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения	Основание для внесения изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения
<i>01.10.2013</i>	<i>Изменение срока годности</i>	<i>Установлено увеличение срока годности с 2 до 3 лет для раствора во флаконах</i>
<i>21.06.2014</i>	<i>В разделы «Фармакодинамика», «Фармакодинамика», «Особые группы пациентов», «Дети» внесены уточняющие данные о применении у детей.</i> <i>В разделы «Показания к применению», «Табличное резюме по нежелательным реакциям» внесены редакторские правки</i>	<i>Установлена эффективность и безопасность у детей в возрасте до 18 лет.</i>

01.09.2015	<i>Редакторские правки</i>	<i>Коррекция ошибок</i>
17.11.2015	<i>В раздел «Фармакодинамика» добавлена дополнительная сравнительная информация по механизму действия. Редакторские правки</i>	<i>Появление новых данных о механизме действия. Приведение данных раздела в табличную форму, коррекция ошибок.</i>

* Результаты мониторинга безопасности лекарственного препарата представляются заявителем в целях подтверждения государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 22.12.2014 г.
2. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛУС; 2014.
3. Романов БК, Бунытян НД, Олефир ЮВ, Бондарев ВП, Прокофьев АБ, Ягудина РИ, Аляутдин РН, Ковалева ЕЛ, Переверзев АП, Затолочина КЭ, Казаков АС, Комратов АВ, Пастернак ЕЮ. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 3–8.
4. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биоподобных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (2): 78–89.
5. Кутехова ГВ, Лепахин ВК, Романов БК. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 23–27.
6. Снегирева ИИ, Затолочина КЭ, Озерецковский НА, Романов БК, Миронов АН. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 27–31.
7. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3: 11–14.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук., профессор

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Глаголев Сергей Владимирович. Начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович
Romanov@expmed.ru

GUIDELINES FOR THE PREPARATION OF A DOCUMENT CONTAINING THE DRUG SAFETY MONITORING RESULTS

Yu. V. Olefir¹, B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, S. V. Glagolev²

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary: Recommendations for the Marketing Authorisation Holders for the preparation of the document containing the results of the monitoring of safety of the drug, which is presented as part of the dossier at the state registration confirmation in 5 years after the initial registration of the drug in Russia are given. Links to legal documents, and specific examples of the proper execution of the relevant sections of the document are represented.

Key words: safety; drug; pharmacovigilance; confirmation of state registration

For citation: Olefir YuV, Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV. Guidelines for the planning and implementing of pharmacovigilance systems audit. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;3:16–24

REFERENCES

1. Federal law «On circulation of medicines» № 61-FZ, 22.12.2014 (in Russian).
2. Guidance on the expertise of drugs. V. IV. Moscow: POLYGRAPH PLUS; 2014 (in Russian).
3. Romanov BK, Bunyatyan ND, Olefir YuV, Bondarev VP, Prokofyev AB, Yagudina RI, Alyautdin RN, Kovaleva EL, Pereverzev AP, Zatolochina KE, Kazakov AS, Komratov AV, Pasternak EYu. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2015; (2): 3–8.
4. Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. The safety of biological preparations. Part 2. Safety issues of biosimilars. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (2): 78–89.
5. Kutekhova GV, Lepakhin VK, Romanov BK. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2012; (3): 23–27.
6. Snegireva II, Zatolochina KE, Ozeretskovsky NA, Romanov BK, Mironov AN. Vaccine pharmacovigilance in Russia, legal and regulatory framework, current stage of development. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin* 2014; 4: 27–31.
7. Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Monitoring of drug safety. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2014; 3: 11–14.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8–2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation

Olefir YuV. Director General. MD, DSc (Med)

Romanov BK. Deputy Director General for science. MD, DSc (Med)

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation, 4, bld. 1, Slavyanskaya sq., Moscow, 109074, Russian Federation

Glagolev SV. Director of Center for Monitoring of Efficacy and Safety of Medicinal Products. PhD