

Модуль 9

Нежелательные реакции лекарственных средств

Методические разработки для слушателей

Методические разработки для слушателей

9.1 Система фармаконадзора

План:

1. Определения
2. Нормативная база
3. Источники получения информации о НР

В соответствии со ст. 9 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» фармаконадзор является составной частью федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов.

Фармаконадзор осуществляется Росздравнадзором путем анализа предоставляемой ему информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов.

Фармаконадзор (определение, указанное в ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств») – это вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Фармаконадзор осуществляется Росздравнадзором на основании сведений:

- сообщений субъектов обращения лекарственных средств;
- периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов (ПОБ);
- периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого)

лекарственного препарата (РООБ).

В целях формирования общего рынка лекарственных средств в рамках ЕАЭС Государства-члены ЕАЭС, руководствуются задачей укрепления здоровья населения путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам. На основании данного 23.12.2014 г. в г. Москве было заключено «Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» (соглашение ратифицировано Федеральным законом от 31.01.2016 N5-ФЗ). В дальнейшем, Евразийской экономической комиссией были утверждены решения, регулирующие различные области обращения ЛС, в том числе процедуру фармаконадзора (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N87.«Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»).

В РФ функцию национального центра мониторинга безопасности ЛС в рамках данной системы выполняет подразделение НЦЭСМП: Федеральный Центр мониторинга безопасности ЛС (ФЦМБЛС).

В 1997 г. в соответствии с Приказом МЗ РФ №114 от 14.04.1997 г. был создан «Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Минздрава России» (ФЦИПДЛС). Работа ФЦИПДЛС получила международное признание, и уже в октябре 1997 г. Россия была включена в Программу ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарственных средств. В 2007 г. по Приказу Росздравнадзора № 3439-Пр/07 от 26.10.2007 г. ФЦИПДЛС был преобразован в «Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств» (ФЦМБЛС), функционирующий на базе ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора (ныне - ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Основные функции ЦМБЛС:

- анализ и обобщение материалов по безопасности лекарственных препаратов;
- взаимодействие с ВОЗ и другими международными и национальными организациями по вопросам изучения побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций лекарственных средств;
- участие в подготовке требований к безопасности лекарственных средств;
- участие в мероприятиях, связанных с проблемами безопасности лекарственных средств;
- участие в образовательной деятельности

С 2009 года в РФ функционирует подсистема «Фармаконадзор» Росздравнадзора, в которую вносятся сведения обо всех выявленных эпизодах неэффективности лекарственных препаратов и побочных реакциях при их применении. В целях объединения единого информационного пространства Росздравнадзором была разработана уникальная система, являющаяся действенным механизмом, позволяющим получать оперативную, статистическую и аналитическую информацию – АИС.

По данным на 23.05.2017 г. в АИС Росздравнадзора Фармаконадзор было зарегистрировано:

- 5.947 пользователей;
- 143.180 сообщений о НР;
- 6.335 отчетов и ПУР (всего 29 ПУР на 23.05.2017 г.).

Добавлять сообщения в АИС Росздравнадзора – Фармаконадзор могут:

- региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств и Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств;
- ответственные сотрудники за мониторинг безопасности лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях;
- уполномоченные по фармаконадзору сотрудники фармацевтических компаний;
- сотрудники Территориальных управлений Росздравнадзора;
- сотрудники центрального аппарата Росздравнадзора.

Программа Вoz также проводит международный мониторинг безопасности ЛС при помощи VigiBase.

VigiBase – это международная база данных, представлена членами-участниками более 110 стран. Является крупнейшей международной базой данной НР, в настоящее время содержит сведения о более 15 млн. НР. С 1978 г. работа данной базы данных обеспечивается центром мониторинга безопасности ЛС в Упсале (Швеция).

VigiLyze – это инструмент, обеспечивающий доступ для поиска и анализа всемирной базы данных ВОЗ VigiBase и доступ к соответствующим словарям: словарю лекарств ВОЗ, Терминологическому словарю нежелательных реакций и Медицинскому словарю терминологии регулятивной деятельности.

VigiAccess– это инструмент, позволяющий проводить поисковые запросы о безопасности ЛС в базе VigiBase. VigiAccess открыт в свободном доступе через веб-сайт. VigiAccess имеет легкий в использовании интерфейс, позволяющий любому человеку сделать поисковой запрос в VigiBase и получить доступ к обобщенной статистической информации, включающей международное непатентованное и/или торговое наименование лекарственных средств, анализ возрастных групп пациентов, их пол, а также географический регион, откуда были направлены сообщения о НР.

VigiFlow– это доступный через сеть инструмент, который поддерживает центр мониторинга безопасности ЛС в Упсале для управления базой данных, включающей индивидуальные сообщения о НР (спонтанные сообщения). Этот инструмент обеспечивает возможность для ввода данных, используя методику, стандартизированную на международном уровне.

9.2 Периодические отчеты о безопасности лекарственных средств

План:

- 1. Нормативно-правовые документы, регламентирующие деятельность фармацевтических компаний по формированию и представлению периодических отчетов по безопасности**
- 2. Цель и содержание периодического отчета по безопасности**
- 3. Порядок представления периодического отчета по безопасности**
- 4. Система качества периодического отчета по безопасности в фармацевтических компаниях**

В международной практике деятельность по формированию и представлению периодического отчета по безопасности (ПОБ) регламентируется руководствами Международной конференции по гармонизации (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)). В Соединённых Штатах Америки (США) и странах Европейского союза (ЕС) данные руководства представлены в виде национальных стандартов, которые регламентируют формат представления ПОБ.

С 2012 года ICH для представления ПОБ рекомендован формат ICH E2C (R2) «Периодический отчет о соотношении пользы и риска лекарственного препарата» (Periodic Risk-Benefit Evaluation Report (PBER)). ПОБ, составленный в формате ICH E2C (R2) представляет собой аналитический документ, содержащий информацию, которая является основанием для принятия определенных решений в отношении обращения лекарственных средств (ЛС) и оценивает не только аспекты безопасности применения ЛС, как ПОБ в используемом ранее формате ICH E2C (R1), но и пользу от его применения. Оценка соотношения пользы и риска применения ЛС вынесена в ПОБ в формате ICH E2C (R2) в отдельный раздел и требует проведения интегрированного анализа с оценкой качественными, количественными и полу-количественными методами, в отличие от ПОБ в формате ICH E2C (R1), в котором оценка пользы и риска представлена только в резюме по безопасности. Другим отличием ПОБ, составленным в формате ICH E2C (R2) является обзор «сигналов» и проблем по безопасности, оценка рисков, характеристика рисков, а также описание мер по минимизации риска.

В Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) деятельность фармацевтических компаний по формированию и представлению ПОБ регулируется Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, которые соответствуют руководству по фармаконадзору, действующему в настоящее время в странах ЕС. Для гармонизации национальных требований Российской Федерации с положениями этих правил Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Приказом №1071 утвержден Порядок осуществления фармаконадзора, который действует с 1 апреля 2017 года. В других странах членах ЕАЭС на настоящий момент нормативные документы, гармонизирующие национальные требования с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, отсутствуют. Так, в Республике Беларусь, Республике Казахстан и Кыргызской Республике формат представления ПОБ до настоящего времени регулируется национальными стандартами, введенными в действие до вступления в силу новых требований ICH E2C (R2) и Правил надлежащей практики

фармаконадзора ЕАЭС. В Республике Армения национальные требования в отношении формата и структуры ПОБ отсутствуют.

Цель и содержание периодического отчета по безопасности

Главной целью ПОБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы ЛП, которая проводится в контексте критического анализа соотношения «польза – риск» в установленные временные периоды на основании максимально широкого диапазона возможных НР и всей информации по безопасности, полученной за отчетный период, с определением возможных новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках, либо дополнением информацией сигналов по ранее идентифицированным рискам.

ПОБ должен включать следующие обязательные разделы:

1. Титульный лист, включая подпись лица, ответственного за подготовку ПОБ.
2. Краткое изложение (резюме).
3. Содержание ПОБ.
4. Введение.
5. Регистрационный статус ЛП в мире.
6. Меры, принятые уполномоченными органами или держателем регистрационного удостоверения, в отношении ЛП за отчетный период.
7. Изменения, внесенные или находящиеся на этапе внесения в справочную информацию по безопасности ЛП.
8. Оценка воздействия ЛП на пациентов, определяемая через число пациентов, подвергшихся воздействию ЛП.
9. Обобщенные табличные данные о НР и других явлениях, выявленных в ходе клинических исследований (КИ) и пострегистрационном применении ЛП.
10. Резюме значимых данных, полученных в ходе завершенных или продолжающихся КИ и программ по специальным протоколам, включая данные полученные при длительном последующем мониторинге состояния пациентов, применения ЛП в составе комбинированной терапии или в комбинации фиксированных доз (для ЛП, содержащих более одного действующего вещества).
11. Данные неинтервенционных исследований.
12. Данные других КИ (проводимых не держателем регистрационного удостоверения) и данные, полученные из других источников (например, результаты мета-анализов).
13. Данные доклинических исследований.
14. Данные о безопасности, найденные в научной литературе (включая, если это применимо, информацию о других активных веществах фармакологической группы, к которой относится ЛП).
15. Данные о недостаточной терапевтической эффективности ЛП, установленной в контролируемых КИ.
16. Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ.
17. Обзор сигналов (новых, рассматриваемых и завершенных).
18. Оценка риска на основании: базисной информации по безопасности ЛП, обобщающей оценке сигналов, критической оценки всех идентифицированных и потенциальных рисков, оценки влияния новых данных на ранее выявленные риски, а также оценки эффективности мер по минимизации рисков (если они применялись).

19. Оценка пользы на основании: базисной информации по эффективности ЛП и новой информации по эффективности, которые получены в ходе КИ и применения ЛП в медицинской практике.

20. Интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям на основании объединенной информации по предыдущим разделам с описанием медицинской потребности в ЛП и альтернативных методов лечения, а также оценки процедуры анализа.

21. Заключение ПОБ, включая предлагаемые последующие действия в контексте сделанной оценки.

ПОБ представляет собой документ по фармаконадзору, который позволяет держателю регистрационного удостоверения представить в регуляторные органы оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

Порядок представления периодического отчета по безопасности

Порядок исчисления отчетного периода и периодичность представления ПОБ утверждаются Росздравнадзором.

Для ЛП, сроки и периодичность представления ПОБ на которые не утверждены Росздравнадзором, периодичность и сроки представления ПОБ отсчитываются от даты первой государственной регистрации лекарственного препарата в мире и составляют:

- 1) каждые 6 месяцев от даты первой государственной регистрации в мире на протяжении первых 2 лет;
- 2) ежегодно на протяжении последующих 2 лет;
- 3) далее - каждые 3 года.

ПОБ представляются в Росздравнадзор в срок не более 90 календарных дней с даты окончания сбора данных.

В случае запроса от Росздравнадзора о предоставлении внеочередного ПОБ держатель регистрационного удостоверения представляет такой ПОБ в срок, не более чем 60 календарных дней с даты получения письменного запроса.

Форма подачи периодического отчета по безопасности и процесс его оценки регуляторными органами

ПОБ представляется в Росздравнадзор через Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора) либо на электронных носителях. ПОБ, поступающие в электронном виде в АИС Росздравнадзора, регистрируются автоматически. ПОБ, поступающие на электронных носителях, регистрируются и вносятся в АИС Росздравнадзора в течение 5 рабочих дней с даты их поступления.

Оценка ПОБ проводится экспертной организацией, находящейся в ведении Росздравнадзора, в течение 60 рабочих дней с даты поступления в экспертную организацию. Результаты оценки направляются экспертной организацией в Росздравнадзор в составе ежемесячных отчетов.

При выявлении экспертной организацией несоответствия представленного ПОБ пунктам Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, Росздравнадзор в срок, не превышающий 10 рабочих дней с даты поступления данной информации, направляет держателю регистрационного удостоверения запрос о внесении изменений в ПОБ. Держатель регистрационного удостоверения направляет в Росздравнадзор исправленный

и отредактированный ПОБ, в срок, не превышающий 30 рабочих дней с даты получения запроса Росздравнадзора.

При выявлении экспертной организацией в ходе оценки ПОБ сведений, отсутствующих в инструкции по медицинскому применению, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, экспертная организация направляет заключение об этом в Росздравнадзор для вступления в силу процедуры принятия решений по выявленным сведениям (например, дальнейших исследований безопасности или эффективности лекарственного препарата, применения тех или иных действий в отношении регистрационного статуса лекарственного препарата или внесения изменений в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском).

Периодичность и сроки предоставления ПОБ, а также сроки оценки ПОБ уполномоченными органами строго определены, привязаны к конкретным датам и срокам и регулируются Росздравнадзором.

По результатам оценки ПОБ уполномоченный орган определяет необходимость выполнения держателями регистрационных удостоверений мероприятий, направленных на обеспечение безопасности дальнейшего применения лекарственных препаратов.

Система качества периодического отчета по безопасности в фармацевтических компаниях

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь структуры и процессы не только для подготовки, но и контроля качества ПОБ. Данные структуры и процессы должны быть описаны в процедурах, принятых в виде письменного документа, системы качества и направлены на исключение невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как: непредставление ПОБ или нарушение графика или сроков его подачи, низкое качество ПОБ, а также представление ПОБ без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов.

Процессы и процедуры по обеспечению качества ПОБ должны отвечать нескольким основным требованиям: быть взаимосвязанными и документированными (с доступностью всех документов в любое время); определять необходимость обеспечения вклада различных департаментов или отделов при подготовке ПОБ, включая обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала, задействованного в процедурах подготовки ПОБ; описывать используемые параметры для извлечения данных, каналы информирования и обязанности; предусматривать верификацию данных и принятие корректировочных и предупредительных мероприятий.

Методические разработки для слушателей

9.3 Методы выявления и изучения нежелательных реакций на лекарственные средства

План:

1. Сообщения о НР. Виды сообщений о НР.
2. Валидация сообщений.
3. Управление данными.
4. Управление качеством.
5. Особые ситуации.
6. Срочное представление индивидуальных сообщений о НР.

Сообщения о НР. Виды сообщений о НР.

Существует два вида сообщений о нежелательных реакциях (НР): сообщения, полученные по запросу, и сообщения, полученные не по запросу.

Сообщения, полученные не по запросу.

1. *Спонтанное сообщение* – это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляет в адрес регуляторного органа государства-члена, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, региональный центр, токсикологический центр) без предварительного запроса. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных видов организованного сбора данных. Получение сообщений в ответ на меры стимулирования в виде рассылки «Обращений к специалистам системы здравоохранения», публикаций в прессе и пр. также считается спонтанным сообщением.

2. *Сообщения о НР, опубликованные в медицинской литературе.* Научная медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения "польза-риск" лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью. Держатели РУ следует систематически, не реже 1 раза в неделю, проводить обзор литературы, справочных научных баз.

3. *Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" или цифровых средств информации.*

4. *Сообщения из других источников (непрофильные печатные издания или других средств информации).*

Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу.

Данный тип сообщений, может быть получен от систем организованного сбора данных таких как: клинические исследования; неинтервенционные исследования; регистры; прочее.

Валидация сообщений

Минимальная требуемая информация для валидации включает в себя:

- идентифицируемый репортер (первоисточник) – который может быть идентифицирован по имени или инициалам, адресу или квалификации;
- идентифицируемый пациент (указание его инициалов, идентификационного номера, даты рождения, возраста или возрастной группы и пола);
- по меньшей мере один подозреваемый ЛП;

- по меньшей мере одна подозреваемая НР.

Управление данными

1. Электронные данные и сообщения на бумажных носителях о подозреваемых НР следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями (включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности, в т.ч. сведения о медицинских специалистах-репортерах).
2. Строгий контроль доступа к документам и базам данных и предоставить право доступа только уполномоченному персоналу на всех этапах прохождения и обращения данных.
3. Данные по фармаконадзору, передаваемые в пределах организации или между организациями, должны иметь возможность подтверждения того, что все уведомления получены (процесс подтверждения и/или сверки информации). Информацией о сообщении о случае развития нежелательной реакции могут обмениваться только заинтересованные лица в анонимном формате.
4. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать к ним доступ уполномоченных лиц в режиме реального времени.
5. Процедура использования специальной терминологии при вводе данных должна мониториться и быть валидированной путем выполнения аудита по обеспечению качества систематически либо посредством проведения периодической выборочной оценки.
6. Сообщения о НР, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без трансформации информации и вмешательства в ее текст.
7. Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует перекодировать с использованием соответствующей терминологии.
8. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость ("аудиторский след") всех введенных или измененных данных.
9. Следует регулярно проводить проверку базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

Управление качеством

Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует разработать и внедрить систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие системы фармаконадзора необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях.

Письменные СОП должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех участвующих в работе с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты сторон.

Следует проводить надлежащее обучение персонала, который непосредственно осуществляет деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут заниматься получением или обработкой сообщений по безопасности.

Особые ситуации

Беременность. Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, когда эмбрион или плод мог подвергнуться воздействию лекарственных средств, чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии лекарственного препарата на развитие ребенка.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связываемые с воздействием лекарственного препарата во время беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции, которые подлежат срочному репортированию:

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

Регуляторные органы незамедлительно уведомляются о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, сигнала о группе сходных аномальных исходов беременности).

Кормление грудью. Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые возникают у младенцев после воздействия на их организм ЛП при его проникновении в грудное молоко.

Использование лекарственного препарата в педиатрии и у пожилых людей. Следует предпринять все возможные меры для установления и указания возраста или возрастной группы пациента, если о случае нежелательного действия сообщает специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель, для того чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы по безопасности, специфичные для определенной возрастной группы населения.

Сообщения о передозировке, злоупотреблении и неправильном применении ЛП, а также о медицинских ошибках или воздействии ЛП, связанных с профессиональной деятельностью. В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка или воздействие ЛП, связанные с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, сведения о них не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные следует вносить в соответствующий ПООБ и ПУР. Если данные сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение «польза-риск» ЛП, о них следует уведомлять регуляторные органы в соответствии с требованиями законодательства.

Отсутствие терапевтической эффективности. Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать и выполнять последующую работу по получению полной информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и учитываются в ПООБ. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15-дневного срока. К таким случаям относятся отсутствие терапевтической эффективности при применении подозреваемого ЛП для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо сопровождающиеся появлением нового устойчивого штамма микроорганизма, ранее считавшегося восприимчивым), а также в случае если подозреваемыми ЛП являются вакцины и контрацептивы.

Срочное представление индивидуальных сообщений о НР

Представлению в регуляторные органы подлежат только сообщения о нежелательных реакциях, прошедшие валидацию. Отсчет времени выполнения процедуры срочного репортирования начинается с того момента, когда информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю РУ (включая медицинских представителей и подрядчиков). Эта дата считается датой начала отсчета («день ноль»). В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных

реакциях, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени («день ноль») начинается с даты уведомления о публикации.

Держатели регистрационных удостоверений в течение 15 календарных дней с даты получения минимальной требуемой информации сообщают в регуляторный орган сообщение о серьезной НР на ЛП и сообщение о серьезной непредвиденной НР на ЛП.

В случае перевода НР из категории серьезной НР в несерьезную НР данная информация должна быть представлена в регуляторный орган в течение 15 календарных дней.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях следует представлять в регуляторный орган в электронном виде в формате, соответствующем ICHЕ2В.

Требования по срочному представлению иной информации по безопасности ЛП:

- превышение ожидаемой частоты развития серьезных нежелательных реакций, которое может оказать влияние на соотношение "польза-риск" ЛП;
- ограничения в распространении ЛП, отзыв ЛП с рынка, непродление, аннулирование или приостановка действия РУ (разрешений на маркетинг) на территориях других государств по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью ЛП, а также инициированные уполномоченными органами государств-членов или держателями РУ данного ЛП;
- внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территориях других государств по причинам, связанным с безопасностью ЛП;
- проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного исследования, клинического исследования или доклинического исследования;
- данные по безопасности, которые установлены в результате деятельности по выявлению сигнала и могут оказать влияние на соотношение "польза-риск";
- проблемы по безопасности, связанные с применением ЛП не в соответствии с ОХЛП;
- проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в ОХЛП, ИМП (ЛВ) или маркировке ЛП;
- недостаточная эффективность ЛП, применяемых при патологии, представляющей угрозу жизни человека, а также вакцин и контрацептивных средств (или ее отсутствие);
- проблемы по безопасности, связанные с исходным сырьем для производства ЛП и (или) его поставками.