

УТВЕРЖДЕНО

Ученым советом

ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

23 октября 2023 года



**МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Информационно-методические материалы

Красногорск, 2023

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

РАЗРАБОТАНЫ рабочей группой Государственного бюджетного учреждения Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области» (ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»)

Состав рабочей группы**Кокушкин К.А.**

Научный руководитель ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Кобзева Н.В.

Директор ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Давыдовская М.В.

Д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Огородников В.В.

К.ю.н., заместитель директора ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Ермолаева Т.Н.

Начальник отдела клинико-экономического анализа ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Клабукова Д.Л.

К.б.н., ведущий научный сотрудник ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Ермолаева А.Д.

К.ф.н., старший научный сотрудник ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Полякова К.И.

Аналитик ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Полякова В.И.

Аналитик ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

Фисун А.Г.

Аналитик ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО»

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ОПРЕДЕЛЕНИЯ | 4 |
| СОКРАЩЕНИЯ | 9 |
| ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ | 10 |
| Назначение и область применения | 10 |
| Нормативная документация | 10 |
| Введение | 12 |
| Обязанности руководителя по организации фармаконадзора в медицинской организации..... | 13 |
| Задачи и функции ответственного специалиста по фармаконадзору | 14 |
| Действия медицинского работника при выявлении НР | 15 |
| Случаи, требующие информирования | 15 |
| Определение причинно-следственной связи «ЛС-НР» | 17 |
| Сроки предоставления сведений..... | 21 |
| Сведения, выявленные в ходе проведения клинических исследований..... | 22 |
| Способы предоставления сведений | 23 |
| Требования к качеству сообщений | 24 |
| Рекомендации по заполнению извещений | 26 |
| Ведение журнала учета нежелательных реакций | 29 |
| Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору | 29 |
| Структура системы фармаконадзора в Российской Федерации | 31 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 33 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 36 |

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Важный идентифицированный риск, важный потенциальный риск – идентифицированный риск или потенциальный риск применения лекарственного препарата, которые могут оказать влияние на соотношение «польза – риск» или иметь последствия для общественного здоровья.

Взаимодействие лекарственных средств – изменение характера, выраженности, продолжительности фармакологического эффекта при одновременном назначении нескольких лекарственных средств. Оно может быть фармацевтическим, фармакокинетическим, фармакодинамическим. Взаимодействие лекарственных средств может проявляться усилением или ослаблением основного фармакологического действия.

Злоупотребление лекарственным препаратом – постоянное или разовое преднамеренное чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами.

Идентифицированный риск – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого получены достаточные доказательства наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом.

Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции – информация, передаваемая в соответствии с установленными формой и содержанием, об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени.

Международное непатентованное наименование лекарственного средства – наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.

Лекарственное средство – средство, представляющее собой либо содержащее вещество или комбинацию веществ, предназначенные для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояния человека.

Лекарственный препарат – лекарственное средство в виде лекарственной формы, вступающее в контакт с организмом человека.

Минимальные требования к информации в сообщении о нежелательной реакции – минимальный набор данных, представляемых в

уполномоченные органы в сфере фармаконадзора о случаях выявления подозреваемых нежелательных реакций (включая идентифицируемого репортера, идентифицируемого пациента, нежелательную реакцию и подозреваемый лекарственный препарат).

Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) – руководство по осуществлению фармаконадзора в государствах-членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), требования которого распространяются на держателей регистрационных удостоверений и уполномоченные органы в сфере фармаконадзора.

Нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата. В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором причинно-следственная связь неизвестна или не указана специалистом системы здравоохранения или потребителем, являющимся первоисточником, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция.

Нежелательное явление – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта клинического исследования, произошедшее после применения лекарственного препарата, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата.

Неправильное применение – намеренное ненадлежащее применение лекарственного препарата, не соответствующее условиям, установленным при регистрации лекарственного препарата.

Непредвиденная нежелательная реакция – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей общей характеристике лекарственного препарата.

Обращение лекарственных средств – деятельность, включающая процессы разработки, доклинических исследований, клинических исследований (испытаний), экспертизы, регистрации, фармаконадзора, контроля качества, производства, изготовления, хранения, транспортирования, ввоза на таможенную территорию ЕАЭС и вывоза с таможенной территории ЕАЭС,

перемещения с территории одного государства-члена на территории других государств-членов, отпуска, реализации, передачи, применения, уничтожения лекарственных средств.

Отсутствующая информация – недостаток сведений о безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми.

Ошибка применения лекарственного препарата – непреднамеренная ошибка в процессе применения лекарственного препарата, которая привела или могла привести к причинению вреда пациенту.

Передозировка – применение лекарственного препарата за 1 прием либо кумулятивно в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную дозу в соответствии с действующей общей характеристикой лекарственного препарата.

Потенциальный риск – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений на наличие взаимосвязи с лекарственным препаратом, которая надлежащим образом не была подтверждена.

Потребитель – пациент, лицо, осуществляющее уход за пациентом, взаимодействующее с ним, при этом не являющееся специалистом системы здравоохранения.

Применение «вне инструкции» (off-label) – намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с условиями, определяемыми общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата - документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата.

Репортирование – процесс передачи в установленной форме информации о нежелательной реакции в уполномоченные органы в сфере фармаконадзора или экспертные организации, в сферу компетенции которых входит фармаконадзор.

Риски, связанные с применением лекарственного препарата – риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного

препарата по отношению к здоровью пациентов или населения или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду.

Серьезная нежелательная реакция – нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни пациента, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития.

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

Соотношение «польза – риск» – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения);

Специалист системы здравоохранения – лица, имеющие медицинскую квалификацию (например, врачи, провизоры, фармацевты, медицинские сестры и судебно-медицинские эксперты). Данное определение используется, в том числе, в рамках представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях.

Спонтанное сообщение (спонтанное извещение) – добровольная передача специалистом системы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу в сфере фармаконадзора, держателю регистрационного удостоверения лекарственного препарата или другой уполномоченной организации (в том числе Всемирной организации здравоохранения, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных препаратов, и которые не были получены в ходе проведения

клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных.

Тяжелая нежелательная реакция – нежелательная реакция 3-4 степеней тяжести. К 3-ей степени тяжести (тяжелая) относятся тяжелые или клинически значимые нежелательные явления, не имеющие непосредственной угрозы для жизни; могут приводить к госпитализации или ее продлению; могут приводить к инвалидности; ограничивают повседневную активность (например, гигиенические процедуры, процесс одевания и раздевания, самостоятельный прием пищи, прием медикаментов. К 4-ой степени тяжести относят нежелательные явления, представляющие угрозу для жизни; требующие немедленной госпитализации.

Торговое наименование лекарственного средства – наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Фармаконадзор – вид научной и практической деятельности, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Фармаконадзор представляет собой деятельность, направленную на защиту здоровья пациентов и населения.

СОКРАЩЕНИЯ

АИС – автоматизированная информационная система

БАД – биологически активные добавки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДРУ – держатель регистрационного удостоверения

ЕАЭС – Евразийский Экономический Союз

ЕС – Европейский Союз

ИМП – инструкция по медицинскому применению

КИ – клиническое исследование

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МЗ – Министерство здравоохранения

МЗ МО – Министерство здравоохранения Московской области

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКИЛС – Мониторинг клинических исследований лекарственных средств

МНН – международное непатентованное наименование

МО – медицинская организация

НР – нежелательная реакция

НЯ – нежелательное явление

ПСС – причинно-следственная связь

Росздравнадзор – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

РУ – регистрационное удостоверение

СС – спонтанное сообщение

ТН – торговое наименование

ФЗ – Федеральный закон

MedDRA – медицинский словарь регуляторной деятельности (англ. Medical Dictionary for Regulatory Activities)

ICH – Международный Совет по Гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (англ. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

GVP – надлежащая практика фармаконадзора (англ. Good Pharmacovigilance Practices)

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Назначение и область применения

Информационно-методические материалы описывают процесс осуществления деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения, направленной на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (фармаконадзор) в медицинских организациях (МО) государственной системы здравоохранения Московской области.

Данные информационно-методические материалы подготовлены для дальнейшей разработки МО внутренних документов (приказов, стандартных операционных процедур, инструкций), регламентирующих работу по выявлению нежелательных реакций (НР) и иной информации по безопасности и эффективности при применении ЛП, согласно п. 34 Порядка осуществления фармаконадзора Росздравнадзора (утвержден Приказом от 15.02.2017 № 1071).

Информационно-методические материалы адресованы руководителям, клиническим фармакологам, врачам общей практики и среднему медицинскому персоналу МО государственной системы здравоохранения Московской области.

Нормативная документация

Деятельность по фармаконадзору в РФ регламентируется нормативно-правовыми документами наднационального, национального и регионального уровня.

Наднациональные регламентирующие документы:

– Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, подписано 23.12.2014, ратифицировано Федеральным законом Российской Федерации от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

– *Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (GVP EAЭС).*

Национальная нормативная документация:

– Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
- Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».
- Постановление Правительства Российской Федерации от 29.06.2021 № 1049 «О федеральном государственном контроле (надзоре) в сфере обращения лекарственных средств».
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2021 № 1062 «О федеральном государственном контроле (надзоре) в сфере обращения биомедицинских клеточных продуктов».
- Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 № 323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения».
- Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».
- Приказ Минздравсоцразвития России от 02.12.2013 № 886н «О внесении изменений в Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 года № 502н, и в Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года № 1175н».
- *Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».*
- Информационное письмо Росздравнадзора от 22.05.2017 № 01и-1202/17 «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов».
- Информационное письмо Росздравнадзора от 29.03.2019 № 01И-841/19 (с дополнениями от 08.04.2019 № 01и-945/19, от 27.08.2019 № 01И-2094/19) «О регистрации пользователей в обновленной базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора».
- Информационное письмо Росздравнадзора от 31.01.2020 года № 02И-208/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях».

Региональные регламентирующие документы Московской области:

– Постановление Правительства МО от 17.10.2007 N 790/28 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Московской области».

– *Приказ Министерства здравоохранения Московской области от 19.09.2023 № 680 «Об организации работы по направлению сообщений 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 либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения».*

Введение

Основным звеном в выявлении проблем безопасности ЛП являются врачи – именно они первыми после пациента встречаются с НР на препарат. Поэтому данные информационно-методические материалы посвящены практическим аспектам организации мониторинга безопасности ЛП на уровне медицинских организаций (МО).

Необходимо, чтобы каждый врач рассматривал работу по выявлению НР на ЛП, правильную их регистрацию и информирование соответствующих регуляторных органов как важную профессиональную обязанность, закрепленную Федеральным Законом № 61-ФЗ (гл. 13, ст. 64, пп. 3, 4). **ВАЖНО!** С точки зрения законодательства, несообщение или сокрытие сведений о данных по безопасности на ЛС влечет наступление административной и уголовной ответственности в соответствии с законодательством Российской Федерации. При этом в осуществлении данной деятельности врач может опираться на два основных международных принципа метода спонтанных сообщений (СС):

– во-первых, сообщающий не должен решать, точно ли подозреваемый препарат вызвал данную НР, необходимо лишь предполагать наличие (даже сомнительной) причинно-следственной связи «ЛП-НР»;

– во-вторых, отправленное сообщение о НР не может быть основанием для наказания и преследования врача (в частности, не может быть использовано при возникновении судебных исков в связи с врачебными ошибками).

Знания рисков, связанных с применением ЛП, позволяет выработать у врачей умение прогнозировать развитие НР, а значит и возможность их предупреждать, в том числе в результате рационального использования ЛП и их

комбинаций. Однако не все НР можно предупредить, поэтому важным моментом является умение медицинского персонала МО купировать НР в случае их развития (особое внимание следует уделить лечению таких серьезных НР как анафилактический шок, тяжелые аллергические реакции, тяжелые аритмии, злокачественный гипертермический синдром и др.).

Обязанности руководителя по организации фармаконадзора в медицинской организации

Ответственность за работу по мониторингу безопасности ЛП и медицинских изделий в МО государственной системы здравоохранения Московской области несет руководитель медицинской организации. Как правило, им является главный врач МО.

Главный врач обязан:

- назначить ответственного за сбор, обработку и представление информации о выявляемых НР при применении ЛП (ответственного за осуществление фармаконадзора) из числа специалистов МО с высшим медицинским образованием и, по возможности, имеющих специализацию в области клинической фармакологии или прошедших повышение квалификации по специальности «клиническая фармакология» (согласно Приложению 1);
- назначить ответственных специалистов за мониторинг безопасности ЛС по подразделениям МО (как правило, заведующих отделениями) и возложить на них ответственность за своевременное информирование клинического фармаколога и/или ответственного за осуществление фармаконадзора по МО обо всех случаях развития НР или неэффективности ЛС, возникших в подразделении;
- утвердить порядок передачи сведений обо всех случаях выявления НР, об особенностях взаимодействия ЛС между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан при применении ЛС и эксплуатации медицинских изделий, в Росздравнадзор по форме и в сроки, установленные приказом Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года № 1071 (согласно Приложению 1) и обеспечить контроль за своевременной передачей сведений;
- локальным приказом по МО утвердить форму журнала учета выявленных НР при применении ЛС и медицинских изделий (согласно Приложению 5), а также правила ведения данного журнала;
- обеспечить обучение медицинского персонала методикам выявления НР, факторов риска их развития, оценки степени тяжести НР, мерам

профилактики и купирования, а также заполнению извещений (сообщений) о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП;

– обеспечить возможность регистрации НР или случаев неэффективности ЛС (заполнения электронной формы извещения) в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора) на сайте www.roszdravnadzor.ru.

Задачи и функции ответственного специалиста по фармаконадзору

Для организации функциональной системы фармаконадзора на уровне МО необходимо в первую очередь назначить ответственного специалиста по мониторингу безопасности ЛП. Как правило, таким специалистом является врач – клинический фармаколог или специалист с высшим медицинским образованием, прошедший повышение квалификации по специальности «клиническая фармакология».

В задачи ответственного по фармаконадзору в МО входит:

- проведение разъяснительной работы среди врачей о значении информирования о НР, в том числе отправки СС;
- информирование врачей о существующем требовании фиксировать НР и правильно регистрировать НР в медицинской документации пациента (истории болезни или амбулаторной карте);
- помощь врачам в выявлении НР, выяснении всех условий их возникновения и развития (в т.ч. оценка необходимости проведения дополнительных исследований, лабораторных анализов);
- обучение врачей порядку заполнения извещений;
- сбор и экспертиза заполненных извещений;
- оценка причинно-следственной связи (ПСС) при заполнении извещений о НР;
- предоставление заполненных извещений в Росздравнадзор;
- проверка ведения журналов учета НР во всех лечебных подразделениях МО;
- информирование врачей об изменении профиля безопасности ЛП;
- верификация и уточнение данных о выявленных НР в МО по обращению Росздравнадзора;
- информирование медицинского персонала о наиболее важных результатах работы регуляторных органов фармаконадзора, в частности о принятых решениях об отзыве ЛП с рынка или введении ограничений на их использование в РФ и других странах.

Результаты мониторинга безопасности ЛП в конкретной МО должны активно использоваться клиническим фармакологом для консультирования и обучения врачей и среднего медицинского персонала, а также позволяют вносить изменения в формулярный список МО и корректировать политику по закупкам медикаментов.

Действия медицинского работника при выявлении НР

При выявлении НР на ЛП или медицинские изделия медицинским работникам МО государственной системы здравоохранения Московской области рекомендуется следующий порядок действий:

– информация о НР незамедлительно доводится до ответственного специалиста по фармаконадзору и заведующего отделением, где находится (наблюдается) пациент с выявленной НР. При развитии НР в выходные, праздничные дни и ночные часы лечащему врачу необходимо информировать врача клинического фармаколога и заведующего отделением о развитии НР в ближайший рабочий день;

– самостоятельно или совместно с клиническим фармакологом заполняется извещение о НР. Заполненное извещение передается ответственному специалисту по фармаконадзору. Предпочтительно заполнение в электронной форме, однако для обеспечения доступности извещений бумажные бланки в достаточном количестве также должны всегда находиться в доступных и известных медицинским работникам местах;

– информация о НР вносится в журнал учета выявленных НР при применении ЛС и медицинских изделий.

Случаи, требующие информирования

Метод спонтанных сообщений и современное российское законодательство требует информирование специалистами здравоохранения Росздравнадзора о выявляемых НР на ЛП.

Нежелательная реакция (НР) – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛП и предполагающая наличие взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП. Все поступающие СС, представляемые специалистами системы здравоохранения или потребителями, рассматриваются экспертами Росздравнадзора как подозреваемые НР исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых первоисточником сделано указание на отсутствие взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого ЛП. НР могут возникать при применении ЛП в

соответствии с одобренными условиями применения ЛП, или в связи с их нарушением, или в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения с нарушением одобренных условий применения ЛП включают в себя применение не в соответствии с общей характеристикой ЛП или инструкцией по медицинскому применению, передозировку, злоупотребление, неправильное применение и ошибки применения.

ВАЖНО! В регуляторные органы следует сообщать о НР, перечисленных в ст. 64 п. 3 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». К ним относятся непредвиденные и серьезные НР, а также неблагоприятные последствия лекарственного взаимодействия.

Непредвиденная нежелательная реакция – НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, изложенной в действующей общей характеристике ЛП. Эталонной информацией о ЛП для врача является действующая инструкция (часто с внесенными изменениями) по применению ЛП. Если в данной инструкции не описана выявленная НР или указана другая тяжесть, частота или характер, то такая НР расценивается как непредвиденная и подлежит сообщению в Росздравнадзор. К числу непредвиденных НР относятся свойственные для фармакологического класса эффекты, указанные в общей характеристике ЛП, которые не были описаны как связанные с непосредственным применением ЛП.

Серьезная нежелательная реакция – НР, приведшая к смерти, к стойкой или выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, либо представляющая собой угрозу жизни. Серьезная НР требует госпитализации пациента или ее продления. Под *состоянием, представляющим угрозу для жизни*, в данном контексте понимается реакция, при которой жизнь пациента находилась под угрозой на момент развития реакции. Данное состояние не относится к реакции, которая гипотетически могла бы привести к смерти в случае более тяжелого течения заболевания.

Решение относительно отнесения ситуаций к числу серьезных НР, например, значимых с медицинской точки зрения событий, которые не представляют собой непосредственную угрозу для жизни пациента, не приводят к смерти или госпитализации, но подвергают пациента риску или требуют вмешательства для предотвращения одного из исходов, приведенных в указанном определении, принимается на основе медицинской и научной оценки, в том числе для состояний, требующих проведения интенсивной терапии в приемном отделении или в домашних условиях при аллергическом бронхоспазме или судорогах, которые не приводят к госпитализации, а также

развитии зависимости или злоупотребления ЛП, которые также следует считать серьезными НЯ. Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через ЛП также считается серьезной НР.

Кроме того, необходимо различать понятия «серьезная НР» и «тяжелая НР»: серьезная НР не всегда бывает тяжелой, а тяжелая – серьезной.

Кроме этого, Росздравнадзор рекомендует информировать его о других клинических значимых негативных последствиях применения ЛП:

- о всех НР на новые ЛС (находящихся на рынке менее 5 лет);
- о случаях применения при беременности или кормлении грудью ЛС, противопоказанных в данные периоды или о которых отсутствует информация о применении в эти периоды;
- о неэффективности ЛП, связанной с угрозой жизни или здоровью пациента (препараты для лечения жизнеугрожающих заболеваний, вакцины, контрацептивы и др.);
- о случаях передозировки, злоупотребления, ставших причиной серьезных НР (в т.ч. возникновение лекарственной зависимости), и использования препаратов в целях причинения вреда жизни и здоровью человека;
- об ошибках назначения и применения специалистами здравоохранения или потребителями, произошедших вследствие неверной интерпретации информации из инструкции по медицинскому применению препарата (ИМП);
- о случаях повышенной индивидуальной чувствительности, ставшей причиной непреднамеренной передозировки;
- о случаях ранее не документированных лекарственных взаимодействий, связанных с угрозой жизни или здоровью;
- о тех НР или неэффективности, в которых потенциально подозревается несоответствие качества ЛП нормативной документации (для выявления и контроля проблем качества, фальсификатов).

Определение причинно-следственной связи «ЛС-НР»

Хотя оценка ПСС «ЛС-НР» проводится на всех уровнях работы со СС, всегда остается важна ее первоначальная оценка врачом, поэтому не следует пропускать эту графу в сообщении.

При определении ПСС между НР и применением ЛС учитываются:

- все клинические проявления у пациента (симптомы, время их развития, динамика, степень тяжести). Часто требуется указать результаты

лабораторных и инструментальных исследований, а в случае смерти пациента привести описание аутопсии (указываются в разделе «Описание реакции»);

– данные о сопутствующей терапии / препаратах / биологически активных добавках (БАД), принимаемых пациентом на момент развития НР с дозами, датами и временем применения;

– сведения из ИМП ЛП в отношении НР сходной природы, лекарственных взаимодействий, особых указаний и мер предосторожности;

– сведения медицинского анамнеза пациента для выявления состояний, которые могут быть причиной и / или факторами, способствующими развитию НР;

– сведения об исчезновении симптомов после отмены ЛП и сведения о развитии симптомов на повторное применение ЛП, если имеются.

ВАЖНО! Сообщающий не должен решать, точно ли подозреваемый препарат вызвал данную НР, необходимо лишь предполагать наличие ПСС «ЛП-НР». Реакция считается связанной с ЛП, если ПСС нельзя исключить.

Для оценки ПСС врач может полагаться на свой профессиональный опыт или воспользоваться алгоритмами, указанными ниже. Росздравнадзор рекомендует использовать классификацию и критерии степени достоверности связи «лекарство–НР», разработанные ВОЗ. Для определения степени достоверности взаимосвязи «ЛС-НР» используются вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов, которые оцениваются количественно в баллах. Определенное число баллов соответствует определенной степени достоверности. К таким опросникам относится шкала Наранжо, рекомендуемая ВОЗ, и упрощенная классификация «система АВО», часто используемая в странах Европейского Союза (ЕС).

Классификация ВОЗ. Классификация и критерии, разработанные ВОЗ, выделяют 6 степеней достоверности связи «лекарство-НР», приведенных в таблице 1.

Таблица 1. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НР», разработанная ВОЗ

| Степень достоверности | Описание |
|-----------------------|---|
| Определенная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема ЛП, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. |

| | |
|--------------------|---|
| | Проявления НПР регрессируют после отмены ЛП и возникают вновь при повторном назначении ЛП |
| Вероятная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом ЛП, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой ЛП. Ответная реакция на повторное назначение ЛП неизвестна |
| Возможная | Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом ЛП, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену ЛП неясная |
| Сомнительная | Клинические проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом ЛП; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения |
| Условная | Клинические проявления НР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или эти данные в настоящее время анализируются |
| Неклассифицируемая | Сообщения о подозреваемой НР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или она противоречива. |

Алгоритм Наранжо. Росздравнадзор рекомендует проводить определение степени достоверности ПСС «ЛС-НР» с помощью алгоритма Наранжо, описанного в таблице 2.

Таблица 2. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «НР-ЛС»

| № | Вопросы | Да | Нет | Неизвестно |
|---|---|----|-----|------------|
| 1 | Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР? | +1 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----|--|----|----|---|
| 2 | НР возникла после введения (приема) подозреваемого ЛС? | +2 | -1 | 0 |
| 3 | Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема ЛС или после введения специфического антидота? | +1 | 0 | 0 |
| 4 | Возобновилась ли НР после повторного введения ЛП? | +2 | -1 | 0 |
| 5 | Есть ли еще причины (кроме подозреваемого ЛП), которые могли вызвать НР? | -1 | +2 | 0 |
| 6 | Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| 7 | Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| 8 | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное ЛС при прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| 9 | Была ли НР подтверждена объективно? | +1 | 0 | 0 |
| 10 | Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

В результате ответов на эти 10 вопросов категории степеней достоверности взаимосвязи «НР-ЛС» по шкале Наранжо определяются как:

- определенная – 9 и более баллов;
- вероятная – 5-8 баллов;
- возможная – 1-4 балла;
- сомнительная – 0 и менее баллов.

Упрощенная классификация «система АВО». При возникновении трудностей в определении степени достоверности ПСС «НР-ЛС» при использовании алгоритма Наранжо допускается применение других методов определения степени достоверности. Например, упрощенной классификации «система АВО», которая выделяет только три степени достоверности взаимосвязи и часто используется в странах ЕС. Классификация приведена в таблице 3.

Таблица 3. Классификации и определение степени достоверности ПСС «ЛС-НР», используемые в странах ЕС

| Категория | Характеристика |
|------------------|--|
| А | Сообщения содержат достаточные доказательства ПСС для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной |
| В | Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность ПСС, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных |
| О | Сообщения, в которых ПСС по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.) |

Дополнительные разъяснения по оценке ПСС между НЯ и применением ЛП даны в методических рекомендациях Росздравнадзора «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция - лекарственное средство (классификация и методы)», утвержденных 02.10.2008 года.

Если оценка ПСС вызывает затруднения, рекомендуется обратиться за консультацией к клиническому фармакологу МО или ответственному за фармаконадзор специалисту МО.

Сроки предоставления сведений

Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (с изм. на 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» определяет сроки сообщения о серьезной непредвиденной НР, выявленной на территории государства – члена ЕАЭС или на территории иных государств:

- *в течение 3 рабочих дней* – о НР с летальным исходом или угрозой жизни (согласно п. 35 Порядка);
- *в течение 15 календарных дней* – о серьезных НР; случаях передачи инфекционного заболевания через ЛП; случаях неэффективности ЛП, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для контроля инфекционных заболеваний, препаратов для предотвращения беременности; НР, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки ЛП, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью (согласно п. 36 Порядка);

– в течение 5 рабочих дней – о случаях индивидуальной непереносимости ЛС, явившейся основанием для выписки препаратов по торговому наименованию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения в порядке, установленном приказом Минздрава России от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (согласно п. 37 Порядка), а также в соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения Московской области от 31 марта 2022 года N 81-Р «Об утверждении Порядка индивидуального обеспечения граждан, имеющих право на обеспечение лекарственными препаратами, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей бесплатно».

ВАЖНО! Сроки представления информации о НР в Росздравнадзор приведены в таблице 4.

Таблица 4. Особенности представления информации о НР в Росздравнадзор

| Срок предоставления | Описание случая НР |
|----------------------------------|---|
| 3 рабочих дня ¹ | НР с летальным исходом или угрозой жизни |
| 5 рабочих дней ² | Индивидуальная непереносимость ЛС |
| 15 календарных дней ¹ | Серьезные НР (кроме летальных и жизнеугрожающих) |
| | Передача инфекционного заболевания через ЛП |
| | Возникновение вследствие злоупотребления препаратом |
| | Отсутствие заявленной терапевтической эффективности |

Примечания. 1 – с даты, когда ответственному по фармаконадзору должностному лицу МО стали известны минимально достаточные сведения о НР или особой ситуации (см. раздел «Требования к качеству сообщений»); 2 – с даты выписки соответствующего ЛП по ТН.

Сведения, выявленные в ходе проведения клинических исследований

Информация о НР, выявленных в ходе проведения КИ, направляется исследователем спонсору (держателю регистрационного удостоверения) в соответствии с требованиями решения Совета ЕАЭС от 03.11.2016 № 87 (с изм. на 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»). НР, возникшие в КИ при применении препаратов сравнения (кроме плацебо) подлежат сообщению в общем порядке. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (в ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» определяет сроки предоставления информации о случаях, выявленных в КИ:

– в срок не более 7 календарных дней необходимо сообщить о летальных или угрожающих жизни серьезных непредвиденных НР на

исследуемый ЛП, выявленных в ходе КИ, разрешенных к проведению в РФ, если иное не предусмотрено одобренным Протоколом КИ;

– в срок *не более 15 календарных дней* необходимо сообщить о других серьезных непредвиденных НР на исследуемый ЛП во время проведения КИ.

Способы предоставления сведений

Для подачи сообщений субъектами обращения зарегистрированных ЛП Росздравнадзор рекомендует образец «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (Приложение 2). Для юридических лиц, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований (КИ) для подачи сообщений о НР Росздравнадзор рекомендует образец «Сообщения о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на ЛП, изучающийся в клиническом исследовании» (Приложение 3). Извещение может быть распечатано и заполнено «от руки», но желательно заполнять его в электронном виде.

Способы предоставления информации о подозреваемой НР в Росздравнадзор описаны в Приказе Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (с изм. на 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». Бланк может быть направлен в Росздравнадзор одним из следующих способов:

– через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора, онлайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru) – предпочтительно;

– по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru;

– по факсу: +7(495)698-15-73;

– по почтовому адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

ВАЖНО! В настоящее время отправка через интернет напрямую в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора рассматривается как предпочтительный и более удобный способ.

Электронное извещение, которое заполняется в АИС Росздравнадзора, имеет свои особенности, например, название подозреваемого ЛП и описание НР вводятся не вручную, а выбираются из встроенных справочников.

С 1 апреля 2019 года Росздравнадзором запущена обновленная база «Фармаконадзор 2.0», которая совместила в себе две базы данных: «Фармаконадзор» и «Мониторинг клинических исследований лекарственных средств» (МКИЛС) АИС Росздравнадзора. Новая национальная база НР основана на международном формате Совета по гармонизации ICH E2B (R3). В

формат сообщений интегрирован перевод медицинского справочника MedDRA на русский язык, с использованием которого происходит добавление нового сообщения о НР в полях «Показание», «Описание НР», «Обозначение анализа», «Диагноз». С помощью терминов MedDRA описывают состояния (симптомы, заболевания, диагнозы), показания к применению, обследования (тесты, результаты), медицинские и хирургические процедуры, анамнез, социальную, семейную историю, ошибки применения ЛС, проблемы качества продукции, проблемы, связанные с устройством или с использованием продукта, фармакогенетические и токсикологические термины. Однако данный словарь не применим для названий самих ЛП и продуктов, терминологии оборудования / устройств / диагностических продуктов, описания дизайна КИ, демографических показателей, любых числовых значений и степеней тяжести НР. Терминологическая база MedDRA пересматривается и обновляется два раза в год со многими новыми категориями, причем изменения в справочник вносятся как в результате запросов пользователей, так и внутренних запросов в результате деятельности рабочей группы. В марте 2023 г. выпущена уже версия 26.0 MedDRA.

В настоящее время доступ к электронной базе Росздравнадзора от МО получает ответственный специалист за мониторинг безопасности ЛС в данном учреждении, а также сотрудники МО, отправляющие сообщения о НР. Под одной учетной записью подсистеме АИС «Фармаконадзор 2.0» может работать только один сотрудник, т.е. на каждого сотрудника должна быть создана отдельная учетная запись. Специалист, зарегистрированный в АИС, имеет доступ только к своим сообщениям с возможными комментариями эксперта Росздравнадзора.

Доступ в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Порядок доступа в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора регламентирован информационными письмами Росздравнадзора от 29.03.2019 г. № 01И-841/19, от 08.04.2019 г. № 01И-945/19, от 27.08.2019 г. № 01И-2094/19, и подробно приведен в инструкции, доступной на сайте Росздравнадзора (https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais) и представлен в Приложении 4.

ВАЖНО! Копии сообщений, направленных в Росздравнадзор, должны сохраняться в медицинской документации (карте) пациента и у ответственного за осуществление фармаконадзора специалиста МО.

Требования к качеству сообщений

Международная практика фармаконадзора показывает, что «недосообщение» о НР является проблемным звеном метода СС из-за

добровольного характера информирования, однако качество этих сообщений важнее их количества. Для качественного сообщения характерно полное и профессиональное заполнение всех граф извещения.

Определение степени достоверности ПСС «ЛС-НР» необходимо для решения вопроса о силе и качестве «сигнала» о НР и является очень важным этапом оценки сообщений о НР. В принятии решений о применении санкций к зарегистрированному ЛП в первую очередь учитываются те НР, которые классифицируются как «определенные» (что бывает относительно редко) и «вероятные», а такие категории, как «возможные», «сомнительные», как правило, исключаются. В случае рассмотрения новых ЛП может учитываться и категория «возможная», поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая реакция является новой.

ВАЖНО! Сообщения должны быть пригодны для дальнейшего анализа и оценки, т.е. содержать *минимальную информацию*, которая позволяет:

- идентифицировать отправителя (источник) сообщения: юридическое или физическое лицо, выявившее НР;
- идентифицировать пациента (по инициалам, номеру истории болезни, возрастной группе или полу), у которого наблюдалась НР;
- установить ЛП, с которым предположительно связана НР;
- установить симптомы и признаки подозреваемой НР.

При получении СС эксперты Росздравнадзора выделяют валидные сообщения (пригодные для дальнейшего анализа и оценки). Не относятся к валидным сообщениям следующие случаи:

- если в сообщении не содержится минимально необходимая информация;
- если сообщающий сделал четкое, аргументированное заявление об отсутствии ПСС «ЛС-НР» и эксперт подтверждает эту оценку;
- если сообщается только исход или следствие (например, пациент умер, госпитализирован или произведен аборт после 12 недель беременности по медицинским показаниям без дополнительной информации). Исключением являются случаи внезапной смерти, которые рассматриваются как подозреваемая НР.

Невалидные СС вносятся в базу данных, и дальнейшая работа с ними заключается в попытках получить недостающую для проведения анализа информацию.

Поскольку сроки информирования Росздравнадзора о выявляемых НР ограничены, особенно при летальном исходе в результате НР, часто это не позволяет врачу сразу предоставить данные в полном объеме. В таком случае отправляется первичное СС, которое должно содержать минимальную, указанную выше информацию.

ВАЖНО! При получении дополнительной важной медицинской информации, которая может повлиять на оценку случая (такой как другой диагноз, сведения об исходе, изменение ПСС) в АИС Росздравнадзора вводится повторное сообщение. Повторных извещений может быть несколько – специально разработанная кодировка позволяет идентифицировать все эти сообщения как относящиеся к одному случаю.

Практика работы экспертов Росздравнадзора показывает, что врачи МО гораздо реже, чем сотрудники фармацевтических компаний, присылают повторные сообщения, что сказывается на возможности качественной оценки случаев НР.

Рекомендации по заполнению извещений

Некоторые правила и советы по заполнению «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (образец представлен в Приложении 2), приведены ниже.

1. Данные пациента

ВАЖНО! Персональные данные пациента в извещении о НР не указываются.

Ф.И.О. пациента. В целях защиты персональных данных при заполнении извещения о НР в АИС Росздравнадзора фамилия, имя, отчество пациента, у которого наблюдалась НР, приводятся в извещении в виде инициалов и/или других данных, которые помогут идентифицировать пациента в случае необходимости (например, номер истории болезни или амбулаторной карты).

При описании НР, возникшей у беременной женщины, роженицы, плода и / или ребенка возможны следующие варианты:

- В случае преждевременного прерывания беременности в качестве пациента указывается беременная женщина.
- Если при развитии НР был затронут только организм матери, то в сообщении приводятся данные матери.
- В случае обнаружения врожденных аномалий во внутриутробном периоде развития или после рождения сообщение приводится относительно

плода / ребенка, при этом необходимые данные беременной женщины полностью приводятся в извещении.

– Если НР развилась как у беременной женщины / матери, так и у плода / ребенка, то рекомендуется заполнить два отдельных извещения, дав в тексте этих сообщений ссылки друг на друга и / или скрепив их вместе.

Пол. Обязательно указывается пол пациента. При описании врожденных аномалий также необходимо указать пол плода/ребенка.

Возраст. Указывается возраст пациента на момент развития НР:

– для пациентов в возрасте 3 лет и старше следует указать число полных лет;

– для пациентов в возрасте от 1 мес. до 3 лет – число полных месяцев жизни;

– для пациентов младше 1 месяца возраст следует указывать в днях (при необходимости в часах, минутах).

Анамнез. Необходимо отметить наличие у пациента отягощенного аллергологического анамнеза (или указать на отсутствие такового), вредных привычек (наркомания, злоупотребление алкоголем, курение), вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, беременности.

2. Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР

Для подозреваемого ЛП врач указывает торговое наименование (ТН), международное непатентованное название (МНН), производителя, серию, форму выпуска. Указывает дату начала терапии, дату начала НР, дату и время разрешения симптомов НР.

Доза препарата. Следует указать разовую, суточную дозу ЛС и кратность его назначения. В случае быстрого развития НР необходимо указать дозу, которая спровоцировала развитие НР (например, если медицинский работник успел ввести только половину от содержимого шприца).

Даты начала и окончания. Врач указывает даты начала и конца применения подозреваемого ЛС, продолжительность терапии до начала развития НР. В случае быстрого развития НР следует указать промежуток времени, прошедший от введения подозреваемого ЛС до начала развития симптоматики НР.

Показание к назначению подозреваемого ЛС. Показание к назначению препарата определяется так, как оно звучит в диагнозе. В случае если препарат назначен по показаниям, не внесенным в ИМП, необходимо указать это.

3. Нежелательная реакция

Врач подробно описывает симптомы, время появления, дату начала НР, определяет критерий серьезности НР. В этой же графе он указывает другую значимую информацию – данные анамнеза, сопутствующую патологию, результаты лабораторных и других видов исследования.

Описание НР. Следует привести описание развившейся НР с указанием диагноза (по возможности) с указанием всех особенностей клиники, которые с точки зрения медицинского работника важны для правильной интерпретации случая. Дополнительно вносят особые результаты клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая концентрацию ЛС в крови / тканях, по возможности в динамике с указанием дат. Для результатов лабораторных методов исследования следует приводить показатели нормы упоминаемых показателей.

4. Предпринятые меры

В данной графе врач описывает меры, которые были приняты для разрешения НР. При описании мер коррекции состояния требуется указать, был ли отменен подозреваемый ЛП или снижена его доза и какие меры коррекции состояния были использованы (с указанием их продолжительности). При описании лекарственной терапии указывают применявшиеся препараты приводятся с указанием дозы, кратности назначения и пути введения. В этом же пункте необходимо отметить необходимость госпитализации или продления ее сроков с указанием числа койко-дней.

5. Исход НР

Необходимо ответственно и внимательно оценить исход НР, поскольку любая НР может привести к определенным клинически и экономически значимым последствиям.

Необходимо заполнить пункты, в которых учитывается **ответная реакция на отмену препарата и его повторное назначение**. Ответы на эти вопросы крайне важны для оценки ПСС НР с ЛС.

6. Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

При описании сопутствующих ЛС следует указать все препараты и БАД, которые больной получал на момент развития описываемого случая, с указанием доз и показаний к назначению. При возможности следует указать препараты, которые больной получал за три месяца до возникновения НР, но отмененные на момент развития НР.

7. Данные сообщаемого лица

В конце сообщения следует указать должность и наименование МО, имя отправителя и контактные данные (электронный адрес, телефон). Эти данные считаются конфиденциальными и могут быть использованы для обратной связи и получения дополнительных данных.

Ведение журнала учета нежелательных реакций

В лечебных подразделениях МО (в том числе во всех отделениях стационара и поликлинике) должен быть учета журнал учета выявленных НР при применении ЛС и медицинских изделий (журнал учета НР).

Локальным приказом по МО должны быть утверждены форма журнала учета НР и правила ведения данного журнала. Рекомендуемая форма журнала для МО Московской области приведена в приложении 5.

Правила ведения журнала учета выявленных НР при применении ЛС и медицинских изделий:

1. Журнал учета НР должен иметься в каждом подразделении МО, осуществляющем оказание медицинской помощи;
2. В каждом подразделении назначается лицо, ответственное за ведение и хранение журнала, а также передачу информации и представление отчетности о НР ответственному специалисту по фармаконадзору, назначенному приказом по МО;
3. В журнале отражаются сведения о дате выявления НР, ФИО пациента, № карты амбулаторного или стационарного больного, характере НР, принятых мерах, исходе, дате направления сведений в Росздравнадзор и данные сообщившего лица;
4. Журнал должен быть сброшюрован, пронумерован и скреплен подписью руководителя МО и печатью;
5. Журнал ведется до момента окончания и хранится в МО в соответствии со сроком хранения медицинской документации.

Проверка ведения всех журналов учета выявленных НР при применении ЛС и медицинских изделий в подразделениях МО осуществляется ответственным специалистом по фармаконадзору.

Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору

Согласно информационному письму Росздравнадзора от 31.01.2020 года N 02И-208/20 «Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях», в целях исполнения медицинскими организациями требований к

фармаконадзору, МО необходимо проведение внутреннего аудита работы системы фармаконадзора. При проведении проверки в МО учитываются следующие аспекты:

1. Знание сотрудниками МО законодательства в сфере мониторинга безопасности ЛС (Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказ Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»);

2. Наличие внутренних документов (приказы, СОПы, инструкции), регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о НР в МО и передачу сведений о них в Росздравнадзор;

3. Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о НР и проблемах безопасности ЛП в Росздравнадзор (наличие выделенной ставки клинического фармаколога, владение должностным лицом законодательством в сфере мониторинга безопасности ЛС);

4. Наличие персонализированного доступа в базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора (<http://external.roszdravnadzor.ru>) (либо доступность бумажных (электронных) форм извещений о НР ЛП);

5. Среднее число выявляемых НР, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор;

6. Наличие навыков заполнения извещений о НР на ЛП (в электронной форме или на бумажном носителе);

7. Фиксация сведений о выявленных НР при применении ЛП в медицинской документации пациентов МО;

8. Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или территориальных органов Росздравнадзора по субъектам РФ о летальных НР на ЛП в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция (документарное подтверждение фактов представления информации, контроль сроков представления данных. Оценка качества направленных сообщений);

9. Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки ЛС по торговым наименованиям (документарное подтверждение фактов представления информации, контроль сроков представления данных);

10. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинского учреждения (утренние конференции, планерки);

11. Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, семинаров, распространение материалов, направленных на повышение сообщаемости и качества сообщений о НР при применении ЛП.

На практике комплекс перечисленных мероприятий приводит к снижению частоты развития НР, повышению безопасности лекарственной терапии и улучшению качества оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения.

Структура системы фармаконадзора в Российской Федерации

Регуляторные органы и производители ЛП / держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) регулярно мониторируют базу данных на предмет выявления «сигналов» безопасности (новой информации о возможной причинной взаимосвязи между НЯ и препаратом). Как правило для того, чтобы говорить о сигнале, требуется два и более похожих сообщения о проблеме, и чем больше сообщений – тем выше степень достоверности «сигнала». Однако даже одного хорошо документированного эпизода НР может быть достаточно для формирования «сигнала» безопасности. Далее на основе информации по безопасности оценивается соотношение ожидаемой пользы к возможному риску каждого ЛП в отдельности.

При выявлении новых рисков для пациентов компанией или регуляторными органами могут приниматься решения по их минимизации. Такими мерами могут быть:

- внесение изменений в ИМП зарегистрированного препарата (и в регистрационное досье предлагаемого к регистрации ЛП);
- ограничение применения ЛП (например, перевод из безрецептурного в рецептурный статус);
- проведение дополнительных исследований качества, доклинических и/или клинических исследований для оценки выявленного риска;
- распространение информации о выявленных рисках среди медицинского сообщества и пациентов;
- приостановка регистрации на период проведения дополнительных исследований либо на период, необходимый для внесения изменений в регистрационную документацию ЛП;
- отмена государственной регистрации ЛП (запрет на обращение препарата).

Именно поэтому активное участие специалистов здравоохранения в мониторинге безопасности ЛС позволяет своевременно предотвращать нежелательные последствия применения ЛП.

В России федеральной службой, осуществляющей деятельность по мониторингу эффективности и безопасности ЛС, является Росздравнадзор.

В целях оценки информации научного и клинического характера, содержащейся в документах и данных, в том числе при спонтанном репортировании, Росздравнадзор привлекает подведомственное учреждение, выполняющее функции экспертной организации. С 2011 года такой экспертной организацией является Центр фармаконадзора ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету, анализу обращения средств медицинского применения» (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП») Росздравнадзора.

При выявлении Росздравнадзором сведений, изменяющих соотношение польза/риск применения ЛП, либо информации об иной проблеме безопасности, Росздравнадзор уведомляет об этом Министерство здравоохранения РФ для рассмотрения вопроса о принятии мер по минимизации риска. Сведения о регуляторных решениях Минздрава России, принимаемых по результатам рассмотрения рекомендаций Росздравнадзора, публикуются на официальном сайте Росздравнадзора в сети Интернет.

Экспертной организацией, помогающей Министерству здравоохранения РФ принимать данные решения, является «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ «НЦЭСМП») Минздрава России, а именно Управление экспертизы безопасности лекарственных средств и Центр экспертизы и контроля лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Схема взаимодействия МО, производителей препаратов (держателей РУ ЛП), Росздравнадзора, Министерства здравоохранения РФ, а также решений, принимаемых регуляторными органами в соответствии с Приказом Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года № 1071 и GVP ЕАЭС, представлена в Приложении 6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гильдеева Г.Н., Глаголев С.В., Юрков В.И. Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 5. – С. 114–118.
2. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чинова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования - итоги двух лет и перспективы // Ремедиум. – 2019. – №3. – С. 8–14.
3. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. – № 7(3). – С. 109–119.
4. Затолочина К.Э., Снегирева И.И., Казаков А.С., Колесникова Е.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Дармостукова М.А. Современные подходы к сбору и репортированию информации о побочном действии лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2017. – № 5(1). – С. 32–38.
5. Крупнова ИВ, Старостина ИС. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращений лекарственных средств // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – №2. – С. 40–9.
6. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о неблагоприятных реакциях на лекарственные средства // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 1. – С. 22–25.
7. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Матвеева Е.А., Романов Б.К. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – №9(2). – С. 75–84.
8. Методические рекомендации «Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 22.10.2009 г.).
9. Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы)» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 07.10.2008 г.).
10. Мурашко М.А. Росздравнадзор сегодня // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 2. – С. 9–19.

11. Мурашко М.А., Косенко В.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Глаголев С.В. Новые требования к мониторингу безопасности лекарственных средств в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2017. – №2. – С. 17-21.
12. Мурашко М.А., Косенко В.В., Глаголев С.В., Шипков В.Г. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения – М., 2014.
13. Профилактика нежелательных реакций: врачебная тактика рационального выбора применения лекарственных средств: руководство / под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 448 с.
14. Пастернак Е.Ю. Практические рекомендации по поиску информации о безопасности лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2016. – № 3. – С. 36–39.
15. Романов Б.К. Изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – №11(1). – С.14–21.
16. Романов Б.К., Глаголев С.В., Поливанов В.А. и др. Мониторинг безопасности лекарственных средств // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – № 3(4). – С. 11–14.
17. Романов Б.К., Олефир Ю.В., Аляутдин Р.Н., Глаголев С.В., Поливанов В.А., и др. Безопасность применения лекарственных средств у детей — данные международного мониторинга за 50 лет // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. – №7(2). – С. 57–64.
18. Таубэ А.А., Евко И.Ю., Синотова С.В., Крашенинников А.Е., Журавлева М.В., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н. Российский фармаконадзор: пути повышения эффективности // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – № 24(1). – С. 81-90.
19. Хосева Е. Н., Морозова Т. Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) // Качественная клиническая практика. – 2013.
20. Bate A., Evans S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting // Pharmacoepidemiology and drug safety. – 2009. – № 18. – P. 427–436.
21. Inacio P., Cavaco A., Airaksinen M. The Value of Patient Reporting to the Pharmacovigilance System: A Systematic Review // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2017. – V. 83 (2). – P. 227–246
22. Liukka M, Steven A, Moreno MFV, Sara-Aho AM, Khakurel J, Pearson P, Turunen H, Tella S. Action after Adverse Events in Healthcare: An Integrative

Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 30;17(13):4717. doi: 10.3390/ijerph17134717.

23. European Medicines Agency (EMA): Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>.

24. Moore T.J., Morrow R.L., Dormuth C.R., Mintzes B. US Food and Drug Administration Safety Advisories and Reporting to the Adverse Event Reporting System (FAERS) // *Pharmaceutical Medicine*. – 2020. – V. 34. – P. 135–140.

25. Sultana J., Cutroneo P., Trir G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. – 2013. – № 4(1). – S73–S77.

26. Toki T., Ono S. Spontaneous Reporting on Adverse Events by Consumers in the United States: An Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database // *Drugs – Real World Outcomes*. – 2018. – V. 5. – P. 117–128.

27. The Importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products. WHO. – 2002. – 52 p.

ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение 1. Образец приказа об организации фармаконадзора в медицинской организации государственной системы здравоохранения Московской области**

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Московской области

(наименование медицинской организации)

ПРИКАЗ от « ____ » _____ 2023 № _____

**Об организации мониторинга эффективности и безопасности
лекарственных средств (фармаконадзора) в Государственном бюджетном
учреждении здравоохранения Московской области**

(наименование медицинской организации)

В целях организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, направленной на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов (далее – фармаконадзор), в соответствии со статьями 64, 65, 66 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 года № 502н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации», приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 года № 1071 (в ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора», *Приказу Министерства здравоохранения Московской области от ДД.ММ.2023 № ХХХ «Об организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов в Московской области»*

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить порядок регистрации случаев побочных действий лекарственных средств, нежелательных реакций, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, индивидуальной непереносимости, отсутствии

эффективности лекарственных препаратов (далее – нежелательных реакций), а также иных фактов и обстоятельств, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов (далее – иной информации по безопасности и эффективности), выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в _____ (наименование медицинской организации), согласно приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 года № 1071 (в ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» и приложению к настоящему Приказу.

2. Лечащим (дежурным) врачам при выявлении нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности лекарственных средств – доводить информацию о случаях нежелательных реакций, требующих информирования Росздравнадзора, до ответственного специалиста по фармаконадзору и заведующего отделением, где находится (наблюдается) пациент с выявленной нежелательной реакцией;

3. Заведующим отделениями:

3.1. контролировать своевременную передачу сведений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности и эффективности лекарственных средств врачу – клиническому фармакологу и/или ответственному за осуществление фармаконадзора;

3.2. ознакомить с настоящим приказом лечащих (дежурных) врачей под роспись и обеспечить наличие его в ординаторских.

4. Ответственному за осуществление фармаконадзора (врачу клиническому фармакологу (при наличии в штате медицинской организации):

4.1. проводить информирование и обучение врачей порядку заполнения извещений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности и эффективности лекарственных средств, осуществлять сбор и экспертизу заполненных извещений;

4.2. обеспечить регулярную передачу заполненных извещений согласно Приложению к настоящему Приказу и другой информации в Росздравнадзор в установленной форме, а также верификацию и уточнение данных по обращению Росздравнадзора;

4.3. обеспечить хранение в кабинете копий, заполненных в Автоматизированной информационной системе Росздравнадзора и распечатанных «Извещений о нежелательной реакции на лекарственное средство или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта»;

4.4. регулярно доводить до сведения информацию о результатах мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов при

оказании медицинской помощи на заседаниях формулярной (врачебной) комиссии _____ (наименование медицинской организации).

5. Назначить ответственным за осуществление фармаконадзора в _____ (наименование медицинской организации) – _____ (должность, Ф.И.О. сотрудника).

6. Контроль исполнения приказа оставляю за собой.

Главный врач _____ (Ф.И.О.)

**Приложение к приказу
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области**

_____ (наименование медицинской организации)

от « ____ » _____ 2023 № _____

Порядок

регистрации случаев нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности, выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в _____ (наименование медицинской организации)

При выявлении случаев побочных действий лекарственных средств, нежелательных реакций, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов (далее – нежелательных реакций), а также иных фактов и обстоятельств, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов (далее – иной информации по безопасности и эффективности):

1. Лечащему (дежурному) врачу:

1.1. незамедлительно довести информацию до врача клинического фармаколога и заведующего отделением, где находится (наблюдается) пациент с выявленной нежелательной реакцией;

1.2. при развитии НР в выходные, праздничные дни и ночные часы необходимо информировать врача клинического фармаколога и заведующего отделением о развитии НР в ближайший рабочий день;

1.3. в ближайший рабочий день самостоятельно или совместно с клиническим фармакологом заполнить извещение о нежелательной реакции по рекомендуемому образцу «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», в соответствии с приложением № 1 к Порядку осуществления фармаконадзора, утвержденному приказом Росздравнадзора от 15 февраля 2017 года № 1071, и передать заполненное извещение ответственному специалисту по фармаконадзору;

1.4. в ближайший рабочий день внести информацию о выявленной нежелательной реакции в журнал учета выявленных нежелательных реакций при применении лекарственных средств и медицинских изделий.

2. Заведующему отделением – в течение 3 дней с момента выявления информировать врача клинического фармаколога и/или ответственного за осуществление фармаконадзора.

3. Ответственному за осуществление фармаконадзора (врачу клиническому фармакологу):

3.1. в ближайший рабочий день провести экспертизу извещения, полученного от лечащего (дежурного) врача;

3.2. обеспечить направление в Росздравнадзор сообщений

- через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора, онлайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru) – предпочтительно;

- или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru;

- или по факсу: +7(495)698-15-73;

- или по почтовому адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1:

3.2.1. в срок, не превышающий 3 рабочих дней, о серьезных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований, проводимых в данной медицинской организации;

3.2.2. в срок, не превышающий 15 календарных дней, о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности и эффективности, выявленной данной медицинской организацией, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований:

- серьезных нежелательных реакциях на лекарственные препараты, за исключением серьезных нежелательных реакций, указанных в пункте 3.2.1. настоящего порядка;

- случаях передачи инфекционного заболевания через лекарственный препарат;

- случаях отсутствия заявленной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, лекарственных препаратов для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;

- нежелательных реакциях, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки лекарственного препарата, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, или в случаях использования лекарственного препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека;

3.2.3. в срок, не превышающий 5 рабочих дней с выписки врачебными комиссиями лекарственного препарата по торговому наименованию в случаях индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговому наименованию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения.

3.3. Ежемесячно производить проверку данных всех журналов учета выявленных нежелательных реакций при применении лекарственных средств и медицинских изделий в подразделениях МО.

Приложение 2. Рекомендуемый образец извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата (согласно Приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (в ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»)

Первичное

Дополнительная информация к сообщению
№ _____ от _____

| Данные пациента | | | | | | | |
|--|-----------------------------|---------------|-------------|---------------------|---------------------|--|-----------|
| Инициалы пациента (код пациента)* _____ Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж | | | | | | | |
| Вес _____ кг | | | | | | | |
| Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель | | | | | | | |
| Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____ | | | | | | | |
| Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение | | | | | | | |
| Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР | | | | | | | |
| | Наименование ЛС (торговое)* | Производитель | Номер серии | Доза, путь введения | Дата начала терапии | Дата окончания терапии | Показание |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| Нежелательная реакция | | | | | | Дата начала НР _____ | |
| Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований) | | | | | | Критерии серьезности НР: | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Угроза жизни <input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> Инвалидность <input type="checkbox"/> Врожденные аномалии <input type="checkbox"/> Клинически значимое событие <input type="checkbox"/> Не применимо | |
| Дата разрешения НР _____ | | | | | | | |
| Предпринятые меры | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия _____ | | | | | | | |
| Исход | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояние <input type="checkbox"/> Состояние без изменений | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____ | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |
| Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |
| Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо | | | | | | | |
| Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС | | | | | | | |

| принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию) | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---------------|----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------|
| | Наименование ЛС (торговое) | Производитель | Номер серии | Доза, путь введения | Дата начала терапии | Дата окончания терапии | Показание |
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Данные сообщаемого лица | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной | | | | | | | |
| Контактный телефон/e-mail:* _____ | | | | | | | |
| Ф.И.О _____ | | | | | | | |
| Должность и место работы _____ | | | | | | | |
| Дата сообщения _____ | | | | | | | |

* поле обязательно к заполнению

Приложение 3. Рекомендуемый образец сообщения о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, изучающийся в клиническом исследовании

| | | | | | | | |
|--|------------|-------------------------------------|-------------|--------|---|---|--|
| № протокола клинического исследования _____ | | | | | | | |
| Наименование ЛС _____ | | | | | | | |
| Наименование протокола _____ | | | | | | | |
| № разрешения на проведение КИ в РФ _____ | | | | | | | |
| Наименование лечебного учреждения, в котором выявлена нежелательная реакция (если реакция произошла в Российской Федерации) | | | | | | | |
| I. Информация о нежелательной реакции | | | | | | | |
| 1. Инициалы пациента | 1а. Страна | 2. Дата рождения | 2а. Возраст | 3. Пол | 4-6. Дата начала нежелательной реакции (день/месяц/год) | 8-12. Отметьте все, что соответствует НЛР: <input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> Стойкая утрата трудоспособности или инвалидность <input type="checkbox"/> Угроза жизни | |
| 7-13. Описание нежелательной реакции (включая данные лабораторных и инструментальных исследований) | | | | | | | |
| II. Информация о подозреваемом лекарственном препарате (препаратах) | | | | | | | |
| 14. Подозреваемый лекарственный препарат (включая международное непатентованное наименование или группировочное наименование) | | | | | | 20. Исчезла ли реакция после отмены препарата? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неприменимо | |
| 15. Суточная доза (-ы) | | 16. Путь (-и) введения | | | | 21. Возникла ли реакция вновь после повторного применения лекарственного препарата? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неприменимо | |
| 17. Показание (-я) к назначению: | | | | | | | |
| 18. Даты лечения с _____ до _____ | | 19. Продолжительность терапии _____ | | | | | |
| III. Сопутствующая лекарственная терапия и анамнез | | | | | | | |
| 22. Сопутствующий лекарственный препарат(-ы) и даты введения (за исключением тех, которые применяли для лечения нежелательной реакции) | | | | | | | |
| 23. Другие релевантные данные анамнеза (например, диагнозы, аллергии, беременность с указанием времени последней менструации, и т.д.) | | | | | | | |

| IV. Иная информация | |
|---|---|
| 24. Наименование и адрес производителя | |
| _____ | |
| _____ | |
| 24а. Идентификационный номер случая _____ | 24б. Дата получения информации о нежелательной реакции производителем _____ |
| 24в. Источник информации о нежелательной реакции: <input type="checkbox"/> Исследование <input type="checkbox"/> Литература <input type="checkbox"/> Специалист здравоохранения <input type="checkbox"/> Регуляторные органы <input type="checkbox"/> Другой | |
| 25. Дата данного сообщения _____ | |
| 26. Тип сообщения <input type="checkbox"/> Первичное <input type="checkbox"/> Повторное | |

Приложение 4. Регистрация в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора)

Первичная регистрация. Если у пользователя (организации) ранее отсутствовал доступ в АИС «Фармаконадзор» / базу данных «МКИЛС» или у организации сменились регистрационные данные (ИНН / ОГРН / другие реквизиты), необходимо заполнить форму регистрации на странице авторизации в системе.

1. По кнопке «Регистрация» откроется форма, в которой на вопрос «Регистрировались в новой подсистеме?» необходимо выбрать значение «Нет». Далее откроется пустая форма регистрации.

2. Необходимо выбрать организацию из справочника Росздравнадзора по названию и/или ИНН:

– если организация будет найдена в списке, то ее атрибуты будут автоматически заполнены в блоке «Сведения об организации»;

– если организация не найдется в справочнике, то поле «Справочник организаций» можно оставить пустым, заполнив все остальные обязательные поля.

3. В поле «Скан-копия письма о доступе» необходимо загрузить pdf-файл заявки на доступ. Заявка должна представлять из себя официальное письмо на бланке организации за подписью руководителя с указанием ФИО, должности, контактных данных сотрудника, которому необходимо предоставить доступ в систему. Т.е. в письме в свободной форме должны содержаться данные, которые указываются в блоках «Сведения об организации» и «Сведения об уполномоченном сотруднике».

4. Далее необходимо заполнить блок «Сведения об уполномоченном сотруднике». В данном блоке необходимо указать ФИО того человека, который непосредственно будет подавать данные в системе. Особое внимание необходимо уделить заполнению поля e-mail, т.к. именно на этот электронный адрес будет выслано информационное письмо с логином и паролем, а также будут приходить все автоматические уведомления из системы.

5. В блоке «Регистрационные данные пользователя» необходимо указать желаемые логин и пароль, а также роль пользователя. Роль пользователя будет определять, к каким подразделам будет доступ у пользователя.

6. После заполнения всех обязательных полей необходимо нажать кнопку «Сохранить» в верхней части формы регистрации. Если все заполнено корректно, то система вышлет автоматическое уведомление с логином и паролем на указанную почту (что не означает получение автоматического доступа в систему). Заявка на регистрацию поступает на рассмотрение к администратору

системы. В случае положительного решения пользователю на электронную почту придет отдельное автоматическое уведомление, что доступ предоставлен и вход в систему возможен. В случае отказа в доступе пользователь получит автоматическое уведомление с причиной отказа.

Ускоренная регистрация. Если у пользователя (организации) ранее имелся доступ к подсистемам «Фармаконадзор» / «МКИЛС», то можно пройти регистрацию по ускоренному пути.

1. Из раздела «Обратите внимание!» необходимо перейти на форму регистрации по кнопке «Произвести регистрацию».

2. Если у пользователя еще нет учетной записи в системе, то в открывшейся форме необходимо выбрать значение «Нет». Далее система отобразит форму регистрации, часть полей которой уже будет заполнена на основании старых учетных данных. Должны быть заполнены все обязательные поля (отмеченные «*»).

3. В поле «Логин» система по умолчанию проставит логин из того ресурса, откуда был переход к регистрации. Если старые логин и пароль удовлетворяют контрольным требованиям новой системы, то можно использовать их.

4. После заполнения всех обязательных полей необходимо нажать кнопку «Сохранить». Если все поля заполнены корректно, в системе будет создана автоматически подтвержденная учетная запись, а на электронную почту заявителя придет информационное письмо с логином и паролем.

5. Далее в старой системе, из которой происходила регистрация, появится ссылка на переход в новую систему, которая позволит уже работать в новом информационном ресурсе.

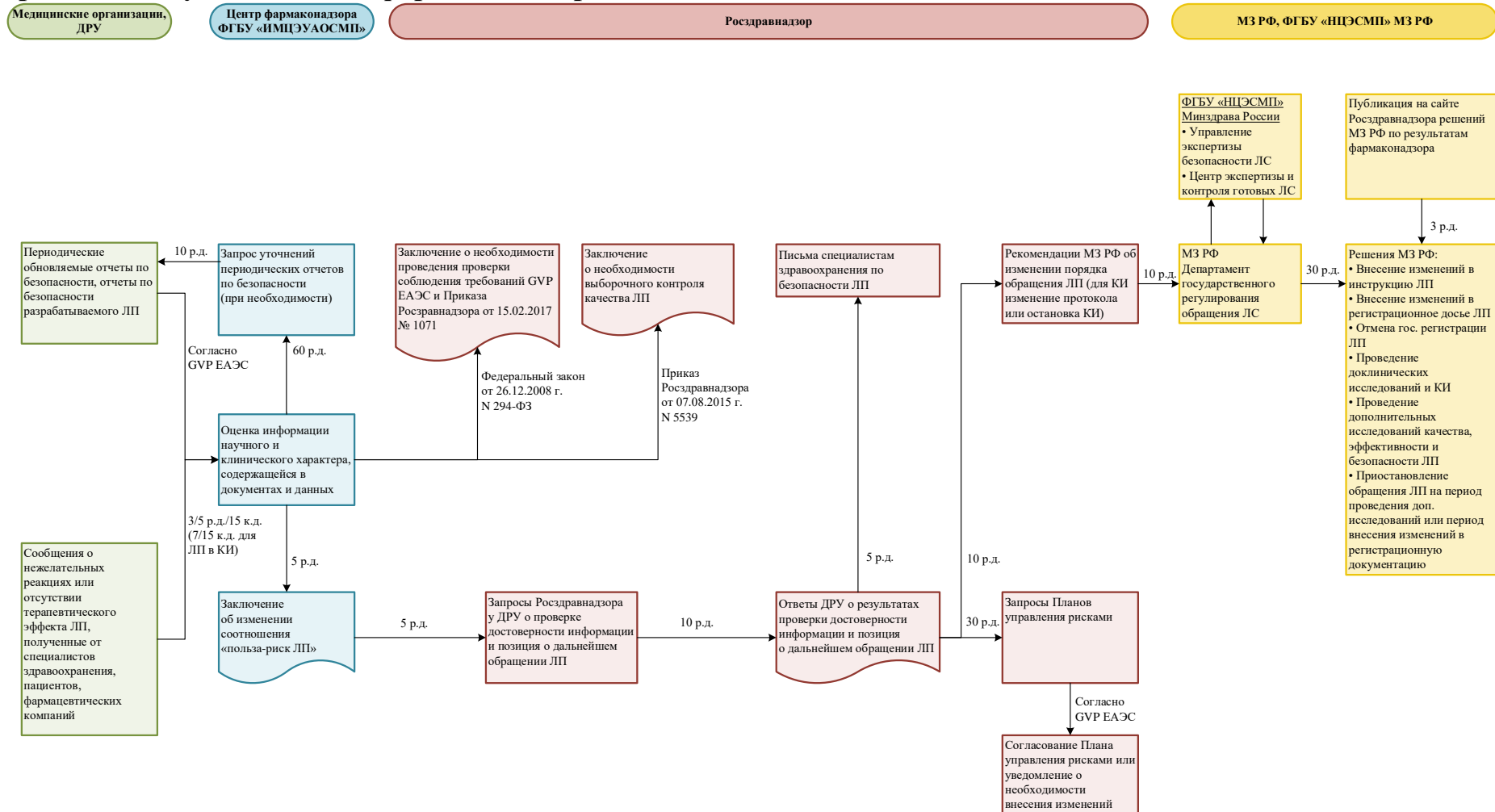
6. Если один и тот же пользователь имел доступ и в систему «Фармаконадзор» и в систему «МКИЛС», то из второй системы для быстрого перехода в новый информационный ресурс необходимо также произвести регистрацию. При этом не требуется снова заполнять все данные об организации. В открывшемся окне на вопрос «Регистрировались в новой подсистеме?» необходимо выбрать значение «Да», затем указать логин и пароль, использованные при первичной регистрации в ресурсе <http://external.roszdravnadzor.ru>, а также желаемую роль и нажать кнопку «Сохранить». Система проверит корректность данных и, в случае наличия такой учетной записи, повторно вышлет пользователю информационное письмо с логином и паролем. Теперь у пользователя должна появиться возможность переходить напрямую к единой базе Фармаконадзор 2.0.

Приложение 5. Форма журнала учета нежелательных реакций при применении лекарственных средств и медицинских изделий

Журнал учета нежелательных реакций при применении лекарственных средств и медицинских изделий
(журнал учета выявленных нежелательных реакций)

| № п/п | Дата возникновения / развития НР (число, месяц, год) | ФИО пациента | Дата рождения | № карты / истории болезни | Краткое описание случая, характер НР | Принятые меры | Исход | Дата информирования Росздравнадзора | ФИО сообщившего о НР |
|--------------|---|---------------------|----------------------|----------------------------------|---|----------------------|--------------|--|-----------------------------|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

Приложение 6. Схема взаимодействия и функции регуляторных органов и субъектов обращения лекарственных средств по осуществлению фармаконадзора в РФ



Примечания. ДРУ – держатель регистрационного удостоверения, к.д. – календарные дни, КИ – клинические исследования, МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации, ЛПП – лекарственный препарат, ЛС – лекарственное средство, р.д. – рабочие дни, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, ФГБУ «НЦЭСМП» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, GVP ЕАЭС – Надлежащая практика фармаконадзора Евразийского экономического союза