



СТАНДАРТ

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ

СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2015

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **Т. Талаєва**, д-р мед. наук, професор; **О. Матвєєва**, канд. мед. наук; **І. Логвіна**; **В. Яйченя**.

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України
- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від _____ № _____
- 3 Ця настанова відповідає документам:

EMA/541760/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems» («Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль I - Фармаконагляд та його система якості»)

EMA/816573/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file» («Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду»)

EMA/119871/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections» («Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль III – Аудит фармаконагляду»)

EMA/228028/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits» («Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль IV – Аудит системи фармаконагляду»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)
- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2015
© Державний експертний центр МОЗ України

Зміст

	Стор.
Національний вступ	IX
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	4
Позначки та скорочення	19
Частина I Модуль I - Фармаконагляд та його система якості	21
I.A. Вступ	21
I.B. Структури та процеси	22
I.B.1. Система фармаконагляду	22
I.B.2. Якість, цілі якості, вимоги до якості та система якості	22
I.B.3. Цикл якості	22
I.B.4. Загальні цілі якості у фармаконагляді	23
I.B.5. Принципи належних практик з фармаконагляду	23
I.B.6. Функції системи якості у фармаконагляді в рамках суб'єкта системи фармаконагляду	24
I.B.7. Навчання персоналу з фармаконагляду	25
I.B.8. Приміщення та обладнання для здійснення фармаконагляду	26
I.B.9. Спеціальні процедури та процеси системи якості у фармаконагляді	26
I.B.9.1. Забезпечення дотримання законодавства власниками реєстраційних посвідчень	26
I.B.9.2. Забезпечення дотримання законодавства уповноваженим органом	27
I.B.10. Управління документацією	28

I.B.11. Документація системи якості у фармаконагляді	29
I.B.11.1. Додаткова документація системи якості у фармаконагляді у власників реєстраційних посвідчень	30
I.B.11.2. Додаткова документація системи якості у фармаконагляді у уповноваженого органі	31
I.B.11.3. Важливі процеси фармаконагляду та безперервність діяльності	31
I.B.12. Моніторинг функціонування та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості	32
I.B.13. Планування готовності до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях у галузі охорони здоров'я	34
I.C. Діяльність з фармаконагляду в Україні	34
I.C.1. Загальні обов'язки з фармаконагляду заявника та власника реєстраційного посвідчення	34
I.C.1.1. Обов'язки власника реєстраційного посвідчення стосовно уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд	35
I.C.1.2. Кваліфікації уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд	37
I.C.1.3. Функціональні обов'язки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд	38
I.C.1.4. Специфічні процеси системи якості у фармаконагляді власника	40
I.C.1.5. Вимоги до системи якості для виконання завдань фармаконагляду, що здійснюються власником реєстраційного посвідчення на договірних умовах	41
I.C.2. Загальні забор'язання з фармаконагляду в рамках регуляторної політики України	42
I.C.2.1. Роль Міністерства охорони здоров'я України	43
I.C.2.2. Роль та загальні функції ДП «Державний експертний	

центр Міністерства охорони здоров'я України	43
I.C.2.3. Специфічні процеси системи якості в уповноваженому органі	45
I.C.2.4. Прозорість системи якості регуляторної системи України	47
I.C.3. Захист інформації	47
I.C.4. Планування готовності до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях в сфері громадського здоров'я	48
Частина II Модуль II - Майстер-файл системи фармаконагляду	48
II.A. Вступ	48
II.B. Структура та процеси	49
II.B.1. Цілі	50
II.B.2. Реєстрація та ведення	50
II.B.2.1. Узагальненні дані про систему фармаконагляду заявника	51
II.B.2.2. Місцезнаходження майстер-файлу системи фармаконагляду	51
II.B.2.3. Інформація про місцезнаходження майстер-файлу системи фармаконагляду	51
II.B.2.4. Передача відповідальності за майстер-файл системи фармаконагляду	52
II.B.3. Представлення системи фармаконагляду	52
II.B.4. Інформація, що повинна міститися в майстер-файлі системи фармаконагляду	54
II.B.4.1. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд	55
II.B.4.2. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо організаційної структури власника реєстраційного посвідчення	55

П.В.4.3. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо джерел даних з безпеки	56
П.В.4.4. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо комп'ютеризованих систем і баз даних	57
П.В.4.5. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо процесів фармаконагляду	58
П.В.4.6. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо продуктивності системи фармаконагляду	59
П.В.4.7. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо системи контролю якості у фармаконагляді	60
П.В.4.8. Додаток до майстер-файлу фармаконагляду	62
П.В.5. Контроль змін, журнал коригувань, версії та архівування	63
П.В.6. Представлення майстер-файлу системи фармаконагляду	64
П.В.6.1. Формат та компонування	65
П.С. Функціонування систем фармаконагляду	67
П.С.1. Обов'язки	67
П.С.1.1. Власники реєстраційних посвідчень та заявники	67
П.С.1.2. Уповноважений орган	68
П.С.2. Доступ до майстер-файлу системи фармаконагляду	68
Частина III Модуль III – Інспекції системи фармаконагляду	70
III.A. Вступ	70
III.B. Структури та процеси	71
III.B.1. Види інспекції	71
III.B.1.1. Інспекції системи фармаконагляду та конкретного лікарського засобу	71
III.B.1.2. Планові інспекції системи фармаконагляду та інспекції, викликані певною причиною	71

III.B.1.3. Дореєстраційні інспекції	73
III.B.1.4. Післяреєстраційні інспекції	74
III.B.1.5. Оголошені й неоголошені інспекції	74
III.B.1.6. Повторні інспекції	75
III.B.1.7. Дистанційні інспекції	75
III.B.2. Планування інспекції	76
III.B.3. Об'єкти, що підлягають інспекції	77
III.B.4. Масштаб інспекції	77
III.B.4.1. Планові інспекції фармаконагляду	78
III.B.4.2. Інспекції, викликані певною причиною	80
III.B.4.3. Повторні інспекції	80
III.B.5. Процес проведення інспекції системи фармаконагляду	80
III.B.6. Післяінспекційний контроль	81
III.B.7. Регуляторні заходи та санкції	82
III.B.8. Ведення документації та архівування	83
III.B.9. Кваліфікація та підготовка інспекторів	84
III.B.10. Управління якістю процесу інспекції фармаконагляду	84
III.C. Діяльність з проведення інспекції системи фармаконагляду в Україні	84
III.C.1. Обмін інформацією	84
III.C.2. Роль уповноваженого органу	84
III.C.2.1. Загальна роль	84
III.C.2.2. Програми проведення інспекції	85
III.C.3. Роль власників реєстраційних посвідчень та заявників	85
III.C.4. Інспекційні внески	86

III.C.5. Прозорість	86
Частина IV Модуль IV – Аудит з фармаконагляду	87
IV.A. Вступ	87
IV.B. Структури та процеси	87
IV.B.1. Аудит системи фармаконагляду, його мета та завдання	87
IV.B.2. Ризик-орієнтований підхід до аудиту системи фармаконагляду	88
IV.B.2.1. Планування аудиту системи фармаконагляду на стратегічному рівні	89
IV.B.2.2. Планування аудиту системи фармаконагляду на тактичному рівні	90
IV.B.2.3. Планування аудиту системи фармаконагляду на оперативному рівні та підготовка звітів	90
IV.B.2.3.1. Планування аудиту системи фармаконагляду та робота на місцях	90
IV.B.2.3.2. Звітність	92
IV.B.2.4. Заходи за результатами аудиту та контроль їх виконання	93
IV.B.3. Система якості у фармаконагляді та ведення документації	93
IV.B.3.1. Компетенція аудиторів та забезпечення якості аудиту у фармаконагляді	93
IV.B.3.1.1. Незалежність та об'єктивність аудиту та аудиторів	93
IV.B.3.1.2. Кваліфікація, навички й досвід аудиторів та постійне підвищення кваліфікації	94
IV.B.3.1.3. Оцінка якості при проведенні аудиту системи фармаконагляду	94
IV.B.3.2. Проведення аудиту зовнішньою аудиторською фірмою	94
IV.B.3.3. Зберігання звітів про результати проведеного аудиту	95
IV.C. Концепція та організаційна структура аудиту систем фармаконагляду	95
IV.C.1. Власники реєстраційних посвідчень	95

IV.C.1.1. Вимоги до проведення аудиту	95
IV.C.1.1.1. Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд	95
IV.C.1.2. Уповноважений орган	96
IV.C.1.2.1. Вимоги до проведення аудиту	96
IV.C.1.2.2. Загальна методологія	96
IV.C.2. Вимоги до аудиторських звітів	96
IV.C.2.1. Звітність власника реєстраційного посвідчення	96
IV.C.2.2. Звіти про результати проведеного аудиту уповноваженим органом	96
IV.C.3. Конфіденційність	96
IV.C.4. Прозорість	96
Бібліографія	97



НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова є прийнятим зі змінами (версії en) нормативним документом Європейського Союзу (ЄС) «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)» («Настанова з належних практик фармаконагляду»), де представлено технічні підходи до планування та здійснення належної практики фармаконагляду. Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on good pharmacovigilance practices GVP».

Створення та впровадження в Україні настанови з належних практик фармаконагляду, зумовлена потребою усіх зацікавлених сторін (таких як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських препаратів, експертні та регуляторні органи) у наявності інструменту, який би дозволив належним чином здійснювати фармаконагляд. Положення вітчизняної настанови з належних практик фармаконагляду повинні бути гармонізовані з положеннями відповідної настанови ЄС, що відповідає абзацу другого пункту 1.2 Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затвердженого наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року № 898, (у редакції наказу МОЗ України від 29.12.2011 року № 1005), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340 [2].

Структурно, настанова складається з окремих модулів. Ця настанова розроблена на підставі Модулів I, II, III, IV, V Настанови з належних практик фармаконагляду (GVP), прийнятої в ЄС:

EMA/541760/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems» («Настанова з належних практик фармаконагляду. Модуль I - Фармаконагляд та його система якості») [23];

EMA/816573/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду») [24];

EMA/119871/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль III – Аудит фармаконагляду») [25];

ЕМА/228028/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит системи фармаконагляду») [26];

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [21], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [22];
- додатково введені такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [21]. «Зміст» цієї настанови подано в оригінальному вигляді з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у частині I «Модуль I – Фармаконагляд та його система якості», частині II «Модуль II – Майстер – файл системи фармаконагляду», частині III «Модуль III – Аудит фармаконагляду», частині IV «Модуль IV – «Аудит системи фармаконагляду», при цьому кожний структурний елемент та його номер у цій настанові відповідають таким у настанові «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ)»);
- розділ «Терміни і визначення понять» складено на основі розділів ЕМА/541760/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems» («Настанова з належних

практик фармаконагляду. Модуль I - Фармаконагляд та його система якості») [23];

ЕМА/816573/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду») [24];

ЕМА/119871/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль III – Аудит фармаконагляду») [25];

ЕМА/228028/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits» («Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит системи фармаконагляду») [26].

Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативний документ, бібліографічний опис якого наведено у національному додатку «Бібліографія»;

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;
- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;
- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у цій настанові;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад замість «(see section 3)» вказано «(див. розділ 3 цієї настанови)»;
- додатково до посилань на керівництва ЄС зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова є рекомендаціями для планування та здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва в ЄС, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання рекомендацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийнятного

способу виконання положень, визначених фармацевтичним законодавством України. Це наукове керівництво пов'язане зі специфічними питаннями щодо здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС) підхід; вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами полегшить оцінку реєстраційних досьє, а також підвищить якість та безпеку лікарських засобів в Україні. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладений у документі Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [19]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)» («Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ)»).

НАСТАНОВА
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
Належні практики фармаконагляду
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Надлежащие практики
фармаконадзора
MEDICINAL PRODUCTS
Guideline on good pharmacovigilance practices

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо належної практики здійснення нагляду за лікарськими засобами при їх медичному застосуванні.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту, або що імпортуються в Україну, а також, вона поширюється на планування та проведення досліджень на етапах фармацевтичної розробки педіатричних лікарських засобів, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також на виробництво, його аудит та інспектування.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, аудит та інспектування виробництва^N.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – P. 67-128 (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для застосування людям//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128) [1].

Наказ МОЗ України від 27.12.2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» (у редакції наказу МОЗ України від 29 грудня 2011 року № 1005), зареєстровано у Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340[2].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems No EMA/541760/2011 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль I – Фармаконагляд та його система якості № EMA/5411760/2011 Європейського Медичного Агенства) [23].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 1) No EMA/816573/2011 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду № EMA/816573/2011 Rev 1* Європейського Медичного Агенства) [24].

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections (Rev 1) No EMA/119871/2012 Rev 1* of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль III – Аудит фармаконагляду № EMA/119871/2012 Rev 1* Європейського Медичного Агенства). [25]

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits No EMA/228028/2012 of the European Medicines Agency (Настанова з належних практик фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит системи фармаконагляду № EMA/228028/2012 Європейського Медичного Агенства) [26].

ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/ І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003[21].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/ М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005[22].

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведені терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1,2,3,4] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Аудит (*Audit*)

Систематичний, незалежний і задокументований процес отримання доказів аудиту і об'єктивного їх оцінювання з метою визначення ступеня виконання критеріїв аудиту (див. ISO 19011 (3.1); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.1)²).

² International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ)

Важлива відсутня інформація (*Important missing information*)

Критичні прогалини в знаннях щодо специфічних питань безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, або у особливих популяціях, які застосовують лікарський засіб (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Див. також відсутня інформація, питання з безпеки.

Важливий виявлений ризик та важливий потенційний ризик (*Important identified risk and Important potential risk*)

Виявлений ризик або потенційний ризик, який може вплинути на співвідношення ризик-користь лікарського засобу чи мати наслідки для здоров'я населення (див. настанова ICH-E2F).

Що становить важливий ризик буде залежати від декількох факторів, включаючи, вплив на індивіда, серйозність ризику та вплив на здоров'я населення. Як правило, будь-який ризик, який ймовірно буде включений до розділів «Протипоказання», «Належні заходи безпеки», «Особливі застереження» інструкції для медичного застосування, повинен вважатися важливим (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Див. також співвідношення ризик-користь, виявлений ризик, потенційний ризик, питання безпеки

Важливий потенційний ризик (*Important potential risk*)

Див. важливий виявлений ризик та важливий потенційний ризик.

Валідація сигналу (*Signal validation*) – Процес оцінки даних, що підтримують виявлений сигнал, для підтвердження того, що вони містять достатній доказ існування нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або нового аспекту відомого зв'язку, а тому обґрунтовують подальший аналіз сигналу (імпл. пост. ст. 21(1)).

Валідований сигнал (*Validated signal*) – Сигнал, для якого в процесі валідації даних, що підтримують виявлений сигнал, було підтверджено, що вони містять достатній доказ наявності нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або новий аспект відомого зв'язку, а тому обґрунтовує подальший аналіз сигналу (на основі ст. імпл. пост. 21(1)).

Див. також сигнал

Високотехнологічний (біотехнологічний) лікарський засіб (*Advance therapy medicinal product (ATMP)*)

Лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані за допомогою методів біотехнології, таких як: генно-інженерна технологія, клітинна інженерія, гібридомні технології, інженерна ензимологія та інженерна імунологія тощо (наказ МОЗ України від 26.08.2005 №426 [7]).

Відсутня інформація (*Missing information*)

Інформація про безпеку лікарського засобу, відсутня на момент подання плану управління ризиками, яка обмежує дані з безпеки для прогнозування безпеки лікарського засобу на ринку.

Приклади відсутньої інформації включають популяції, які не вивчалися (наприклад, вагітні жінки або пацієнти з порушеннями функції нирок), існування високої вірогідності застосування не за показанням.

Див. також застосування не за показанням.

Вперше виявлений сигнал (*Newly identified signal*)

В регулярних звітах з оцінки співвідношення користь-ризик, сигнал, вперше виявлений у звітний період, який спонукає до подальших дій або подальшої його оцінки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Під це визначення також підпадає раніше закритий сигнал, для якого у звітний період стала відома нова інформація, що спонукає до подальших дій або подальшої його оцінки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Це визначення також застосовується до регулярно оновлюваних звітів з безпеки.

Див. також сигнал, закритий сигнал.

Вплив лікарського засобу, пов'язаний з трудовою діяльністю (*Occupational exposure to a medicinal product*)

Стосовно повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій, вплив лікарського засобу в результаті професійної або непрофесійної діяльності.

Генеричний лікарський засіб; синоніми: генерик, взаємозамінний (*Generic medicinal product*)

лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена відповідними дослідженнями. Різні солі, прості та складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів,

комплекси або похідні діючої речовини вважаються однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та ефективності. Різні лікарські форми орального застосування з негайним вивільненням діючої речовини вважаються однією і тією самою лікарською формою (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Гомеопатичний лікарський засіб (*Homeopathic medicinal product*)

Будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї або – в разі відсутності такого опису – у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BNP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе. Гомеопатичний лікарський засіб також може містити більше однієї діючої речовини (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Дані аудиту (*Audit findings*)

Результати оцінювання зібраних доказів аудиту за критеріями аудиту (див. ISO 19011 (3.4); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.4)³).

Доказ аудиту необхідний для підтвердження результатів оцінювання аудитором, тобто висновку та звіту аудитора. Він кумулятивний по суті та, як правило, отримується з процедур аудиту, що виконуються під час проведення аудиту.

Див. також аудит.

Дата закриття бази даних для складання наступного звіту (*Data lock point*)

Для регулярно оновлюваних звітів з безпеки (PSUR) – кінцева дата збору даних, включених у PSUR, визначена на основі міжнародної дати народження.

Для регулярних звітів з оцінки співвідношення користь/ризик (PBRER) – кінцева дата збору даних, включених у PBRER, визначена на основі міжнародної дати народження (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Для оновлюваних звітів з безпеки препарату, що знаходяться в стадії розробки (DSUR) – кінцева дата збору даних, включених у DSUR, визначена на основі міжнародної дати народження препарату, що розробляється (див. настанова ICH-E2F).

Дата включає день та місяць (див. настанова ICH-E2F).

Див. також регулярно оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), оновлюваний звіт з безпеки препарату, що знаходиться в стадії розробки (DSUR), міжнародна дата народження, міжнародна дата народження препарату, що знаходиться в стадії розробки.

Діяльність з мінімізації ризиків; синонім: заходи з мінімізації ризиків (*Risk minimisation activity; synonym: Risk minimisation measure*)

Дії з метою запобігання чи зниження ймовірності розвитку побічної реакції, пов'язаної із застосуванням лікарського засобу, або з метою зниження серйозності у разі її виникнення.

Ця діяльність може складатися з рутинних заходів з мінімізації ризиків (наприклад, інформація про препарат) або додаткових заходів з мінімізації ризиків (наприклад, повідомлення/навчальні матеріали для працівників з медичною та фармацевтичною освітою або пацієнтів).

Довідкова інформація з безпеки (*Reference safety information*)

У регулярних звітах з оцінки користь-ризик лікарських засобів, вся відповідна інформація з безпеки, що міститься в довідковій інформації про препарат (наприклад, в переліку основних даних), підготовленій власником реєстраційного посвідчення, та яку власник реєстраційного посвідчення вимагає реєструвати у всіх країнах, де він продає препарат, за виключенням, коли локальний регуляторний орган вимагає внесення спеціальних змін (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Це інформація, що міститься в довідковій інформації про препарат власника реєстраційного посвідчення для регулярного звіту з оцінки користь-ризик. У випадку коли довідкова інформація про препарат є переліком основних даних, то довідкова інформація з безпеки, – є основною інформацією з безпеки (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Досліджуваний лікарський засіб (*Investigational medicinal product*)

Лікарська форма активної субстанції або плацебо, що вивчається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях, уключаючи препарати, на які вже видане реєстраційне посвідчення, але вони використовуються або виготовляються (складені або упаковані) в інший спосіб порівняно із зареєстрованою лікарською формою, або використовуються за незареєстрованими показами, або ж використовуються для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (п. 2.1) [16].

Див. також клінічне дослідження.

Дотримання вимог якості (*Quality adherence*)

Виконання завдань та обов'язків відповідно до встановлених вимог якості у фармаконагляді (імпл. пост. ст.8(3)).

Див. також вимоги щодо якості.

Завершене клінічне випробування (*Completed clinical trial*)

Дослідження з наявним заключний звіт клінічного випробування (див. настанова ICH-E2F).

Див. також клінічне дослідження.

Закритий сигнал (*Closed signal*)

В регулярних звітах з оцінки співвідношення користь/ризик – це сигнал, оцінка якого була завершена під час звітного періоду (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Це визначення також застосовується у регулярно оновлюваних звітах з безпеки.
Див. також сигнал.

Запитувані джерела повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою (*Solicited sources of individual case safety reports*)

Системи збору даних, з обов'язковою їх фіксацією, що включають клінічні випробування, реєстри, післяреєстраційні програми застосування препаратів поіменнованими пацієнтами, інші програми підтримки пацієнтів та управління захворюваннями, опитування пацієнтів чи медичних працівників, або збір інформації щодо ефективності та прихильності пацієнта до терапії. Запитувані повідомлення не повинні вважатися спонтанними, однак вони класифікуються як повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою з досліджень, а тому повинні містити відповідну оцінку причинно-наслідкового зв'язку працівника з медичною освітою або власника реєстраційного посвідчення (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

Див. також клінічне дослідження, постреєстраційне дослідження з безпеки, неінтервенційне дослідження.

Застосування не за показанням (*Off-label use*)

Ситуації, коли лікарський засіб навмисно застосовується в медичній практиці не відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування.

Керівництво (*Upper management*) – Група осіб, що відповідає за вище виконавче управління організацією. Належність до цієї групи визначається структурою управління організації. Керівництво – це, як правило, група осіб, тому керівник організації несе повну відповідальність за гарантію дотримання організацією відповідного законодавства.

Клінічне випробування (*Clinical trial*)

Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу - науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (п. 2.1) [16].

Див. також поточне клінічне дослідження, звершене клінічне дослідження, досліджуваний лікарський засіб.

Лікарський засіб (*Medicinal product*)

Будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу (ст. 1 Закону України “Про лікарські засоби”).

Лікарський засіб рослинного походження (*Herbal medicinal product*)

Будь-який лікарський засіб, що містить виключно діючу(і) речовину(и) з однієї або більше рослинних субстанцій, або один або більше рослинних препаратів, або одну або більше рослинних субстанцій у комбінації з одним або більше рослинним препаратом (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Рослинні субстанції – цілі, подрібнені або порізані рослини, частини рослин, водоростей, грибів, лишайників у необроблених, зазвичай засушеній формі, іноді свіжі. Певні витяжки з рослин (наприклад, смоли), не призначені для лікування, також вважаються рослинними субстанціями. Рослинні субстанції чітко визначаються морфологічною частиною рослини, що використовується, та її ботанічною назвою відповідно до біномної системи (рід, вид, різновид та джерело) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Рослинні препарати - препарати, одержані у результаті обробки рослинних субстанцій шляхом витягування, дистиляції, віджимання, подрібнення, очищення, концентрації та ферментації. Сюди входять потовчені або порошкоподібні рослинні субстанції, настойки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені витяжки (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Лікарські засоби, які одержують з крові або плазми людини (*Medicinal product derived from human blood or human plasma*)

Лікарські засоби на основі компонентів крові; такі лікарські засоби включають, зокрема, альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни людського походження (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Маркування (*Labelling*)

Інформація на первинній або вторинній упаковці (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(25)).

Коментар ДЕЦ: Маркування лікарського засобу (*Labelling*) – інформація на первинній (внутрішній) або вторинній (зовнішній) упаковці.

Мастер-файл системи фармаконагляду (*Pharmacovigilance system master file - PSMF*)

Детальний опис системи фармаконагляду, що використовується власником реєстраційного посвідчення відносно одного або більше зареєстрованих лікарських засобів (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(28e)).

Див. також система фармаконагляду.

Міжнародна дата народження лікарського засобу (*International birth date (IBD)*)

дата видачі заявнику першої ліцензії на продаж лікарського засобу у будь-якій країні світу (пункт 2.9 у редакції наказу МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005[2]).

Міжнародна дата народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки (*Development international birth date (DIBD)*)

Дата першого схвалення (або реєстрації) для проведення інтервенційного клінічного випробування у будь-якій країні (див. настанова ICH-E2F).

Мінімальні критерії для подання повідомлень (*Minimum criteria for reporting*)

Що стосується повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій, мінімумом елементів даних для випадку є: ідентифікований повідомник, ідентифікований пацієнт, побічна реакція та підозрюваний лікарський засіб (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

Що стосується перевірки (валідації) повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою див. модуль VI.

Див. також звіт з безпеки для окремого випадку.

Назва лікарського засобу (*Name of the medicinal product*)

Назва, дана лікарському засобу, яка може бути як вигаданою заявником (виробником), так і загальноприйнятою або науковою, що може супроводжуватися назвою торгової марки або назвою заявника (виробника) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Загальноприйнята назва – це міжнародна непатентована назва (МНН) діючої речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, або за відсутності такої звичайна загальноприйнята назва (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426[7]).

Повна назва лікарського засобу – це назва лікарського засобу з силою дії та лікарською формою.

Належна практика фармаконагляду (НПФ) (*Good pharmacovigilance practices (GVP)*)

Настанова для здійснення фармаконагляду в Україні, розроблена на підставі діючих підзаконних та нормативних актів, гармонізована з Європейським законодавством.

Незавершене клінічне випробування (*Ongoing clinical trial*)

Випробування, яке не має звіту про завершення клінічного випробування (див. настанова ICH-E2F, том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).

Див. також клінічне випробування, завершене клінічне випробування.

Неінтервенційне дослідження (*Non-interventional trial; synonym: Non-interventional study*)

Дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі клінічного дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування. Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 [7]).

Отже дослідження буде неінтервенційним за виконання таких вимог:

- лікарський засіб призначається звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування;
- залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування не передбачено заздалегідь у протоколі дослідження, а диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування; та
- пацієнтам не застосовують ніяких додаткових діагностичних або моніторингових процедур, а для аналізу зібраних даних використовуються епідеміологічні методи.

Неінтервенційні дослідження визначаються за методологічним підходом, що використовується, а не за науковими цілями. Неінтервенційні дослідження включають дослідження баз даних або перегляд записів, коли усі явища, що представляють інтерес, вже сталися (включати дослідження випадок-контроль, перехресні, когортні та інші дослідження, дані яких використовуються вторинно). Неінтервенційні дослідження також включають дослідження зі збором первинних даних (наприклад, проспективні обсерваційні дослідження та дослідження реєстрів, у яких збираються дані з рутинної клінічної практики), за умови дотримання вищезазначених вимог. У цих дослідженнях інтерв'ю, заповнення анкет та забір зразків крові можуть проводитися в рамках звичайної клінічної практики.

Неінтервенційні дослідження регулюються наказом МОЗ від 27.12.2006 № 898 [2] і не підпадають під дію наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 [16].

Непередбачена побічна реакція (*Unexpected adverse reaction*) – Побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (з інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (п. 2.12) [7]).

Це поняття також включає реакції притаманні класу, які зазначені в інструкції для медичного застосування, однак які не описуються, як такі, що спостерігалися при застосуванні даного препарату.

Див. також Інструкція для медичного застосування.

Обґрунтоване повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (*Valid individual case safety report*)

Див. Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою.

Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки (*DSUR - Development Safety Update Report*)

Формат та зміст оновлюваного звіту з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки відповідно до вимог наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690 [16], додаток 15.

Основна інформація з безпеки (*Company Core Safety Information (CCSI)*)

Вся відповідна інформація з безпеки, яка є складовою переліку основних даних (CCDS), що використовується при складанні періодичної звітності для визначення, зазначена побічна реакція в (CCDS) чи не зазначена. Дані CCSI не використовуються для визначення, чи є побічна реакція передбаченою чи непередбаченою, для подання повідомлення про випадок побічної реакції) (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.32) [2].

Див. також перелік основних даних компанії (CCDS).

Передозування (*Overdose*)

Введення кількості лікарського засобу, що дається за прийом або кумулятивно, яка є вище максимально рекомендованої дози відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Слід завжди додавати клінічне обґрунтування.

Застосування одноразово чи кумулятивно дози лікарського засобу, що перевищує максимальну рекомендовану дозу, зазначену в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу. У таких випадках завжди повинна проводитись клінічна оцінка.

Перелік основних даних заявника (*Company Core Data Sheet (CCDS)*)

Документ, складений заявником, який містить інформацію про лікарський засіб щодо безпеки, пропонування показань до застосування, дозового режиму, особливостей застосування, фармакологічних властивостей тощо (див. додаток IV, настанова ІСН-Е2С(R2); (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.31) [2].

Див. також основну інформацію з безпеки (CCSI).

Післяреєстраційне дослідження з безпеки (*Post-authorisation safety study (PASS)*)

Будь-яке дослідження зареєстрованого лікарського засобу, що проводиться з метою визначення, вивчення ступеня ризиків/небезпеки при його застосуванні, підтвердження профілю безпеки лікарського засобу або оцінки ефективності заходів по управлінню ризиками (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.3) [2].

План аудиту (*Audit plan*)

Опис видів діяльності та заходів з проведення аудиту (див. ISO 19011 (3.12); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.12)⁴).

Див. також аудит.

³ International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ).

План управління ризиками (*Risk management plan (RMP)*)

Детальний опис заходів, представлений у складі системи управління ризиками з фармаконагляду (наказ МОЗ від 27.12.2006 №898 (п. 2.34) [2].

Детальний опис системи управління ризиками (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(28с)) [1].

Тому він повинен визначати або характеризувати профіль безпеки даного лікарського засобу(ів), вказувати як характеризувати в подальшому профіль безпеки даного лікарського засобу(ів), документувати заходи для запобігання або мінімізації ризиків, пов'язаних з лікарським засобом, включаючи оцінку ефективності цих заходів, та документувати постреєстраційні зобов'язання, що були умовою видачі реєстраційного посвідчення (імпл. пост. ст.30).

Див. також система управління ризиками, діяльність з мінімізації ризиків

Побічна реакція; синоніми: побічна реакція лікарського засобу (ПР ЛЗ), підозрювана побічна реакція (лікарського засобу), побічний ефект, небажаний ефект (*Adverse reaction; synonyms: Adverse drug reaction (ADR), Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect*)

Будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.16)¹) [2].

Реакція у цьому контексті означає, що причинно-наслідковий зв'язок між лікарським засобом та побічним явищем є принаймні обгрунтованою (резонною) можливістю (див. додаток IV, настанова ICH-E2A).

Побічна реакція може виникнути при застосуванні лікарського засобу відповідно чи невідповідно до інструкції для медичного застосування або при впливі лікарського засобу, пов'язаному з професійною діяльністю (дир. 2001/83/ЄС ст. 101(1)) [1]. Застосування невідповідно до інструкції для медичного застосування включає застосування не за показаннями, передозування, неправильне застосування, зловживання та помилки, пов'язані із застосуванням ЛЗ.

Дивись також побічне явище, серйозна побічна реакція, непередбачена побічна реакція, застосування не за показаннями, передозування, неправильне застосування лікарського засобу, зловживання лікарським засобом, вплив лікарському засобу, пов'язаний з професійною діяльністю.

¹ У межах клінічних випробувань, побічні реакції – у межах передреєстраційного клінічного випробування нового лікарського засобу або його вивчення за новим використанням, особливо в разі, якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на лікарський засіб треба відносити всі негативні та непередбачені відповіді на введення лікарського засобу будь-якої дози. Термін «відповідь на введення лікарського засобу» означає, що існує принаймні припустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (п. 2.1) [16].

Побічне явище (*Adverse event; synonym: Adverse experience*)

Будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу.

Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачений прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) лікарського засобу, незалежно від того, пов'язано це з прийомом (досліджуваного) лікарського засобу чи ні (наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (п. 2.1) [16].

Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою; синонім: повідомлення про побічну реакцію (лікарського засобу) (*Individual case safety report (ICSR); synonym: Adverse (drug) reaction report*)

повідомлення, що надається повідомником, про підозрювану (ні) побічну (ні) реакцію (її), що виникла (и) у окремого пацієнта у певний момент часу.

Див. також мінімальні критерії для подання повідомлень.

Потенційний ризик (*Potential risk*)

Небажаний випадок, щодо якого існує певна підозра причинно-наслідкового зв'язку з даним лікарським засобом, але цей зв'язок не був підтверджений (див. настанова ІСН-E2F, том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).

Приклади включають:

- неклінічні токсикологічні дані, які не спостерігалися або не були спростовані в клінічних дослідженнях;
- побічні явища, що спостерігаються у клінічних дослідженнях або епідеміологічних дослідженнях, у яких величина різниці параметрів, які представляють інтерес, порівняно з групою компаратора (плацебо або активна субстанція, або неекспонована група) викликає підозру, але вона недостатньо велика, щоб передбачити причинний зв'язок;
- сигнал, що виникає з системи спонтанних повідомлень про побічні реакції;
- явище, яке, як відомо, пов'язане з іншими активними субстанціями того ж класу, або яке, як передбачається, може виникнути на основі властивостей лікарського засобу (див. настанова ІСН-E2F, том 10 правил регулювання лікарських засобів в ЄС).

Див. також побічне явище, сигнал.

Поточний сигнал (*Ongoing signal*)

У регулярних звітах з оцінки співвідношення користь-ризик сигнал, який все ще аналізується на момент кінцевого терміну подання даних (див. додаток IV, настанова ІСН-E2C(R2)).

Це визначення також застосовується до регулярно оновлюваних звітів з безпеки.

Див. також сигнал, кінцевий термін подання даних.

Працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою (*Healthcare professional*)

Стосовно повідомлень про підозрювані побічні реакції, працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою – це лікарі, провізори, фельдшери, акушери, фармацевти та медичні сестри (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.7) [2].

Програма аудиту (*Audit programme*)

Один чи декілька аудитів, запланованих на конкретний період часу і спрямованих на досягнення конкретної мети (див. ISO 19011 (3.11); ДСТУ ISO 19011:2003 (3.11)⁵).

Див. також аудит.

⁵ International Organisation for Standardisation (ISO); Державний стандарт України (ДСТУ).

Процес управління сигналом (*Signal management process*)

Діяльність з виявлення сигналу, валідації сигналу, підтвердження сигналу, аналізу та пріоритезації сигналу, оцінки сигналу та рекомендації дій (імпл. пост. ст. 21(1)).

Отже це діяльність, що здійснюється з метою визначення чи існують нові ризики, пов'язані з активною субстанцією або лікарським засобом, або чи змінилися відомі ризики на основі оцінки повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, сукупних даних з систем активного нагляду або досліджень, інформації з літератури чи інших джерел даних.

Див. також валідація сигналу.

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування (*Periodic safety update report (PSUR)*) - письмовий звіт, який містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу. (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.20) [2].

Рекомендації за результатами аудиту (*Audit recommendation*)

Описують порядок організації заходів, рекомендованих для усунення виявлених порушень/недоліків та для зниження недоліків в системах контролю управління (див. Sawyer LB et al, 2003⁶).

Рекомендації за результатами аудиту повинні бути переконливими та якомога конкретнішими. У них також повинно вказуватись хто саме повинен їх виконувати та терміни для їх виконання (див. Sawyer LB et al, 2003⁶)

Див. також аудит.

⁶ Sawyer LB, Dittenhofer MA. Sawyer's Internal Auditing. 5th ed. Altamonte Springs, FL: The IIA Research Foundation; 2003.

Референтна дата реєстрації в країнах ЄС; синонім: референтна дата ЄС (*EU reference date; synonym: Union reference date*)

Для лікарських засобів, що містять одну й ту ж саму діючу речовину або одну й ту ж саму комбінацію діючих речовин, дата першого ліцензування в ЄС лікарського засобу, що містить таку діючу речовину або таку комбінацію

діючих речовин; або якщо ця дата не може бути встановлена, найраніша з відомих дат торгових ліцензій на лікарські засоби, що містять таку діючу речовину або таку комбінацію діючих речовин (дир. 2001/83/ЄС ст. 107с(5)) [1].

Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу (*Risks related to use of a medicinal product*) Будь-який ризик, що стосується якості, безпеки або ефективності лікарського засобу для здоров'я пацієнтів або здоров'я населення та будь-який ризик небажаних ефектів для навколишнього середовища (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(28)) [1].

Серйозна побічна реакція (*Serious adverse reaction*)

Будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності або є вродженою аномалією чи вадою розвитку (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.22) [2].

Реакція, що становить загрозу життю, у цьому контексті – це реакція в момент розвитку якої, пацієнт перебував під ризиком смерті; це не стосується реакції, яка гіпотетично могла спричинити смерть, якщо була б більш серйозною (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

При вирішенні питання чи слід вважати серйозними такі реакції як важливі медичні явища, які можуть не представляти негайної загрози для життя та не призводити до смерті або госпіталізації, однак можуть піддавати пацієнта ризику або можуть потребувати втручання для запобігання одного з результатів перелічених вище, необхідно оцінювати їх з медичної та наукової точки зору. Прикладами таких явищ є інтенсивне лікування у відділенні невідкладної допомоги або вдома алергічного бронхоспазму, дискразія крові або судом, які не призводять до госпіталізації або розвитку залежності чи зловживань (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

Будь яка підозра передачі через лікарський засіб збудника інфекції також вважається серйозною побічною реакцією.

Див. також побічна реакція.

Сигнал (*Signal*) – Інформація, що походить з одного або декількох джерел, включаючи спостереження та експерименти, яка передбачає новий потенційний причинно-наслідковий зв'язок, або новий аспект відомого зв'язку між втручанням та явищем, або групою пов'язаних явищ, незалежно побічних чи сприятливих, що вважається достатньо вірогідною для обґрунтування проведення діяльності з перевірки (імпл. пост. ст.19(1)).

З метою моніторингу даних баз даних побічних реакцій повинні розглядатися тільки сигнали, що пов'язані з побічними реакціями (імпл. пост. ст.19(1)).

В рамках відповідного розділу регулярного звіту з оцінки користь-ризик сигнали стосуються побічних ефектів (див. додаток IV, настанова ICH-E2C(R2)).

Див. також валідований сигнал, нещодавно виявлений сигнал, закритий сигнал, поточний сигнал, процес управління сигналом, побічна реакція.

Система управління ризиками (*Risk management system*)

Вид діяльності з фармаконагляду, спрямований на ідентифікацію, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, який включає оцінку ефективності цих заходів (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.33) [2].

Система фармаконагляду (*Pharmacovigilance system*)

Система у заявника, Міністерства охорони здоров'я України та/або уповноваженого ним органу, що забезпечує здійснення фармаконагляду з метою моніторингу безпеки лікарських засобів та визначення будь-яких змін співвідношення ризик-користь (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.35). [2]

Загалом система фармаконагляду – це система, що використовується організацією для виконання правових завдань та обов'язків з фармаконагляду і призначена для моніторингу безпеки зареєстрованих лікарських засобів та виявлення будь-яких змін у співвідношенні ризик-користь.

Співвідношення ризик-користь (*Risk-benefit balance*)

Співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів небезпечних властивостей лікарського засобу при його медичному застосуванні, які погіршують перебіг захворювання або є причиною розвитку нових шкідливих впливів лікарського засобу на організм та якість життя пацієнта, до позитивного впливу лікарського засобу на серйозність та тяжкість перебігу захворювання (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.23) [2].

Оцінка позитивних терапевтичних ефектів лікарського засобу відносно ризиків (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(28а)) [1], тобто будь-якого ризику стосовно якості, безпеки або ефективності лікарського засобу для здоров'я пацієнтів або здоров'я населення (дир. 2001/83/ЄС ст. 1(28)) [1].

Див. також ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу.

Споживач стосовно повідомлень про випадки підозрюваних побічних реакцій

Особа, яка не є працівником з медичною чи фармацевтичною освітою, така як пацієнт, юрист, друг або родич/батько/дитина пацієнта (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

Спонтанне повідомлення (*Spontaneous report, synonym: Spontaneous notification*)

Повідомлення, яке працівник з медичною чи фармацевтичною освітою або споживач надсилає заявнику, регуляторному органу або іншій організації (наприклад, Всесвітня організація охорони здоров'я, регіональний центр, токсикологічний центр), що описує одну або більше побічних реакцій у пацієнта, який отримує один або більше лікарських засобів, і яке не походить з

дослідження або будь-якої організованої системи збору даних з обов'язковою фіксацією даних (див. додаток IV, настанова ICH-E2D).

У цьому контексті побічна реакція відноситься до підозрюваної побічної реакції.

В певних ситуаціях, наприклад, після оприлюднення прямого повідомлення для медичних та фармацевтичних працівників, публікацій у пресі або після опитування медичних чи фармацевтичних працівників представниками заявника, може мати місце стимульоване надання повідомлень. Такі повідомлення про побічні реакції вважаються спонтанними повідомленнями (див. додаток IV, настанова ICH-E2D), за умови, що вони відповідають вищенаведеному визначенню. Надання повідомлень може також стимулюватися після запрошення організаціями пацієнтів або споживачів до членства у їх організаціях. Надання повідомлень в ранній післяреєстраційній фазі нагляду (early post-marketing phase vigilance (EPPV), наприклад, у Японії, також вважається стимульованим повідомленням.

Див. також побічна реакція.

Традиційний рослинний лікарський засіб (*Traditional herbal medicinal product*) Лікарський засіб, зокрема рослинного походження, який відповідає таким умовам:

- лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання або рецепта або без спостереження за процесом лікування;
- лікарський засіб застосовується у певних концентрації та дозуванні;
- лікарський засіб призначений для орального, зовнішнього або інгаляційного застосування;
- є документальне підтвердження того, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні; є досить даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека застосування при звичайних умовах, доведена ефективність) (наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426) [7].

Фармаконагляд (*Pharmacovigilance*)

Вид діяльності, пов'язаний із збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій чи проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів (наказ МОЗ від 27.12.2006 № 898 (п. 2.26) [2]. Наука і діяльність, направлені на виявлення, оцінку, розуміння та запобігання побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами (див. ВООЗ¹).

Згідно з цим загальним визначенням основною метою фармаконагляду відповідно до чинного законодавства України є:

- запобігання шкоди від побічних реакцій у людей, що виникають внаслідок застосування зареєстрованих лікарських засобів відповідно або невідповідно

¹ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.

до інструкції для медичного застосування або внаслідок трудової діяльності;
та

- сприяння безпечному й ефективному застосуванню лікарських засобів, зокрема, шляхом надання своєчасної інформації про безпеку лікарських засобів пацієнтам, працівників з медичною та фармацевтичною освітою і населенню.

Тому фармаконагляд – це діяльність, що сприяє захисту здоров'я пацієнтів та населення.

Цільова популяція (у контексті медичного застосування лікарського засобу) (*Target population (treatment); synonym: Treatment target population*)

Пацієнти, які можуть отримувати лікарський засіб відповідно до показання(ь) та протипоказань, що зазначені в інструкції для медичного застосування.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ISO	International Organization for Standardization (Міжнародна організація по стандартизації)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
ЄС	Європейський Союз
ЕМА	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
КМУ	Кабінет Міністрів України
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
ADR	Adverse reaction; synonyms: Adverse drug reaction, Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect (Побічна реакція лікарського засобу (ПР ЛЗ), підозрювана побічна реакція (лікарського засобу), побічний ефект, небажаний ефект)
ADI	Acceptable daily intake (щоденна припустима доза)

GVP	■	Guideline on good pharmacovigilance practices (Належні практики фармаконагляду)
GCP	■	Good clinical practice (Належна клінічна практика)
GMP	■	Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
GLP	■	Good Laboratory Practices (Належна лабораторна практика)
GDP	■	Good distribution practice (Належна дистриб'юторська практика)
CCSI	■	Company Core Safety Information (Основна інформація з безпеки)
CCDS	■	Company Core Data Sheet (Перелік основних даних заявника)
DIBD		Development international birth date (Міжнародна дата народження лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки)
DSUR	■	Development Safety Update Report (Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває у стадії розробки)
ICSR	■	Individual case safety report (Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою)
IBD		International birth date (Міжнародна дата народження лікарського засобу)
PASS		Post-authorisation safety study (Післяреєстраційне дослідження з безпеки)
RMP		Risk management plan (План управління ризиками)
PSMF		Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системи фармаконагляду)
SmPC		Summary of Product Characteristics (Коротка характеристика лікарського засобу)
ФН		Фармаконагляд
НПФ	■	Належні практики фармаконагляду
ЗТД	—	Загальний технічний документ
УОВФ	■	Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд
МФСФ	■	Майстер-файл системи фармаконагляду
ПДБЛЗ	■	Післяреєстраційні дослідження з безпеки лікарського засобу

ПДЕЛЗ	■	Післяреєстраційні дослідження з ефективності лікарського засобу
ПР ЛЗ	■	Побічна реакція лікарського засобу
РОЗБ	■	Регулярно оновлювані звіти з безпеки
СОП	■	Стандартна операційних процедура
ПУР	■	План управління ризиками
МНН	■	Міжнародна непатентована назва
	■	

Частина I

МОДУЛЬ I – ФАРМАКОНАГЛЯД ТА СИСТЕМА ЯКОСТІ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ

I.A. Вступ

Цей модуль містить рекомендації щодо створення та підтримки систем фармаконагляду належної якості.

Стаття 1 Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 № 898 (із змінами) (далі – Порядок) [2]^N визначає систему фармаконагляду як систему, що використовується власником реєстраційного посвідчення, Міністерством охорони здоров'я України та/або уповноваженою ним спеціалізованою експертною установою у фармаконагляді (далі – уповноважений орган),^N для виконання завдань та обов'язків, перелічених у Томі IX, і створена з метою моніторингу безпеки лікарських засобів та визначення будь-яких змін співвідношення користь/ризик.

Для здійснення діяльності з фармаконагляду власники реєстраційних посвідчень і уповноважений орган щодо здійснення фармаконагляду (далі – організації) повинні запровадити та використовувати ефективні й відповідні для досягнення цілей системи якості. Законодавчі вимоги щодо систем якості були запроваджені Директивою 2010/84/ЄС [3], що внесла зміни до Директиви 2001/83/ЄС [1], і Постановою (ЄС) № 1235/2010 [4], що внесла зміни у Постанову (ЄС) № 726/2004 [5] для посилення фармаконагляду в ЄС.

Мінімальні вимоги, яким повинні відповідати системи якості, викладені в Імплементативній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (далі – ІП 520/2012) [6] щодо продуктивності діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] та Директивою 2001/83/ЄС [1] та положеннями Порядку [2]^N.

Разом з обов'язковим дотриманням вимог законодавства, система якості повинна бути адаптована до відповідної організації.

Дотримуючись загальних цілей системи якості, зазначених у підрозділі І.В.4, та керівних принципів, представлених у підрозділі І.В.5, спрямованих на задоволення потреб пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров'я та громадськості стосовно безпеки лікарських засобів, систему якості слід адаптувати до того, наскільки критичним є кожне завдання фармаконагляду для досягнення цілей його якості для кожного лікарського засобу та/або груп лікарських засобів.

Рекомендації щодо систем якості в цьому модулі відповідають основним принципам Стандартів ISO 9000 з належних практик управління якістю, зокрема Стандартів ISO 9001-2008 з систем управління якістю, виданих Міжнародною організацією зі стандартизації (ISO). Загальне застосування принципів управління якістю до систем фармаконагляду викладене в розділі І.В, а специфічні вимоги – у розділі І.С.

І.В. Структури та процеси

І.В.1. Система фармаконагляду

Система фармаконагляду визначається як система, що використовується організацією для виконання вимог законодавства і обов'язків з фармаконагляду, і призначена для моніторингу безпеки лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, та визначення будь-яких змін в співвідношенні користь/ризик (стаття 1(28d) Директиви 2001/83/ЄС [1], Порядок [2]).

Система фармаконагляду передбачає наявність власної структури, процесів і результатів. Кожен окремий процес фармаконагляду, включно з необхідними структурами, описується у відповідному модулі Настанови з належної практики фармаконагляду (далі – НПФ).

І.В.2. Якість, цілі якості, вимоги до якості та система якості

Для цілей НПФ, що надає рекомендації щодо структур і процесів системи фармаконагляду, система якості може визначатися як сукупність усіх характеристик системи, які вважаються такими, що забезпечують, згідно з оцінкою максимальної правдоподібності, результати, що відповідають цілям фармаконагляду.

Якість – ступенева характеристика, яку можна оцінити. Для встановлення чи було досягнуто необхідного рівня якості, потрібно мати попередньо визначені вимоги до якості. Вимоги до якості – це ті характеристики системи, які ймовірно забезпечать необхідний результат або досягнення цілей якості. Загальні цілі системи якості представлені у підрозділі I.B.4.

Специфічні цілі та вимоги до якості певних структур і процесів системи фармаконагляду належним чином представлені у кожному модулі НПФ.

Система якості є невід’ємною складовою системи фармаконагляду та має свою власну організаційну структуру, процедури, обов’язки, процеси та ресурси, а також належне управління ресурсами, контроль за дотриманням вимог та ведення документації (стаття 8(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

I.B.3. Цикл якості

Система якості повинна базуватися на усіх перелічених нижче видах діяльності:

- планування якості: створення структур, планування інтегрованих та узгоджених процесів;
- забезпечення якості: виконання завдань і обов’язків відповідно до вимог системи якості;
- контроль і забезпечення якості: моніторинг і оцінка того, наскільки ефективно структури і процеси створені та наскільки ефективно процеси здійснюються, а також
- вдосконалення якості: коригування і вдосконалення структур і процесів, у разі необхідності стаття 8(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

I.B.4. Загальні цілі якості у фармаконагляді

Загальними цілями якості у системі фармаконагляду є:

- дотримання вимог законодавства до завдань і обов’язків з фармаконагляду;
- запобігання шкоди від побічних реакцій у людей, що виникають внаслідок застосування лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, відповідно чи невідповідно до інструкції для медичного застосування або у зв’язку з професійною діяльністю;
- сприяння безпечному та ефективному застосуванню лікарських засобів, зокрема, шляхом своєчасного інформування про безпеку лікарських засобів пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров’я і громадськості; та
- сприяння захисту здоров’я пацієнтів і суспільства.

I.B.5. Принципи належних практик з фармаконагляду

З метою досягнення загальних цілей якості, описаних у підрозділі I.B.4., при створенні усіх структур і процесів, а також при виконанні усіх завдань та обов'язків слід керуватися такими принципами:

- задоволення потреб пацієнтів, спеціалістів системи охорони здоров'я та громадськості стосовно безпеки лікарських засобів;
- забезпечення ефективного керівництва з впровадження системи якості та мотивацій персоналу до досягнення цілей якості;
- залучення усіх співробітників організації до участі у підтримці системи фармаконагляду відповідно до покладених на них завдань та функціональних обов'язків;
- залучення усіх співробітників організації до постійного підвищення якості системи фармаконагляду згідно з циклом якості, описаним в підрозділі I.B.3;
- організація ресурсів і завдання у вигляді таких структур і процесів, які б сприяли активному, ризик-пропорційному, безперервному та всебічному здійсненню фармаконагляду;
- ухвалення рішень повинно відбуватись за умови, коли зібрані всі наявні докази щодо співвідношення користь/ризик лікарських засобів та враховані всі відповідні чинники, що можуть вплинути на співвідношення користь/ризик і на застосування лікарського засобу;
- сприяння активній співпраці між власниками реєстраційних посвідчень, уповноваженими органами, громадськими організаціями системи охорони здоров'я, пацієнтами, спеціалістами системи охорони здоров'я, науковими товариствами та іншими зацікавленими сторонами відповідно до вимог законодавства.

I.B.6. Відповідальність за систему якості в рамках організації

Для здійснення фармаконагляду необхідно мати достатню кількість компетентного, відповідно кваліфікованого і підготованого персоналу (стаття 10(1), стаття 14(1) ІП 520/2012 [6]). В обов'язки персоналу повинно входити дотримання принципів, описаних в пункті I.B.5.

З метою систематичного підходу до якості у системі фармаконагляду відповідно до циклу якості (див. підрозділ I.B.3.), керівники організації відповідають за:

- забезпечення ведення організацією документації з якості, як описано в підрозділі I.B.11.;
- забезпечення можливості контролю документації, що характеризує систему якості, на етапах її створення, схвалення, впровадження та перегляду;
- забезпечення наявності відповідних ресурсів та навчання персоналу (див. підрозділ I.B.7.);

- забезпечення відповідних та в достатніх обсягах приміщень, умов та обладнання (див. підрозділ I.B.8.);
- забезпечення дотримання законодавства (див. підрозділ I.B.9.1.);
- забезпечення відповідного контролю за веденням документації (див. підрозділ I.B.10.);
- перевірку системи фармаконагляду, включаючи її систему якості, через регулярні проміжки часу способом, що враховує ризики, для підтвердження її ефективності (див. підрозділ I.B.12) та вжиття коригуючих і превентивних заходів, у разі необхідності;
- забезпечення механізмів своєчасної та ефективної передачі інформації, включаючи процедури інформування вищих посадових осіб в рамках організації щодо проблем з безпекою застосування лікарських засобів;
- виявлення і дослідження проблем, що виникають у організації щодо підозрюваного недотримання вимог до систем якості та фармаконагляду та вжиття, в разі необхідності, коригуючих, превентивних та ескалаційних заходів;
- забезпечення проведення аудитів (див. підрозділ I.B.12.).

Керівництво організацією слід здійснювати шляхом:

- мотивації усіх співробітників, спираючись на спільні цінності, довіру і свободу говорити й діяти з відповідальністю та з визнанням внеску співробітників у діяльність організації; і
- визначення функцій, обов'язків та повноважень співробітників відповідно до їх компетенції, комунікація та імплементація їх у всій організації.

Персонал уповноваженого органу, який бере участь у процедурах та процесах системи якості, створеної для виконання завдань фармаконагляду, повинен відповідати за належне функціонування цієї системи якості та забезпечувати системний підхід до якості, а також до запровадження та підтримки системи якості (стаття 8(5) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

I.B.7. Навчання персоналу з фармаконагляду

Досягнення організацією необхідної якості процесів здійснення фармаконагляду та їх результатів безпосередньо зумовлюється наявністю компетентного, кваліфікованого і навченого персоналу, у кількості, що забезпечую належну якість здійснення фармаконагляду (див. підрозділ I.B.6.).

Весь персонал, залучений до діяльності з фармаконагляду, повинен проходити первинне та подальше регулярне навчання (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6]). Для власників реєстраційних посвідчень таке навчання у розрізі здійсненні фармаконагляду повинно бути спрямоване на процес діяльності відповідно до функціональних обов'язків персоналу (стаття 10(3) ІП 520/2012 [6]).

Організація повинна зберігати навчальні плани і документовані записи про підтримку та підвищення кваліфікації персоналу. Навчальні плани повинні моніторуватися та базуватися на оцінці потреб у навчанні.

Навчання повинно забезпечувати безперервне підвищення кваліфікації, запровадження наукових досягнень та професійний розвиток, гарантувати відповідний професійний рівень підготовки співробітників, розуміння ними відповідних вимог фармаконагляду, а також набуття досвіду для виконання доручених завдань і обов'язків. Усі співробітники організації повинні знати, а також мати вільний доступ до інформації про те, як діяти у разі, коли їм стало відомо про проблему з безпеки лікарських засобів.

У організації повинен існувати процес для перевірки того, що навчання призводить до належного рівня розуміння та знання процесів діяльності з фармаконагляду згідно із та функціональними обов'язками персоналу. Така перевірка також необхідна для визначення організацією потреб у навчанні, відповідно до планів підвищення кваліфікації, розроблених для організацій та для окремих його співробітників.

Організації слід також навчати власних співробітників, функціональні обов'язки яких безпосередньо не пов'язані із здійсненням фармаконагляду, але діяльність яких може впливати на систему фармаконагляду або здійснення фармаконагляду. Така діяльність включає в себе, але не обмежуються діяльністю, що стосуються клінічних випробувань, технічних скарг на препарати, медичної інформації, термінології, продаж і маркетингу, регуляторних питань, законодавчих питань та аудитів.

Персонал організації повинен мати відповідні інструкції про порядок дій при здійсненні критичних процесів у фармаконагляді, включаючи безперервність діяльності (див. підрозділ I.B.11.3.) (стаття 10(4), стаття 14(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

I.B.8. Приміщення та обладнання для здійснення фармаконагляду

Для досягнення належної якості процесів з фармаконагляду та їх результатів необхідні наявні відповідні приміщення та обладнання. Приміщення та обладнання включають у себе: офісні площі, системи інформаційних технологій (ІТ), системи зберігання даних, включаючи електронні. Їх слід розташувати, спланувати, сконструювати, адаптувати та підтримувати відповідно до їх призначення та згідно з цілями системи якості (див. розділ I.B.4.); вони повинні бути доступними для безперервної діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.). Приміщення та обладнання повинні бути наявними та доступними для безперервного використання при здійсненні фармаконагляду, що зокрема забезпечується наявними ризик-орієнтованими планами підтримки безперервної діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.). Їх слід належним чином перевіряти на придатність та/або оцінювати для підтвердження відповідності визначеній меті. Необхідно мати в наявності

процеси для відслідковування діючих версій термінологій (див. модуль VI) та оновлення ІТ систем.

I.B.9. Спеціальні процедури та процеси системи якості

I.B.9.1. Забезпечення дотримання законодавства власниками реєстраційних посвідчень

Для забезпечення дотримання вимог законодавства власники реєстраційних посвідчень повинні виконувати спеціальні процедури і процеси в рамках системи якості з метою:

- безперервного моніторингу даних з фармаконагляду, вивчення можливих варіантів запобігання та мінімізації ризиків та вжиття відповідних заходів (стаття 11(1)(a) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модулі IX і XII);
- наукової оцінки усієї інформації щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, для пацієнтів чи суспільного здоров'я, зокрема щодо побічних реакцій, що виникають внаслідок застосування лікарських засобів відповідно або невідповідно до інструкції для медичного застосування, або пов'язаних з професійною діяльністю (стаття 11(1)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модулі VI, VII, VIII, IX);
- надання точних і підтверджених даних про серйозні та несерйозні побічні реакції уповноваженим органам в терміни, що визначені законодавством (стаття 11(1)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модулі VI і IX);
- надання якісної, цілісної та повної інформації щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, включаючи процес запобігання надання дублюючої інформації та процес підтвердження сигналів (стаття 11(1)(d) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модулі V, VI, VII, VIII і IX);
- ефективного обміну інформацією між власником реєстраційного посвідчення і уповноваженим органом, включаючи обмін інформацією щодо нових або змінених ризиків (див. модуль XII і XV), майстер-файлу системи фармаконагляду (далі – МСФС) (див. модуль II), систем управління ризиками (див. модуль V) і XVI), заходів з мінімізації ризиків (див. модуль V і XVI), періодично оновлюваних звітів з безпеки (див. модуль VII), коригуючих і запобіжних заходів (див. модулі II, III і IV) та післяреєстраційних досліджень з безпеки (див. модуль VIII) (стаття 11(1)(e) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- оновлення інформації про препарат власником реєстраційного посвідчення з урахуванням наукових даних (стаття 11(1)(f) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модуль XII);

- належного □□інформування з безпеки лікарських засобів спеціалістів системи охорони здоров'я і пацієнтів (див. модулі XII і XV) (стаття 11(1)(g) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

I.B.9.2. Забезпечення дотримання законодавства уповноваженим органом

Для забезпечення дотримання вимог законодавства уповноважений орган повинен мати спеціальні процедури і процеси в рамках системи якості з метою:

- забезпечення оцінки якості отриманих даних з фармаконагляду, включно з їх повнотою (стаття 15(1) (a) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- забезпечення оцінки даних з фармаконагляду і їх обробки у відповідності до термінів, що визначені законодавством (стаття 11(1)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- забезпечення незалежності при здійсненні фармаконагляду (стаття 11(1)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- забезпечення ефективного обміну інформацією з пацієнтами, спеціалістами охорони здоров'я, власниками реєстраційних посвідчень та громадськістю (стаття 11(1)(d) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- проведення інспекцій, включаючи передреєстраційні інспекції (стаття 11(1)(f) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Під незалежністю при здійсненні фармаконагляду слід розуміти те, що всі рішення, що пов'язані з питаннями безпеки застосування лікарських засобів, повинні прийматися з єдиною метою – захисту здоров'я пацієнтів та суспільства.

I.B.10. Управління документацією

Організація повинна реєструвати всю інформацію з фармаконагляду і гарантувати, що вона обробляється і зберігається у такий спосіб, який забезпечує її точне надання, інтерпретацію та перевірку (стаття 12(1), стаття 16(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Система управління документацією повинна охоплювати усі документи, що використовуються організацією при здійсненні фармаконагляду, забезпечувати їх пошук, а також відстеження заходів, вжитих для розслідування питань безпеки, часові рамки таких розслідувань, та рішень з питань безпеки, включаючи їх дати і процес прийняття рішень (стаття 12(1), стаття 16(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Система управління документацією повинна забезпечувати:

- управління якістю даних з фармаконагляду, включаючи їх повноту, точність та цілісність;

- встановлений своєчасний доступ до всіх записів;
- ефективний внутрішній і зовнішній обмін інформацією; та
- зберігання документації, що стосується системи фармаконагляду, і здійснення фармаконагляду за окремими лікарськими засобами, відповідно до встановлених організацією періодів зберігання документації.

Власники реєстраційних посвідчень повинні запровадити механізми, що забезпечують відслідковування повідомлень про побічні реакції і додаткової (follow-up) інформації (стаття 12(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

У цьому контексті необхідно гарантувати дотримання основоположного права щодо захисту персональних даних при здійсненні усіх видів діяльності з фармаконагляду відповідно до положень законодавства. Захист суспільного здоров'я представляє значний суспільний інтерес, і тому обробка персональних даних буде виправданою якщо персональні дані обробляються тільки у разі необхідності і тільки коли усі залучені сторони оцінюють цю необхідність на кожному етапі процесу фармаконагляду (декларативна частина 17 ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. У рамках системи управління документацією на кожному етапі слід вживати відповідних заходів щодо зберігання та обробки даних з фармаконагляду для гарантії безпеки та конфіденційності даних. Такі заходи повинні включати в себе суворе обмеження доступу до документів та баз даних тільки колом офіційно уповноважених осіб, які дотримуються вимог конфіденційності медичних та адміністративних даних.

Слід створити відповідні структури і процеси, що гарантують захист даних та документації з фармаконагляду від знищення протягом необхідного періоду зберігання документації.

Систему управління документацією слід описувати в процесах управління документацією.

I.B.11. Документація системи якості

Усі елементи, вимоги та положення, прийняті для системи якості, повинні систематично і регулярно документуватися у формі письмових процесів і процедур, таких як плани з якості, настанови з якості та записи з якості (стаття 8(4) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

План з якості – документ, у якому викладені цілі якості та процеси, що будуть запроваджені для їх досягнення. Процедура пояснює яким чином процес виконується і може мати формат стандартної операційної процедури чи іншої робочої інструкції або настанови з якості. Настанова з якості описує сферу застосування системи якості, процеси системи якості та взаємодію між ними. Запис з якості – це документ, що містить інформацію про досягнуті результати чи надає докази, що підтверджують проведену діяльність.

Для систематичного підходу організації слід заздалегідь визначити:

- цілі якості, специфічні для організації, у відповідності до загальних цілей якості, передбачених у підрозділі I.B.4., а також цілі якості, специфічні для структур і процесів, у відповідності з кожним модулем НПФ; та
- методи моніторингу ефективності системи фармаконагляду (див. підрозділ I.B.12.).

Система якості повинна мати документальне відображення у:

- документах з організаційної структури та розподілу функціональних обов'язків для персоналу (див. підрозділи I.B.11.1. та I.B.11.2.);
- навчальних планах та звітах (див. підрозділ I.B.7.) (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- інструкціях із забезпечення дотримання законодавства (див. підрозділ I.B.9.) (стаття 11(1), стаття 15(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- відповідних стандартних операційних процедур та/або інструкціях з процедур, які необхідно використовувати у невідкладних ситуаціях, та для забезпечення безперервності діяльності з фармаконагляду (див. підрозділ I.B.11.3.) (стаття 10(4), стаття 14(3) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- індикаторах діяльності, що використовуються для безперервного моніторингу належного здійснення фармаконагляду (стаття 9(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- звітах з аудитів якості та наступних (follow-up) аудитів, із зазначенням дат і результатів (стаття 13(2), стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Навчальні плани та документація повинні зберігатися і бути доступними для аудиту та інспекції (стаття 10(3), стаття 14(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Рекомендується, щоб документація системи якості також включала:

- методи моніторингу ефективності роботи системи якості;
- правила та принципи управління документацією;
- документи, створені в результаті здійснення фармаконагляду;
- документи і звіти, що стосуються приміщень і обладнання, включаючи перевірки функціонування, атестаційну та валідаційну діяльність, які демонструють, що вжиті всі заходи, які вимагаються згідно з відповідними нормами, протоколами і процедурами;
- документи, з інформацією про те, що недоліки і відхилення від встановленої системи якості контролюються, що були вжиті коригуючі і превентивні

заходи, що були вирішені питання щодо відхилень чи недоліків, і що ефективність вжитих заходів була підтверджена.

I.B.11.1. Додаткова документація системи якості у власників реєстраційних посвідчень

Крім документації, що стосується системи якості, зазначеної у підрозділі I.B.11, власники реєстраційних посвідчень повинні документувати:

- управління своїм персоналом у майстер-файлі системи фармаконагляду (далі – МФСФ) (див. модуль II) (стаття 2(5)(b) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- посадові інструкції, що визначають функціональні обов'язки керівного та підлеглого персоналу (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- організаційну схему, що визначає підпорядкованість керівного та підлеглого персоналу (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- інструкції для критичних процесів (див. I.B.11.3) у МФСФ;
- і свою систему управління записами у МФСФ (див. модуль II) (стаття 2(5)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Рекомендується, щоб документація з системи якості додатково включала організаційні структури і розподіл функціональних обов'язків та повноважень для всього персоналу, який безпосередньо бере участь у здійсненні фармаконагляду.

Щодо вимог документального оформлення системи якості в МФСФ або його додатках, див. модуль II.

I.B.11.2. Додаткова документація системи якості в уповноваженого органу

Крім документації системи якості, зазначеної у підрозділі I.B.11, повинні бути доступними в достатній мірі деталізовані організаційна структура та розподіл функціональних обов'язків (стаття 2(5)(c) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Рекомендується, щоб документація системи якості додатково містила організаційні структури та розподіл функціональних обов'язків і повноважень усього персоналу, безпосередньо залученого до виконання завдань фармаконагляду.

Слід призначити контактних осіб (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, зокрема, для сприяння взаємодії між уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які надають інформацію про ризики для здоров'я пацієнтів або суспільного здоров'я, пов'язані із застосуванням лікарських засобів.

I.B.11.3. Критичні процеси фармаконагляду та безперервність діяльності

Критичними процесами фармаконагляду вважаються:

- постійний моніторинг профілю безпеки та оцінки співвідношення користь/ризик, дозволених до медичного застосування лікарських засобів;
- створення, оцінка та імплементація систем управління ризиками та оцінка ефективності мінімізації ризиків;
- збір, обробка, управління, контроль якості, збір необхідної відсутньої інформації, кодування, класифікація, виявлення дублюючих повідомлень, оцінка та своєчасне подання повідомлень про випадки побічних реакцій (повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSRs) від будь-якого джерела;
- управління сигналами;
- планування, підготовка (включаючи оцінку даних та контроль якості), подання та оцінка регулярно оновлюваних звітів з безпеки;
- виконання зобов'язань та відповіді на запити від уповноважених органів, з наданням коректної достовірної інформації в повному обсязі;
- забезпечення взаємодії між системою фармаконагляду та системою контролю якості лікарських засобів;
- комунікація з питань безпеки лікарських засобів між власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженими органами, зокрема, повідомлення про зміни у співвідношенні користь/ризик лікарських засобів;
- інформування пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я щодо змін у співвідношенні користь/ризик лікарського засобу з метою його ефективного та безпечного застосування;
- оновлення інформації про лікарські засоби відповідно до сучасних наукових медичних даних, включаючи висновки з оцінки та рекомендації відповідного уповноваженого органу;
- внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарські засоби протягом терміну дії реєстраційних посвідчень з питань безпеки з урахуванням ступеню терміновості.

Необхідно створити ризик-орієнтовані плани підтримки безперервної діяльності, що повинні включати:

- запобіжні заходи на випадок подій, що можуть значною мірою вплинути на штатний розклад й інфраструктуру організації в цілому, та на структури і процеси фармаконагляду, зокрема; та
- дублюючі (резервні) системи для обміну терміновою інформацією в межах однієї організації, між організаціями, що виконують спільні завдання з фармаконагляду, а також між власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженими органами.

I.B.12. Моніторинг функціонування та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості

Процеси моніторингу функціонування та ефективності системи фармаконагляду та системи якості повинні включати:

- перевірку систем посадовими особами, відповідальними за їх управління;
- аудити;
- контроль за дотриманням встановлених законодавством вимог щодо функціонування та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості;
- інспекції;
- оцінку ефективності заходів, вжитих з метою мінімізації ризиків лікарських засобів та сприяння їх безпечному та ефективному застосуванню пацієнтами.

Організація може використовувати індикатори ефективності для постійного моніторингу діяльності з фармаконагляду (стаття 9(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N в частині вимог до якості. Вимоги до якості кожного з процесів фармаконагляду наведені у кожному відповідному модулі НПФ.

Ефективність системи якості повинна контролюватися керівниками організації, які повинні регулярно переглядати документацію системи якості (див. підрозділ I.B.11). Періодичність та обсяг таких переглядів визначаються на підставі оцінки ризиків, для чого необхідно мати попередньо сплановані програми перегляду системи якості. Перегляди системи якості повинні включати перегляд стандартних операційних процедур та/або робочих інструкцій, відхилень від встановленої системи якості, звітів про аудити та інспекції, за використання індикаторів, про які йшлося вище.

З метою забезпечення дотримання вимог до системи якості, управління кадровими ресурсами, відповідності вимогам законодавства, управління документацією та зберігання даних, а також з метою забезпечення ефективності системи якості, необхідно регулярно проводити ризик-орієнтовані аудити системи якості (стаття 13(1), стаття 17(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Аудити системи якості повинні включати аудит системи фармаконагляду, яка є суб'єктом системи якості. Методи та процеси аудиту викладені в модулі IV. Стосовно системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, то за підсумками кожного аудиту якості необхідно складати звіт та надсилати його керівникам, відповідальним за здійснення аудиту (стаття 13(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Звіт повинен включати результати аудитів організацій чи осіб, яким власник реєстраційного посвідчення делегував повноваження, оскільки вони є частиною системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення. Звіт про результати аудиту уповноваженого органу повинен бути надісланий

керівнику уповноваженого органу, відповідальному за здійснення аудиту (стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Наслідком моніторингу діяльності та ефективності системи фармаконагляду та її системи якості (включаючи здійснення аудитів) повинна бути імплементація, у разі необхідності, коригуючих та запобіжних заходів. Зокрема, результатом здійснення аудитів повинні бути, в разі необхідності, коригуючі дії, включаючи наступний (follow-up) аудит за усуненням недоліків (стаття 13(1), стаття 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Крім того, уповноважений орган повинен мати механізми для моніторингу дотримання власниками реєстраційних посвідчень вимог при виконанні завдань та зобов'язань з фармаконагляду. Він повинен здійснювати подальший моніторинг дотримання вимог законодавства шляхом проведення інспекцій власників реєстраційних посвідчень (стаття 111(1) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N (див. модуль III). Настанова з моніторингу дотримання вимог законодавства для кожного з процесів фармаконагляду міститься у кожному відповідному модулі НПФ.

Вимоги та методи оцінки ефективності заходів, вжитих до лікарських засобів з метою мінімізації їх ризиків та сприяння їх безпечному та ефективному використанню пацієнтами, викладені в модулі XVI.

I.B.13. Планування готовності до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях у галузі охорони здоров'я

Будь-яка система фармаконагляду повинна мати можливість бути адаптованою до надзвичайних ситуацій в галузі охорони здоров'я та, за необхідності, повинні бути розроблені плани готовності до дій.

Планування готовності до таких дій в Україні^N викладене у підрозділі I.C.4.

I.C. Діяльність з фармаконагляду в Україні^N

I.C.1. Загальні обов'язки з фармаконагляду заявника та власника реєстраційного посвідчення в Україні^N

Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду, визначених законодавством (Директива 2001/83/ЄС [1], Постанова (ЄС) № 726/2004 [5], Імплементаційна постанова Комісії (ЄС) № 520/2012 [6] щодо продуктивності діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5], Директивою 2001/83/ЄС [1], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] та положення Порядку [2])^N, з метою гарантування відповідальності та зобов'язань щодо його зареєстрованих лікарських засобів та вжиття відповідних заходів в разі необхідності.

З цією метою власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити функціонування системи фармаконагляду (стаття 104(1) Директиви 2001/83/ЄС [1], та положення Порядку [2])^N і запровадити й використовувати відповідну та ефективну систему якості для здійснення діяльності з фармаконагляду (стаття 8(1) ІП 520/2012 [5] та положення Порядку [2])^N.

За певних обставин власник реєстраційного посвідчення може створити більше ніж одну систему фармаконагляду, наприклад, специфічні системи для різних видів лікарських засобів (наприклад, вакцини, безрецептурні лікарські засоби, тощо).

Заявник на державну реєстрацію лікарського засобу повинен розробити опис системи фармаконагляду у форматі МФСФ, який буде підтримуватись власником реєстраційного посвідчення для всіх лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні (див. модуль II). Заявник або власник реєстраційного посвідчення також несе відповідальність за розробку та підтримку систем управління ризиками, специфічних для конкретних лікарських засобів (див. модуль V).

Рекомендації щодо структур і процесів, які власник реєстраційного посвідчення повинен використовувати при виконанні завдань та зобов'язань з фармаконагляду, представлені у відповідних модулях НПФ.

I.C.1.1. Зобов'язання власника реєстраційного посвідчення стосовно уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд/контактної особи з фармаконагляду в Україні^N

Власник реєстраційного посвідчення повинен мати у штаті^N у постійному і безперервному розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд (далі – УОВФ)/контактну особу з фармаконагляду (далі – КОФ) в Україні^N відповідної кваліфікації (стаття 104(3)(а) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N.

Власник реєстраційного посвідчення повинен подати до уповноваженого органу інформацію (прізвище ім'я по-батькові, інформація про освіту, місцезнаходження, контактні дані)^N про УОВФ/КОФ (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС) [1] та положення Порядку [2]^N. У разі змін до цієї інформації необхідно подати заяву на зміни до реєстраційних матеріалів на лікарські засоби протягом дії їх реєстраційного посвідчення^N відповідно до Постанови (ЄС) № 1234/2008 [8] щодо розгляду змін до умов торгової ліцензії (Regulation (EC) No 1234/2008 on variations to the terms of marketing authorisation) та згідно з Повідомленням Комісії – Настанова щодо різних видів змін до умов торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (Communication from the Commission – Guideline on the Details of the Various Categories of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal

Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products)² [9] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7] та положення Порядку [2]^N.

Обов'язки УОВФ/КОФ повинні бути зазначені в посадовій інструкції (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Підпорядкованість УОВФ/КОФ повинна бути визначена в організаційній структурі організації разом з іншим керівним та контролюючим персоналом (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Інформація про УОВФ/КОФ повинна бути внесена до МФСФ (стаття 2(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модуль ІІ).

Кожна система фармаконагляду може мати лише одну УОВФ. УОВФ може працювати більше ніж на одного власника реєстраційного посвідчення для спільних або окремих систем фармаконагляду, або може виконувати роль УОВФ для більш ніж для однієї системи фармаконагляду одного власника реєстраційного посвідчення за умови, що УОВФ зможе виконувати усі зобов'язання, щоб забезпечити функціонування належної системи фармаконагляду.

Уповноважений орган має легітимну можливість вимагати призначення контактної особи з фармаконагляду на національному рівні, підпорядковану УОВФ. Підпорядкованість в даному контексті стосується завдань та зобов'язань з фармаконагляду, а не обов'язково безпосереднього підпорядкування контактної особи з фармаконагляду УОВФ як керівнику. КОФ на національному рівні може діяти як УОВФ.

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що УОВФ має достатні повноваження для впливу на показники системи якості та на діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення (стаття 10(2) ІП 520/2012 [6]). Тому власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити УОВФ доступ до МСФС, повноваження щодо нього та отримання повідомлень про будь-які зміни в МСФС згідно з модулем ІІ (див. підрозділ І.С.1.3). Повноваження УОВФ щодо системи фармаконагляду та МСФС повинні давати УОВФ можливість внесення змін до системи фармаконагляду, надання пропозицій до планів управління ризиками (див. модуль V), а також участі у підготовці регулюючих заходів з питань безпеки у зв'язку із надзвичайними ситуаціями, що змінюють профіль безпеки лікарського засобу (див. модуль XII).

Загалом, власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати наявність структур та процесів, які б надавали УОВФ можливість виконувати покладені на неї функціональні обов'язки (див. підрозділ І.С.1.3). З цією метою власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити механізми, за допомогою яких УОВФ матиме змогу отримувати всю релевантну (значущу) інформацію

² Див. Volume 2C of the Rules Governing Medicinal Products in the EU;
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

та мати доступ до всієї інформації, яку вважатиме релевантною (значущою), зокрема щодо:

- проблем безпеки та будь-якої інформації, що стосується оцінки співвідношення користь/ризик лікарських засобів, охоплених системою фармаконагляду;
- поточних або завершених клінічних випробувань та інших досліджень, про які стає відомо власнику реєстраційного посвідчення та які можуть мати відношення до безпеки лікарських засобів;
- інформації з інших джерел (не власна інформація власника реєстраційного посвідчення), наприклад, від тих, з ким власник реєстраційного посвідчення має договірні відношення; та
- процедур, що стосуються фармаконагляду, які власник реєстраційного посвідчення має у своєму розпорядженні на кожному рівні з метою забезпечення узгодженості діяльності організації та відповідності вимогам законодавства.

Керівний персонал організації повинен повідомляти УОВФ про результати регулярних переглядів системи якості, про які йшлося в розділах I.B.5., I.B.6. та I.B.12., та вжиті заходи.

УОВФ повинна періодично отримувати інформацію щодо дотримання вимог законодавства. Ця інформація також може використовуватись для надання УОВФ доказів дотримання власником реєстраційного посвідчення зобов'язань в частині виконання планів управління ризиками та систем післяреєстраційної безпеки лікарських засобів.

Керівний персонал організації повинен інформувати УОВФ про заплановані аудити з фармаконагляду. УОВФ повинна мати змогу ініціювати аудит у випадку його доцільності. Керівникам слід надавати УОВФ копію плану коригуючих та запобіжних заходів після кожного аудиту, що стосується системи фармаконагляду, за яку УОВФ несе відповідальність з тим, щоб УОВФ могла вжити відповідні коригуючі заходи.

Власник реєстраційного посвідчення повинен запровадити процедуру, яка б давала змогу УОВФ отримувати інформацію з бази даних побічних реакцій (або інших систем збору повідомлень про побічні реакції), наприклад, для надання у будь-який час відповіді на термінові запити від уповноважених органів. Якщо ця процедура вимагає залучення додаткового персоналу, наприклад, спеціаліста з баз даних, тоді це потрібно врахувати при створенні власником реєстраційного посвідчення механізмів підтримки роботи УОВФ в неробочий час.

У випадках, коли власник реєстраційного посвідчення планує розширити номенклатуру своїх лікарських засобів, наприклад, шляхом придбання іншої компанії або окремих лікарських засобів іншого власника реєстраційного посвідчення, УОВФ повинна бути поінформована про це якомога раніше з метою оцінки потенційного впливу цього розширення на систему

фармаконагляду та її відповідної адаптації. УОВФ також може брати участь у визначенні, які дані з фармаконагляду слід вимагати у іншій компанії до або після її придбання. В даній ситуації УОВФ повинна бути ознайомлена з відповідними розділами угоди, що стосуються зобов'язань з фармаконагляду й обміну інформацією з безпеки, та мати повноваження вимагати внесення змін.

Якщо власник реєстраційного посвідчення має намір встановити партнерські стосунки з іншим власником реєстраційного посвідчення, організацією чи особою, яка безпосередньо або опосередковано впливає на систему фармаконагляду, необхідно заздалегідь поінформувати про це УОВФ і залучити її до підготовки відповідних договорів (див. підрозділ І.С.1.5.) з тим, щоб до них увійшли всі необхідні положення, які стосуються системи фармаконагляду.

І.С.1.2. Кваліфікації уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд/контактної особи з фармаконагляду в Україні^N

Власник реєстраційного посвідчення повинен гарантувати, що УОВФ/КОФ в Україні^N отримала відповідні практичні та теоретичні знання, необхідні для здійснення діяльності з фармаконагляду (стаття 10(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. УОВФ/КОФ в Україні^N повинна мати навички управління системою фармаконагляду та досвід і знання, або мати доступ до знань, у таких сферах, як медицина, фармація, а також епідеміологія та біостатистика. У випадках, коли УОВФ/КОФ в Україні^N не має вищої медичної освіти у відповідності до статті 24 Директиви 2005/36/ЄС [10] та положень Порядку [2]^N, власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити доступ УОВФ/КОФ в Україні^N до спеціаліста з вищою медичною освітою (тобто у відповідності до статті 24 Директиви 2005/36/ЄС [10] та положень Порядку [2])^N з метою отримання від нього допомоги, і це повинно бути належним чином документально оформлено (стаття 10(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен оцінити рівень кваліфікації УОВФ /КОФ в Україні^N до її призначення, наприклад, шляхом перегляду дипломів про вищу медичну або фармацевтичну освіту (провізор, клінічний провізор)^N, визначення рівня знань вимог з фармаконагляду в Україні^N та досвіду роботи у фармаконагляді.

Заявник або власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити УОВФ /КОФ в Україні^N навчання щодо своєї системи фармаконагляду. Таке навчання доцільно провести до того, як УОВФ /КОФ в Україні^N обійме посаду та відповідно його задокументувати. У разі потреби можна провести додаткове навчання УОВФ /КОФ в Україні^N щодо лікарських засобів, які охоплює система фармаконагляду.

І.С.1.3. Функціональні обов'язки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд /контактної особи з фармаконагляду в Україні^N

УОВФ /КОФ в Україні^N є фізичною³ особою.

УОВФ /КОФ в Україні^N, призначена власником реєстраційного посвідчення, повинна мати відповідний рівень кваліфікації (див. підрозділ І.С.1.2.) та постійно і безперервно знаходитись в розпорядженні власника реєстраційного посвідчення (див. розділ підрозділ І.С.1.1.) (стаття 104(3)(а) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N. УОВФ/КОФ в Україні^N повинна проживати та працювати в Україні^N (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N. На випадок відсутності УОВФ /КОФ в Україні^N необхідно передбачити наявність резервного спеціаліста (стаття 2(1)(d) ПІ 520/2012 [6] та положення Порядку [2]), який виконуватиме обов'язки УОВФ /КОФ в Україні на період її відсутності^N, і який повинен бути доступним через контакти УОВФ /КОФ в Україні^N. УОВФ /КОФ в Україні^N повинна гарантувати, що такий резервний спеціаліст володіє усією інформацією, необхідною для виконання його функціональних обов'язків.

УОВФ повинна відповідати за створення та підтримку системи фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення (останній параграф статті 104(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N, а тому вона повинна мати достатні повноваження для впливу на результативність системи якості й на діяльність з фармаконагляду (стаття 10(2) ПІ 520/2012 [6]) та сприяти, підтримувати і вдосконалювати дотримання вимог законодавства (стаття 2(1)(а) ПІ 520/2012 [6]). Таким чином, УОВФ /КОФ в Україні^N повинна мати доступ до МСФС (див. модуль ІІ) та мати офіційні повноваження для забезпечення та гарантування того, що інформація в МСФС є точним та сучасним відображенням системи фармаконагляду, за яку УОВФ несе відповідальність.

Що стосується лікарських засобів, які охоплює система фармаконагляду, УОВФ /КОФ в Україні^N може мати такі специфічні обов'язки:

- мати загальну характеристику профілів безпеки лікарських засобів та будь-яких виявлених сигналів з безпеки;
- володіти у повному обсязі^N інформацією щодо будь-яких умов чи обов'язків, що були передумовою видачі реєстраційних посвідчень та інших зобов'язань, що стосуються безпеки застосування лікарських засобів;
- володіти у повному обсязі^N інформацією щодо заходів з мінімізації ризиків;
- володіти у повному обсязі^N інформацією щодо змісту планів управління ризиками та мати достатні повноваження для впливу на них;
- брати участь у рецензуванні та затвердженні протоколів післяреєстраційних досліджень з безпеки лікарських засобів (далі – ПДБЛЗ), що проводяться в

³ Фізична особа – це реальна людина на відміну від юридичної, яка є організацією.

Україні^N, чи згідно з погодженим в Україні^N планом управління ризиками;

- володіти у повному обсязі^N інформацією щодо ПДБЛЗ, що проводяться на вимогу уповноваженого органу, включно з результатами таких досліджень;
- забезпечувати здійснення фармаконагляду та подання всіх, пов'язаних з цим документів, згідно із законодавством та належної практики фармаконагляду;
- забезпечувати необхідну якість, включаючи коректність та повноту, даних з фармаконагляду, що подаються до МОЗ України та до уповноваженого органу;
- забезпечувати повну та оперативну відповідь на будь-який запит МОЗ України^N та уповноваженого органу щодо надання додаткової інформації, необхідної для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу;
- надавати уповноваженому органу будь-яку іншу інформацію, що стосується оцінки співвідношення користь/ризик;
- надавати пропозиції при підготовці регуляторних заходів у відповідь на виникаючі проблеми з безпеки (наприклад, зміни до матеріалів реєстраційного дос'є, термінові обмеження з міркувань безпеки та повідомлення для пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я);
- працювати як єдина контактна особа з фармаконагляду для уповноваженого органу з цілодобовим доступом, а також як контактна особа для інспекцій з фармаконагляду.

Таке коло відповідальності за систему фармаконагляду означає, що УОВФ /КОФ в Україні^N здійснює нагляд за функціонуванням системи фармаконагляду у всіх її аспектах, включно з її системою якості (наприклад, стандартні операційні процедури, контрактні угоди, операції з базами даних, дотримання вимог якості, повноти даних та своєчасності надання термінових повідомлень про побічні реакції та регулярно оновлюваних звітів з безпеки, звіти з аудитів та навчання персоналу з питань фармаконагляду). Зокрема, що стосується бази даних побічних реакцій, УОВФ /КОФ в Україні^N повинна знати валідаційний статус бази даних, якщо валідація проводилась, включаючи будь-які помилки, що виникли під час валідації, та коригуючі заходи, вжиті для їх усунення. Слід також інформувати УОВФ /КОФ в Україні^N щодо суттєвих змін у базах даних (наприклад, змін, що можуть спричинити вплив на діяльність з фармаконагляду).

УОВФ /КОФ в Україні^N може делегувати певні завдання відповідно підготованому та кваліфікованому персоналу, з контролем їх виконання. Наприклад, діяти як спеціаліст з безпеки певних лікарських засобів за умови, що УОВФ /КОФ в Україні^N здійснює контроль за системою в цілому та нагляд за профілем безпеки всіх лікарських засобів власника реєстраційного

посвідчення. Делегування таких повноважень повинно бути оформлене документально.

I.C.1.4. Специфічні процеси системи якості власника реєстраційного посвідчення в Україні^N

На виконання вимог, зазначених у підрозділі I.B.9.1., власник реєстраційного посвідчення повинен запровадити додаткові специфічні процеси системи якості для гарантування:

- подання інформації про побічні реакції до уповноваженого органу^N в межах встановлених строків (стаття 11(с) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N;
- моніторингу використання термінології, зазначеної у статті 25(1) ІП 520/2012 [6], систематичного або шляхом довільної регулярної оцінки (стаття 25(3) ІП 520/2012 [6]);
- зберігання мінімальної кількості елементів МФСФ (модуль II) (див. стаття 2 ІП 520/2012 [6] і модуль II) до того часу, поки існує система, описана в МФСФ, та щонайменше протягом наступних 5 років після того, як власник реєстраційного посвідчення офіційно завершив її використання (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]);
- зберігання даних з фармаконагляду та документів, що стосуються лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, протягом дії реєстраційних посвідчень та принаймні 10 років після закінчення їх дії (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]);
- того, що власник реєстраційного посвідчення оновлює інформацію про лікарські засоби на сучасному рівні з врахуванням останніх наукових даних, включно з оцінкою та рекомендаціями, оприлюдненими через веб-сайт уповноваженого органу^N та на підставі постійного моніторингу інформації, опублікованої на даному веб-сайті (стаття 11(1)(g) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

Зазначені вище періоди зберігання даних та документів застосовуються у випадках, якщо вимоги законодавства не передбачають більш тривалий термін їх зберігання (стаття 12(2) ІП 520/2012 [6]).

Протягом терміну зберігання повинна гарантуватися можливість пошуку^N (віднаходження) документів. Документи можуть зберігатися в електронному форматі за умови, що електронна система відповідним чином перевірена та існують належні процедури гарантування безпеки системи, доступу до інформації та її резервного копіювання. Якщо документи переводяться з паперового у електронний формат, процес переводу має забезпечувати, щоб вся інформація з оригінального формату трансформувалась в електронний в

прийнятному вигляді та щоб носії інформації, що використовуються для її зберігання, з плином часу залишались зчитуваними.

У випадках, коли бізнес власника реєстраційного посвідчення передається іншому суб'єкту господарювання, документи передаються у повному обсязі.

I.C.1.5. Вимоги до системи якості для виконання завдань фармаконагляду, що здійснюються власником реєстраційного посвідчення на договірних умовах

Власник реєстраційного посвідчення може укладати договори на певні види діяльності у фармаконагляді з третіми сторонами (стаття 6(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, тобто, з іншими фізичними та/або юридичними особами (якщо вимоги до фізичних та/або юридичних осіб є однаково прийнятними), включаючи виконання обов'язків УОВФ/КОФ в Україні^N. При цьому, повна відповідальність за повноту і точність МФСФ залишається за власником реєстраційного посвідчення (див. модуль II) (стаття 6(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Остаточну відповідальність за виконання усіх завдань та зобов'язань з фармаконагляду, за якість та цілісність системи фармаконагляду завжди несе власник реєстраційного посвідчення (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

Якщо власник реєстраційного посвідчення уклав угоду з третьою стороною на виконання деяких видів діяльності з фармаконагляду, за ним залишається відповідальність за забезпечення ефективної системи якості при виконанні таких завдань (стаття 11(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Всі настанови з НПФ є також чинними для тієї фізичної та/або юридичної особи, з якою був укладений договір на виконання зазначених вище завдань.

При передачі частини своїх^N завдань з фармаконагляду^N іншій організації (іншій фізичній та/або юридичній особі)^N власник реєстраційного посвідчення повинен укласти субпідрядні договори (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, які повинні бути детальними, відповідати сучасній ситуації та чітко визначати договірні відносини між власником реєстраційного посвідчення й іншою організацією, описувати порядок делегування завдань та відповідальності кожної сторони. Опис договірної діяльності та/або послуг повинні бути включені до МФСФ (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, а перелік субпідрядних договорів повинен бути оформленим у вигляді додатку до МФСФ із зазначенням лікарських засобів та відповідних території(й) (стаття 6(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N (див. модуль II). Підрядна організація може бути об'єктом інспекції з боку уповноваженого органу.

Договори повинні забезпечувати дотримання юридичних вимог кожною з сторін. Власник реєстраційного посвідчення повинен включити в договір детальний опис делегованих завдань, відповідної взаємодії та обміну даними між сторонами, разом з, наприклад, узгодженою термінологією, інструментами,

делегованими правами та строками. Договори також повинні містити чітку інформацію щодо практичного управління фармаконаглядом та пов'язаних з ним процесів, включаючи процеси підтримки баз даних з фармаконагляду. Крім того, в договорах повинні бути зазначені процеси, що діють на постійній основі, для перевірки дотримання погоджених положень. Для цього рекомендується використовувати регулярні ризик-орієнтовані аудити або інші методи контролю та оцінки фізичних та/або юридичних осіб власником реєстраційного посвідчення.

Зобов'язання власника реєстраційного посвідчення стосовно УОВФ у даному контексті представлено у підрозділі I.C.1.1

I.C.2. Загальні зобов'язання з фармаконагляду в рамках регуляторної політики України

МОЗ України як центральний орган виконавчої влади уповноважує спеціалізовану експертну установу (далі – уповноважений орган), що несе відповідальність за виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду, з метою гарантування вжиття у разі необхідності відповідних заходів^N.

З цією метою уповноважений орган повинен мати систему фармаконагляду (стаття 101(1) Директиви 2001/83/ЄС [1]), а також запровадити та використовувати адекватну та ефективну систему якості для виконання його діяльності з фармаконагляду (стаття 8(1) ІП 520/2012 [6]).

МОЗ України^N та уповноважений орган повинні співпрацювати щодо постійного вдосконалення системи фармаконагляду, здатної досягти високих стандартів захисту здоров'я населення при застосуванні лікарських засобів, включаючи взаємодію для оптимального використання доступних ресурсів (стаття 28e Постанови (ЄС) № 726/2004 [5]).

Вимога, представлена у підрозділі I.B.11.2., згідно з якою уповноважений орган повинен забезпечити доступ до чіткого опису організаційних структур, розподілу завдань та обов'язків, а також контактних даних (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6]), повинна стосуватися взаємодії між МОЗ України^N, уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які надають інформацію про ризики при застосуванні лікарських засобів.

Рекомендації щодо структур та процесів, які дають можливість МОЗ України^N та уповноваженому органу виконувати завдання та зобов'язання з фармаконагляду, наведена у відповідних модулях НФП.

I.C.2.1. Роль Міністерства охорони здоров'я України

МОЗ України – установа, яка здійснює реєстрацію лікарських засобів, видає реєстраційні посвідчення на

лікарські засоби, приймає рішення про повну або тимчасову заборону лікарського засобу (див. розділ І.С.2.3)^N.

І.С.2.2. Роль та загальні функції уповноваженого органу

Уповноважений орган здійснює нагляд за безпекою лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні, та надає рекомендації щодо заходів, спрямованих на забезпечення їх безпечного та ефективного застосування, шляхом координації процесів оцінки, розробки та впровадження вимог законодавства з фармаконагляду і їх моніторингу.

Уповноважений орган забезпечує координацію діяльності, технічну, наукову та адміністративну підтримку структурного підрозділу з фармаконагляду.

Уповноважений орган здійснює фармаконагляд, залучаючи до цього процесу спеціалістів системи охорони здоров'я усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності, власників реєстраційних посвідчень, пацієнтів та організації, що захищають права пацієнтів.

Уповноважений орган уповноважує своїх регіональних представників організовувати та контролювати здійснення фармаконагляду на регіональному рівні за підтримки керівників усіх ланок охорони здоров'я та лікарів закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування і форм власності, заявників, керівників та працівників органу виконавчої влади у сфері якості лікарських засобів.

Уповноважений орган відіграє провідну роль в інформаційному обміні з власниками реєстраційних посвідчень. Зобов'язання для кожного процесу фармаконагляду наведені у відповідних модулях НПФ.

Уповноважений орган з метою виконання завдань та досягнення цілей співпрацює з іншими державними органами та структурами у разі необхідності^N.

Специфічні завдання уповноваженого органу з фармаконагляду охоплюють:

- ведення бази даних побічних реакцій/відсутності ефективності лікарських засобів^N (стаття 57(d) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N;
- моніторинг відібраної медичної літератури на предмет повідомлень про побічні реакції на лікарські засоби, що містять певні діючі речовини (стаття 27 Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N (див. модуль VI);

- оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки (див. модуль VII) та нагляд за післяреєстраційними дослідженнями з безпеки лікарських засобів (див. модуль VIII) (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N;
- завдання, пов'язані з виявленням сигналів (стаття 28а(1)(с) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5], статті 18-24 ІП 520/2012 [6]) (див. модуль IX);
- подальше відстеження у часі проблем з безпеки та інших питань з фармаконагляду (див. модуль XII);
- сприяння оперативному розповсюдженню інформації з питань безпеки лікарських засобів серед спеціалістів системи охорони здоров'я (стаття 57(е) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N (див. модуль XV);
- розповсюдження інформації щодо проблем з безпеки серед широкого загалу, зокрема, шляхом розміщення інформації на веб-сайті уповноваженого органу (стаття 57(f) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N (див. модуль XV);
- оцінка оновлень систем управління ризиками (стаття 28а(1)(b) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N (див. модуль V);
- моніторинг результатів заходів з мінімізації ризиків (стаття 28а(1)(а) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N (див. модуль XVI);
- надання рекомендацій з будь-яких питань, що стосуються фармаконагляду за лікарськими засобами та систем управління ризиками, включаючи моніторинг ефективності таких систем (стаття 56(1)(аа) Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N;
- оцінка заяв та формування висновків, що є підставою для видачі реєстраційних посвідчень, внесення змін до матеріалів реєстраційного дося, призупинення або заборону дії реєстраційних посвідчень (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N;
- підготовка висновків стосовно проблем з безпеки, що виникають після видачі реєстраційних посвідчень (положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

I.C.2.3. Специфічні процеси системи якості уповноваженого органу

Для виконання вимог, викладених в I.B.9.2., в Україні^N уповноважений орган повинен запровадити додаткові специфічні процеси системи якості з метою:

- моніторингу та валідації використання термінології, зазначеної у статті 25(1) ІП 520/2012 [6], систематично або шляхом регулярної довільної оцінки (стаття 25(3) ІП 520/2012 [6];
- оцінки та обробки даних з фармаконагляду відповідно до строків, передбачених законодавством (стаття 15(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N;
- забезпечення ефективної комунікації відповідно до положень статті 106а Директиви 2001/83/ЄС [1] (стаття 15(1)(d) ІП 520/2012 [6]), та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N (див. модуль XV);
- організації зберігання основних документів, що описують системи фармаконагляду, протягом часу існування цих систем та протягом щонайменше наступних 5 років після офіційного завершення дії систем фармаконагляду (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11])^N;
- забезпечення того, щоб дані з фармаконагляду та документи, що стосуються кожного окремо взятого лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування в Україні^N, зберігались протягом терміну дії реєстраційного посвідчення та щонайменше протягом 10 наступних років після завершення його дії (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11])^N.

У цьому контексті, документи, що стосуються лікарського засобу, включають документи для референтних лікарських засобів у випадках, коли це доцільно.

Необхідно дотримуватись зазначених вище термінів зберігання документів крім випадків, коли законодавство України вимагає, щоб вони були довшими (стаття 16(2) ІП 520/2012 [6] та положення наказу МЮУ [11])^N.

Протягом зазначеного вище терміну зберігання документів повинна гарантуватися можливість доступу до них.

Документи можуть зберігатися в електронному форматі за умови, що електронна система була відповідним чином перевірена^N /валідована, та існують належні заходи забезпечення її захисту, доступу до даних та їх резервного копіювання. Якщо документи з фармаконагляду переводяться з паперового в електронний формат, процедура переводу має гарантувати, що вся інформація оригіналу зберігається в читабельному вигляді та носії, призначені для зберігання інформації, з часом залишатимуться придатними для зчитування.

Законодавчі вимоги до ведення документації (див. розділ I.B.10.) передбачають доступ до записів в межах України^N.

Крім зазначеного вище, уповноважений орган повинен запровадити процедури для збору і реєстрації усіх підозрюваних побічних реакцій, що виникають на

території України^N (див. модуль VI) (стаття 15(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Уповноважений орган повинен запровадити процедури для моніторингу літератури у відповідності зі статтею 27 Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положення Порядку [2]^N (див. модуль VI) (стаття 15(3) ІП 520/2012).

Крім документального оформлення системи якості згідно з I.B.11 та I.B.11.2, уповноважений орган повинен чітко визначити та, до необхідної міри, зробити доступними організаційні структури та розподіл завдань і обов'язків (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, а також контактні дані (стаття 14(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, зокрема, для полегшення взаємодії між уповноваженим органом, власниками реєстраційних посвідчень та особами, які повідомляють про ризики при застосуванні лікарських засобів для здоров'я пацієнтів та здоров'я населення.

Аудит уповноваженого органу (див. підрозділ I.B.12) повинен здійснюватися за загальноприйнятною методологією (стаття 17(1) ІП 520/2012 [6]) (див. модуль IV).

I.C.2.4. Прозорість системи якості уповноваженого органу

За результатами діяльності з фармаконагляду та аудитів системи якості уповноважений орган повинен оприлюднювати звіт^N.

I.C.3. Захист інформації в Україні

Усі вимоги законодавства, включаючи ті, що стосуються управління записами та викладені в підрозділі I.B.10, повинні застосовуватися без шкоди для зобов'язань уповноваженого органу або для зобов'язань власників реєстраційних посвідчень щодо обробки персональних даних відповідно до положень Директиви 95/46/ЄС [12].

I.C.4. Планування готовності в Україні^N до фармаконагляду в надзвичайних ситуаціях в галузі охорони здоров'я

Системи фармаконагляду власників реєстраційних посвідчень та уповноваженого органу повинні бути здатними до адаптації до надзвичайних ситуацій в сфері громадського здоров'я. При необхідності повинні бути розроблені плани готовності (див. підрозділ I.B.13.).

Надзвичайна ситуація в сфері громадського здоров'я – це загроза громадському здоров'ю, офіційно визнана МОЗ України^N, ВООЗ або ЄС в рамках Рішення № 2119/98/ЄС Європейського парламенту і Ради Європи [13].

Вимоги до фармаконагляду у надзвичайних ситуаціях в сфері громадського здоров'я повинні розглядатися МОЗ України та уповноваженим органом окремо для кожного випадку та відповідним чином інформувати власників реєстраційних посвідчень та громадськість шляхом оприлюднення уповноваженим органом повідомлень на його веб-сайті.

Частина II

МОДУЛЬ II – МАЙСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ

II.A. Вступ

Законодавчі вимоги щодо ведення та надання на запит майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ) власниками реєстраційних посвідчень було введено Директивою 2010/84/ЄС [3], що внесла зміни до Директиви 2001/83/ЄС (преамбула (7) і (35), стаття 104(3)(b) [1] і Постановою (ЄС) № 1235/2010 [4], що внесла зміни у Постанову (ЄС) № 726/2004 (преамбула (22) і (15), стаття 16(4) [5] з метою гармонізації та посилення діяльності з фармаконагляду в ЄС та положеннями Порядку [2]^N.

Визначення майстер-файлу системи фармаконагляду надано у статті 1(28e) Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядком [2]^N, а мінімальні вимоги щодо його змісту та підтримки викладені в Імплементативній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (далі – ІП 520/2012) [6] щодо продуктивності діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] та Директивою 2001/83/ЄС [6]. Детальні вимоги, викладені в Імплементативній

постанові Комісії, додатково підтримуються настановою у даному модулі Належних практик з фармаконагляду.

МФСФ повинен бути розміщений у офісі за місцезнаходженням, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, або, де працює уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд (УОВФ), (або контактна особа з фармаконагляду в Україні, підпорядкована УОВФ (далі – КОФ в Україні) ^N (стаття 7(1) ПП 520/2012 [6])).

Подання узагальнених даних про систему фармаконагляду до уповноваженого органу є вимогою заяви на державну реєстрацію (положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]) ^N. Зазначені узагальнені дані про систему фармаконагляду повинні містити інформацію про місцезнаходження МФСФ (див. розділ II.B.2.1). Немає вимог щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів при зміні змісту МФСФ.

Цей модуль містить детальний опис щодо вимог до МФСФ, включаючи його ведення, зміст та надання до уповноваженого органу.

II.B. Структури та процеси

Наявність МФСФ є законодавчою вимогою України. ^N У даному модулі представлені вимоги до МФСФ, що застосовуються для будь-якого лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування в Україні. Вимоги до змісту та ведення МФСФ діють незалежно від організаційної структури власника реєстраційного посвідчення, включаючи будь-яку субпідрядну або делеговану діяльність, чи місцезнаходження, де вона здійснюється. Незалежно від того, де здійснюються інші види діяльності (окрім фармаконагляду) ^N, місце постійного проживання УОВФ (або КОФ в Україні) ^N, місцезнаходження, де вона виконує свої функціональні обов'язки, повинні знаходитись в межах України. ^N МФСФ повинен знаходитись або бути доступним ^N в межах України. ^N

Зміст МФСФ має відображати глобальну доступність інформації з безпеки лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні ^N, без обмеження інформації щодо системи фармаконагляду тільки місцевою чи регіональною діяльністю.

II.B.1. Цілі

МФСФ повинен описувати систему фармаконагляду та підтверджувати/документувати її відповідність вимогам законодавства. Окрім дотримання вимог щодо МФСФ, викладених у законодавстві та настанові, МФСФ повинен також сприяти належному плануванню та проведенню аудитів заявником або власником реєстраційного посвідчення, виконанню

контролюючих функцій УОВФ (або КОФ в Україні)^N і проведенню уповноваженим органом інспекцій чи іншого контролю за дотриманням вимог. МФСФ містить огляд системи фармаконагляду, який може вимагатися та оцінюватися уповноваженим органом під час процедури реєстрації або в післяреєстраційний період.

Шляхом створення та ведення МФСФ власник реєстраційного посвідчення та УОВФ матимуть змогу:

- гарантувати, що система фармаконагляду була впроваджена відповідно до вимог;
- підтвердити відповідність системи фармаконагляду вимогам законодавства;
- отримати інформацію про недоліки системи фармаконагляду або недотримання вимог законодавства;
- отримати інформацію про ризики або поточні порушення у реалізації окремих напрямків здійснення фармаконагляду.

Використання цієї інформації має сприяти належному управлінню та вдосконаленню системи фармаконагляду.

Вимоги до подачі власником реєстраційного посвідчення до уповноваженого органу узагальнених даних про систему фармаконагляду, надання МФСФ та історії внесених змін повинні забезпечувати планування і ефективне проведення уповноваженим органом інспекції на основі ризик-орієнтованого підходу.

Обов'язки щодо МФСФ з боку власників реєстраційних посвідчень та заявників і уповноваженого органу докладно описані в розділі С (див. II.C.1.).

II.B.2. Реєстрація та ведення

II.B.2.1. Узагальнені дані про систему фармаконагляду заявника

Згідно статті 8(3)(ia) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N у модулі 1.8.1 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу повинен бути представлений короткий опис системи фармаконагляду заявника, що містить наступну інформацію:

- підтвердження того, що заявник має у своєму розпорядженні УОВФ; КОФ в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ;^N

- контактні дані УОВФ та контактні дані КОФ в Україні;^N
- гарантійний лист заявника про забезпечення функціонування належної системи нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні, у тому числі в Україні;^N
- місцезнаходження МФСФ.

Згідно статті 16 Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та статті 23 Директиви 2001/83/ЄС [1] та положеннями Порядку [2] та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N, зміни до відомостей або документів, зазначених у узагальнених даних про систему фармаконагляду заявника, повинні надаватися у відповідності до Постанови (ЄС) 1234/2008 [8], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N та відповідної настанови.

Від заявників на реєстрацію традиційних рослинних лікарських засобів по спрощеній процедурі та власників таких реєстраційних посвідчень не вимагається надання узагальнених даних про їх системи фармаконагляду, однак вони зобов'язані мати діючу систему фармаконагляду та створити, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ.

Для інших рослинних лікарських засобів, що не підпадають під спрощену процедуру реєстрації, вимагається мати діючу систему фармаконагляду, створити і вести МФСФ та надавати узагальнені дані про систему фармаконагляду.

Для гомеопатичних лікарських засобів, зареєстрованих по спрощеній процедурі, не вимагається мати систему фармаконагляду, створити, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ, а також надавати узагальнені дані про систему фармаконагляду.

Для інших гомеопатичних лікарських засобів, що не підпадають під спрощену процедуру реєстрації, вимагається мати діючу систему фармаконагляду, створити, вести і надавати на вимогу доступ до МФСФ та надавати узагальнені дані про систему фармаконагляду.

II.B.2.2. Місцезнаходження майстер-файлу системи фармаконагляду

МФСФ, незалежно від формату (паперовий або електронний), повинен зберігатися у місці, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення або у місці, де працює УОВФ (стаття 7(1) ПП 520/2012 [6]). У випадку, коли УОВФ територіально знаходиться поза межами України, а на території України її представляє КОФ, то МФСФ повинен знаходитись у межах

доступу, і в ньому повинна бути відображена інформація щодо здійснення нагляду за безпекою лікарських засобів на території України.^N

Необхідна інформація про місцезнаходження МФСФ – це дані про місцезнаходження приміщення власника реєстраційного посвідчення або третьої сторони – підрядника. Якщо МФСФ зберігається в електронному форматі, у якості місцезнаходження повинне бути вказане місце, де ці дані безпосередньо доступні, і цього достатньо в розумінні фактичного електронного розміщення (стаття 7(3) ІП 520/2012 [6]).

При визначенні основного місця ведення діяльності з фармаконагляду, власнику реєстраційного посвідчення слід розглядати найбільш значиме для системи фармаконагляду місцезнаходження, оскільки відносна важливість окремих заходів може змінюватися в залежності від лікарських засобів та коливатися в короткостроковій перспективі. Власник реєстраційного посвідчення повинен відповідно обґрунтувати вибір місцезнаходження МФСФ. У ситуації, коли основна діяльність ведеться за межами України^N, або коли не можна визначити місце, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду, місцезнаходженням МФСФ повинне бути приміщення, де працює УОВФ (або КОФ)^N.

II.B.2.3. Реєстрація майстер-файлу системи фармаконагляду

Усі МФСФ повинні бути зареєстровані в базі даних уповноваженого органу. Інформація про місцезнаходження МФСФ для кожного лікарського засобу повинна оновлюватись відразу після її зміни, а тому у випадку зміни місцезнаходження МФСФ, власник реєстраційного посвідчення повинен відразу повідомити про це уповноважений орган.

При поданні заяви на реєстрацію лікарського засобу заявник повинен зазначити у зведених даних про систему фармаконагляду інформацію про місцезнаходження МФСФ.^N

Надання інформації про місцезнаходження МФСФ в інших ситуаціях, ніж подання заяви на реєстрацію лікарського засобу, повинне здійснюватися відповідно до вимог Постанови (ЄС) № 1234/2008 [8], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7], положень Порядку [2]^N і відповідної настанови.

II.B.2.4. Передача відповідальності за майстер-файл системи фармаконагляду

Система фармаконагляду з часом може змінюватися. Передача або делегування обов'язків та діяльності, пов'язаних з МФСФ, повинні бути відповідним чином задокументовані (див. підрозділи II.B.4.2. та II.B.4.8.) й організовані з тим, щоб

гарантувати, що власник реєстраційного посвідчення виконує свої зобов'язання. З моменту, коли у функціональних обов'язках УОВФ (або КОФ) ^N зазначено про відповідальність за систему фармаконагляду, її також потрібно інформувати про будь-які зміни до МФСФ з метою підтримки її повноваження вносити поліпшення в систему фармаконагляду. Зміни, про які необхідно регулярно і своєчасно інформувати УОВФ (КОФ) ^N включають:

- оновлення МФСФ або зміна його місцезнаходження, які доводяться до відома уповноваженого органу;
- внесення коригуючих та/або запобіжних заходів до МФСФ (наприклад, після проведення аудитів та інспекцій). УОВФ (КОФ) ^N повинна також мати доступ до інформації про відхилення від процесів, визначених у системі управління якістю у фармаконагляді;
- зміни змісту МФСФ, які відповідають критеріям належного нагляду за системою фармаконагляду (з точки зору ресурсів, функціонування та дотримання);
- зміни умов подання МФСФ до уповноважених органів;
- передача значної частини діяльності з фармаконагляду третій стороні (наприклад, складання регулярного звіту з безпеки третьою особою);
- включення лікарських засобів до системи фармаконагляду, за яку несе відповідальність УОВФ (або КОФ) ^N;
- зміни до лікарських засобів, охоплених системою фармаконагляду, що можуть вимагати змін або збільшення робочого навантаження з фармаконагляду, наприклад, нові показання до застосування, дослідження.

Будь-яка УОВФ (та КОФ) ^N повинна офіційно у письмовій формі отримувати від власника реєстраційного посвідчення інформацію про такі зміни:

- передача УОВФ відповідальності за систему фармаконагляду.

УОВФ (або КОФ) ^N повинна мати змогу перевірити і гарантувати, що інформація в МФСФ є точним і актуальним відображенням системи фармаконагляду, за яку вона відповідає (див. модуль I).

II.B.3. Репрезентація системи фармаконагляду

Згідно статті 1(28e) Директиви 2001/83/ЄС [1] та Порядку [2] ^N, МФСФ повинен описувати систему фармаконагляду для одного або декількох лікарських засобів власника реєстраційного посвідчення. Для різних категорій лікарських засобів власник реєстраційного посвідчення може, якщо доречно, застосовувати окремі системи фармаконагляду. Кожна така система повинна

бути описана в окремому МФСФ. Ці МФСФ повинні в сукупності охоплювати всі лікарські засоби власника реєстраційного посвідчення, які були зареєстровані відповідно до положень Директиви 2001/83/ЄС чи Постанови (ЄС) № 726/2004 [5] та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N:

- Вважається, що в деяких випадках власник реєстраційного посвідчення може запровадити більше однієї системи фармаконагляду, наприклад, специфічні системи для окремих препаратів певних груп лікарських засобів (наприклад, вакцин, тощо), або що системи фармаконагляду можуть охоплювати лікарські засоби не одного власника реєстраційного посвідчення. У будь-якому випадку, кожен систему повинен описувати окремий МФСФ.
- Згідно статей 8 і 104 Директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку [2]^N, повинна бути призначена єдина УОВФ, яка відповідатиме за створення та підтримку системи фармаконагляду, описаної у МФСФ.
- Якщо система фармаконагляду є спільною для декількох власників реєстраційних посвідчень, кожен власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за забезпечення наявності МФСФ для опису системи фармаконагляду, що застосовується до його лікарських засобів. Власник реєстраційного посвідчення може делегувати (наприклад, партнерові або підряднику) шляхом укладання письмової угоди частину або всю діяльність з фармаконагляду для окремого препарату(ів), за яку власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність. У цьому випадку МФСФ власника реєстраційного посвідчення може посилатися на весь чи окремі розділи МФСФ, що веде сторона, якій була делегована діяльність, за умови гарантування доступу до неї власника реєстраційного посвідчення та уповноваженого органу. Власник реєстраційного посвідчення повинен мати можливість контролю змісту документації, що стосується системи фармаконагляду на яку він посилається у МФСФ, та застосовується до його лікарських засобів. Діяльність з підтримки МФСФ в актуальному і доступному стані може бути делегована.
- Коли доцільно, перелік усіх МФСФ, що є власністю власника реєстраційного посвідчення, повинен надаватися у додатку до МФСФ (див. підрозділ II.B.4.8.) (стаття 3(7) ІП 520/2012 [6]), включно з даними про їх місцезнаходження, інформацією про УОВФ (або КОФ)^N, і відповідний лікарський засіб(и).
- Узагальнені дані про систему фармаконагляду заявника, що надаються до уповноваженого органу, не можуть містити декілька місцезнаходжень для одного МФСФ. Адреса місцезнаходження МФСФ, що вимагається відповідно до статті 8(3) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N,

повинна бути адресою місцезнаходження, де ведеться основна діяльність з фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, або приміщення, де працює УОВФ (або КОФ) ^N. Ця адреса може відрізнятися від адреси заявника/власника реєстраційного посвідчення, наприклад, у випадку іншого місцезнаходження сторони, якій делеговано ведення основної діяльності з фармаконагляду.

- Аналогічно, дані про УОВФ (або КОФ) ^N для конкретного лікарського засобу можуть бути даними про УОВФ (або КОФ) ^N, яка відповідає за систему фармаконагляду цього препарату, а не обов'язково УОВФ, безпосередньо найнятої власником реєстраційного посвідчення.
- При делегуванні будь-якої діяльності, пов'язаної із здійсненням фармаконагляду і МФСФ, власник реєстраційного посвідчення несе повну остаточну відповідальність за систему фармаконагляду, надання інформації про місцезнаходження МФСФ, його ведення та надання на вимогу уповноваженому органу (стаття 6 ІП 520/2012 [6] та положеннями Порядку [2]) ^N. Письмові угоди, повинні детально описувати функції та обов'язки щодо змісту МФСФ, його подання та ведення, а також керівництво здійсненням фармаконагляду відповідно до вимог законодавства (стаття 6 ІП 520/2012 [6] та положеннями Порядку [2]) ^N.
- У випадку спільної системи фармаконагляду рекомендується, щоб партнери узгодили як спільно вести відповідні розділи своїх МФСФ. Доступ до МФСФ для усіх відповідних власників реєстраційного посвідчення, а також його подання до уповноваженого органу, повинні бути визначені в письмових угодах. Критично важливо, щоб власник реєстраційного посвідчення міг отримати підтвердження того, що система фармаконагляду, що використовується для його лікарських засобів, є належною та відповідною.

ІІ.В.4. Інформація, що повинна міститися в майстер-файлі системи фармаконагляду

МФСФ повинен містити як мінімум усі документи, перелічені у статті 2 ІП 520/2012 [6] та у положеннях Порядку [2] ^N.

МФСФ повинен містити документи, що описують систему фармаконагляду. Зміст МФСФ повинен відображати глобальну доступність інформації з безпеки лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. Зміст МФСФ повинен бути проіндексований з тим, щоб забезпечити ефективний пошук у документі, бути організованим за модульною системою, описаною в наступних розділах, і мати заголовки додатків, описані в підрозділі ІІ.В.6.1. Основний принцип структури МФСФ полягає в тому, що основні розділи містять інформацію, необхідну для описання системи фармаконагляду. Детальна інформація потрібна для повного

описання системи, і оскільки вона може часто змінюватися, то повинна бути включена у формі посилань та міститися у додатках. Контроль, пов'язаний зі змінами змісту МФСФ, описаний в підрозділі II.B.5.

Допускається, що якщо раніше не видавалося реєстраційне посвідчення (і не існувало МФСФ), деяка інформація у МФСФ не може бути надана, однак, замість цього повинна міститися інформація, про те, що буде впроваджено.

II.B.4.1. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд

Контактна інформація про УОВФ та КОФ в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ^N, повинна бути зазначена в заяві на реєстрацію (стаття 8(3)(ia) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

Інформація про УОВФ, що міститься в МФСФ (стаття 2(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N, повинна включати:

- перелік обов'язків для гарантування того, що УОВФ має достатні повноваження щодо створення системи фармаконагляду, підтримки та покращення її функціонування, у тому числі в Україні^N;
- резюме з ключовою інформацією про роль УОВФ;
- контактні дані;
- відомості про резервні механізми, що будуть задіяні у випадку відсутності УОВФ;
- інформацію про КОФ, у тому числі в Україні, якщо вона відмінна від УОВФ^N, включаючи контактну інформацію про неї.

У додатки (див. підрозділ II.B.4.8.) необхідно включити перелік завдань, делегованих УОВФ. Необхідно перерахувати діяльність, яку було делеговано, вказати кому саме, і зазначити доступ до особи з медичною освітою у разі необхідності (див. Модуль I). Цей перелік можна представляти у вигляді копії процедурного документа за умови, що він містить усю необхідну інформацію.

Інформація, що надається, стосовно УОВФ, повинна також містити дані про кваліфікацію і досвід роботи. Контактні дані повинні включати прізвище, ім'я, по-батькові, поштову адресу, телефон, факс та адресу електронної пошти, які є робочими контактними даними УОВФ (КОФ)^N і можуть не співпадати з адресою власника реєстраційного посвідчення. Якщо УОВФ, була найнята третьою стороною, навіть якщо її робоча адреса є адресою місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення, необхідно зазначити, що вона була найнята третьою стороною, і вказати назву компанії, у якій працює УОВФ.

II.B.4.2. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо організаційної структури власника реєстраційного посвідчення

У цьому розділі необхідно описати організаційну структуру власника реєстраційного посвідчення у розрізі здійснення фармаконагляду. Цей розділ повинен містити опис залучених компаній, головних підрозділів з фармаконагляду та взаємозв'язків між організаціями і підрозділами, що мають відношення до виконання зобов'язань з фармаконагляду. В опис необхідно включати третіх осіб, залучених до діяльності, пов'язаної із здійсненням фармаконагляду. Зокрема, МФСФ повинен описувати:

- організаційну структуру власника(ів) реєстраційного посвідчення із зазначенням позиції УОВФ в організації;
- місце(я), де проводиться діяльність з фармаконагляду, що включає збір повідомлень про випадки побічних реакцій, їх оцінку, введення у базу даних з безпеки, генерування регулярно оновлюваних звітів з безпеки, виявлення та аналіз сигналів, підготовку та виконання плану управління ризиками, а також клінічними та післяреєстраційними дослідженнями, внесення змін до реєстраційних матеріалів, що стосуються безпеки лікарського(их) засобу(ів) та/або системи фармаконагляду (стаття 2(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

Інформацію у цьому розділі можна наглядно представляти у вигляді діаграм із зазначенням назви підрозділу або третьої сторони.

Делегована діяльність

МФСФ повинен містити опис делегованої діяльності та/або послуг з виконання зобов'язань з фармаконагляду, якщо такі мають місце (стаття 2(6) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Делегована діяльність включає в себе домовленості з іншими сторонами у будь-якій країні світу та на глобальному рівні.

У цьому розділі необхідно надати інформацію про зв'язки з іншими організаціями, зокрема угоди про спільну маркетингову діяльність або договори про послуги з фармаконагляду. Потрібно надати інформацію про місцезнаходження і суть договорів та угод, що стосуються виконання зобов'язань з фармаконагляду. Така інформація може бути представлена у вигляді списку/таблиці із зазначенням залучених сторін, їх обов'язків та відповідних лікарських засобів і країн. Список повинен бути організований відповідно до постачальників послуг (наприклад, медична інформація, аудитори, організатори програм підтримки пацієнтів, управління даними досліджень і т.д.), комерційних угод (дистриб'ютори, партнери, спільний маркетинг тощо) та інших технічних послуг (хостинг комп'ютерних систем і т.д.). У додатках надають список договорів (див. підрозділ II.B.4.8.), а самі

договори повинні бути доступні на запит уповноваженого органу або під час проведення інспекцій і аудитів.

II.B.4.3. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо джерел даних з безпеки

Опис основних підрозділів зі збору даних з безпеки повинен включати інформацію про всі відповідальні сторони на глобальному масштабі для організованого та спонтанного збору даних з безпеки лікарських засобів. Такий опис повинен включати медичні інформаційні сайти, а також філіали організації, і може бути викладений у формі переліку із зазначенням країни, характеру діяльності і лікарського засобу(ів) (якщо діяльність пов'язана конкретним лікарським засобом) та контактних даних (адреса, телефон і електронна пошта). Цей перелік може бути розміщений у додатках МФСФ. Інформація про треті сторони (партнери або локальні угоди щодо дистрибуції/маркетингових заходів) також повинна бути включена до розділу, що описує договори і угоди (див. II.B.4.2. та II.B.4.8).

Інформацію можна представляти у вигляді блок-схем із зазначенням основних етапів, строків та залучених сторін. Незалежно від представлення, опис процесів від збору до подання повідомлень про побічні реакції до уповноважених органів повинен відображати залучені підрозділи та/або треті сторони.

Для цілей інспекції і аудиту системи фармаконагляду, джерела даних з безпеки повинні включати дані, що надходять з будь-яких досліджень, реєстрів, спостережень чи програм підтримки, що фінансуються власником реєстраційного посвідчення, за допомогою яких яких можна збирати повідомлення про побічні реакції. Власники реєстраційних посвідчень повинні мати змогу надати перелік таких джерел при проведенні інспекції, аудиту та контролю з боку УОВФ. З метою гармонізації, рекомендується, щоб перелік був універсальним для зареєстрованих лікарських засобів, незалежно від їх показань, форми випуску чи способу застосування. У переліку повинні бути зазначені на глобальному рівні статус кожного дослідження/програми, задіяні країни, лікарський засіб(и) і головні цілі. Потрібно також зазначити чи є дослідження інтервенційним чи неінтервенційним, а сам перелік повинен бути організований за назвою діючої речовини лікарського засобу. Перелік повинен бути вичерпним та включати усі поточні дослідження/програми, а також дослідження/програми, завершені протягом останніх двох років, і може міститися в додатках або надаватися окремо.

II.B.4.4. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо комп'ютеризованих систем і баз даних

В МФСФ повинно бути описано розташування, функціональність та оперативна відповідальність за комп'ютеризовані системи і бази даних, що

використовуються для отримання, обробки, запису та надання інформації з безпеки, а також оцінка придатності таких систем і баз даних для виконання їх мети (стаття 2(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

Якщо використовуються декілька комп'ютеризованих систем/баз даних, їх придатність для діяльності з фармаконагляду повинна бути описана таким чином, щоб надати чітке уявлення про ступінь комп'ютеризації в рамках системи фармаконагляду. Також повинен бути описаний валідаційний статус ключових аспектів роботи комп'ютерної системи; інформація про процедури контролю внесення змін, характер тестування, процедури резервування та електронні сховища даних, важливих для відповідності фармаконагляду повинна бути включена в узагальнену інформацію, повинен бути описаний характер доступної документації. Для систем на основі паперових носіїв (коли електронна система може використовуватися тільки для подачі термінових повідомлень про побічні реакції) повинні бути описані організація та ведення даних і механізми забезпечення цілісності та доступності даних про безпеку, зокрема, узагальнення інформації про побічні реакції лікарських засобів.

II.B.4.5. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо процесів фармаконагляду

Важливим елементом будь-якої системи фармаконагляду є наявність чітких письмових процедур. Модуль I описує необхідний мінімальний набір письмових процедур для здійснення фармаконагляду. В МФСФ повинні міститися опис доступної процедурної документації (стандартні операційні процедури, інструкції на центральному та/або національному рівнях тощо), тип даних, що зберігаються (наприклад, тип даних випадку для зберігання повідомлень про побічні реакції), зазначення способу ведення записів (наприклад, база даних з безпеки, паперові документи).

В МФСФ повинні міститися опис процесів, обробки даних і записів для здійснення фармаконагляду, що охоплює наступні аспекти:

- безперервний моніторинг профілю користь/ризик лікарського засобу(ів), результати оцінки, процес прийняття рішень для вжиття відповідних заходів; генерація сигналу, його виявлення і оцінка, а також ряд письмових процедур та інструкцій, що стосуються вихідних даних бази даних з безпеки, взаємодії з клінічними департаментами і т.д.;
- систему(и) управління ризиками і моніторинг результатів заходів з мінімізації ризиків; до даної діяльності можуть бути залучені декілька підрозділів, і їх взаємодія повинна бути регламентована в письмових процедурах або угодах;
- збір повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, узагальнення даних повідомлень, подальше відстеження (follow-up), оцінка та звітування; процедури, що при цьому застосовуються, повинні

уточнювати діяльність на центральному та національному рівнях;

- планування термінів генерації регулярно оновлюваних звітів з безпеки, їх підготовка та подання (див. модуль VII);
- інформування з питань безпеки споживачів, спеціалістів системи охорони здоров'я і уповноваженого органу;
- внесення змін з безпеки в інструкцію для медичного застосування; процедури повинні охоплювати як внутрішню, так і зовнішню комунікацію (стаття 2(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]).^N

Стосовно кожного з цих аспектів власник реєстраційного посвідчення повинен бути в змозі надати докази існування системи, яка забезпечує належне і своєчасне прийняття рішень і вжиття заходів.

Опис повинен супроводжуватися переліком процесів, зазначених у статті 11(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]^N щодо контролю відповідності, а також взаємодії з іншими функціями. Взаємодія з іншими функціями включає (однак не обмежується) функціональні обов'язки та відповідальність УОВФ, відповіді на запити уповноваженого органу про надання інформації, літературний пошук, контроль змін в базі даних з безпеки, угоди про обмін даними з безпеки, архівування даних з безпеки, аудит фармаконагляду, контроль якості і навчання персоналу. Цей перелік може бути розміщений у додатках, і повинен містити реєстраційний номер процедурного документу, заголовок, дату набуття чинності і тип документу (для усіх стандартних операційних процедур, робочих інструкцій, інструкцій і т.д.). Повинні бути чітко ідентифіковані процедури, що стосуються постачальників послуг та інших третіх сторін. До переліку не вимагається включати документи, що стосуються специфічних національних процедур, однак їх перелік може вимагатися на рівні країни. Якщо жодна або лише деякі країни використовують спеціальні місцеві процедури, це має бути зазначено (і вказано назви відповідних країн).

ІІ.В.4.6. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду щодо продуктивності системи фармаконагляду

МФСФ повинен містити свідчення про проведення постійного моніторингу продуктивності системи фармаконагляду, в тому числі дотримання вимог щодо основних результатів фармаконагляду. МФСФ повинен включати опис методів моніторингу, що застосовуються, і містити щонайменше:

- опис процедури оцінки коректності подання повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою. У додатку повинні бути надані цифрові дані/графіки, що ілюструють та підтверджують дотримання термінів та

своєчасність подання повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, у передньому році;

- опис цільових показників, що використовуються для контролю якості подання матеріалів та здійснення фармаконагляду. Сюди належить інформація, надана уповноваженим органом щодо якості наданих повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, регулярно оновлюваних звітів з безпеки чи іншої інформації, що подається;
- загальні відомості про подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки до регуляторних органів (додаток повинен містити останні дані, що використовувалися власником реєстраційного посвідчення для оцінки відповідності термінів подання таких звітів);
- короткий опис методів, що використовуються для забезпечення своєчасності подання заяв на зміни з безпеки у порівнянні з внутрішніми граничними строками та строками, передбаченими вимогами законодавства, а також дату та опис необхідних змін з безпеки, які були виявлені, але заяви на зміни ще не були подані;
- у відповідних випадках, – узагальнені дані щодо дотримання зобов'язань виконання плану управління ризиками або інших зобов'язань чи умов, що стосуються фармаконагляду, дотримання яких було умовою видачі реєстраційного посвідчення.

Необхідно описати і пояснити цільові показники ефективності системи фармаконагляду. Перелік показників ефективності потрібно надати у додатку до МФСФ (ст. 3(6), ст. 9 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N разом з фактичними результатами оцінки такої ефективності.

ІІ.В.4.7. Розділ майстер-файлу системи фармаконагляду про систему якості

Опис управління системою якості потрібно представити в рамках структури організації і застосування системи якості до фармаконагляду. Він повинен включати:

Контроль документації та записів

Потрібно надати опис механізмів архівування електронних та/або друкованих версій МФСФ, а також короткий опис процедур, що застосовуються до інших систем якості та записів і документів з фармаконагляду (див. також модуль І).

Процедурні документи

- Загальний опис документів, що використовуються у фармаконагляді (стандарти, операційні процедури, робочі інструкції тощо), доступність різних документів на глобальному, регіональному або локальному рівні в рамках організації, а також методів контролю їх доступності, впровадження

та супроводу.

- Інформація про системи документації, що використовуються для відповідних процесуальних документів під контролем третіх осіб.

Необхідно надати перелік спеціальних процедур і процесів, пов'язаних з діяльністю з фармаконагляду та взаємодією з іншими функціональними підрозділами, з докладною інформацією про те, як ці процедури можуть бути оцінені (ст. 2(5)(а) ІП 520/2012 [6]). Детальна інструкція про їх включення описана у підрозділі II.B.4.5.

Навчання

- опис управління ресурсами для виконання діяльності з фармаконагляду:
 - організаційна структура із зазначенням кількості співробітників (повної зайнятості), залучених до діяльності з фармаконагляду, що можуть бути надані в розділі, який описує організаційну структуру організації (див. підрозділ II.B.4.3)
- Інформація про місцезнаходження персоналу (ця інформація описана в розділах II.B.4.2 і II.B.4.3), зазначена у МФСФ відповідно до організації кожного виду діяльності з фармаконагляду, і у додатку, у якому зазначена контактна інформація щодо місцезнаходження джерел даних з безпеки. Однак, слід описати пояснення про організацію навчання у прив'язці до інформації про персонал та місцезнаходження;
- Короткий опис концепції навчання, в тому числі посилання на розміщення навчальних файлів.

Персонал (не тільки співробітники підрозділів з фармаконагляду, а й будь-які працівники, які можуть отримувати повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою) повинен бути відповідно навчений для здійснення діяльності з фармаконагляду.

Аудит

Інформація про аудит забезпечення якості у системі фармаконагляду повинна бути включена до МФСФ. У додатку необхідно надати опис підходів, що використовуються для планування аудитів системи фармаконагляду, механізмів звітності і строків, а також поточний перелік запланованих і проведених аудитів, що стосуються системи фармаконагляду, відповідно до рекомендацій представлених у підрозділі II.B.4.8 (ст. 3(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Цей перелік повинен містити дату проведення аудиту, дату подання звіту, мету і стан здійснення аудитів постачальників послуг, специфічних видів діяльності з фармаконагляду або підрозділів, що здійснюють діяльність з фармаконагляду, та їх взаємодію з іншими підрозділами організації, що мають відношення до виконання зобов'язань з фармаконагляду,

зазначених у Директиві 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]^N і повинен охоплювати 5-річний період.

МФСФ повинен також містити коротку інформацію про всі аудити, в результаті яких було виявлено значимі результати. Це означає, що необхідно вказати наявні результати, що підпадають під критерії значних або критичних даних (див. модуль IV). Звіт з аудиту повинен бути задокументований у системі якості, а в МФСФ достатньо надати короткий опис коригуючих та/або запобіжних заходів щодо значимих результатів аудиту, дату їх виявлення та очікувану дату(и) їх усунення з перехресним посиланням на звіт з аудиту та задокументований план(и) коригуючих та запобіжних заходів. У переліку проведених аудитів, який надається у додатках, повинні бути позначені ті, інформація про які міститься у МФСФ. Коротка інформація про аудити, в результаті яких було виявлено критичні дані, та короткий опис коригуючих і запобіжних заходів повинні міститися в МФСФ до тих пір, поки коригуючі та/або запобіжні заходи не будуть вжиті в повному обсязі. Тобто ця інформація видаляється лише після того, як було продемонстровано досягнуті результати вжитих коригуючих дій та/або підтвердження незалежною стороною істотне покращення системи (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])^N. Доповнення, зміни або видалення інформації про аудити в МФСФ повинні реєструватися в журналі.

В якості засобу управління системою фармаконагляду та підстави для проведення аудиту, МФСФ повинен також описувати процес обліку, управління та усунення виявлених відхилень в системі якості. МФСФ повинен також документувати відхилення від процедур фармаконагляду, їх вплив і управління ними до моменту їх вирішення (ст. 4(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Ці відхилення можна документувати у вигляді списку з посиланням на звіт про відхилення, його дату та процедуру.

ІІ.В.4.8. Додаток до майстер-файлу системи фармаконагляду

Додаток до МФСФ повинен містити такі документи:

- Перелік лікарських засобів, на які розповсюджується МФСФ, включаючи назву лікарського засобу, міжнародну непатентовану назву та назву країну, у він якій зареєстрований (ст. 3 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

Перелік лікарських засобів повинен також включати реєстраційний номер та інформацію про:

- тип процедури реєстрації лікарського засобу;
- наявність на фармацевтичному ринку України;^N
- інші країни (крім України^N), де лікарський засіб зареєстрований чи

наявний на фармацевтичному ринку.

Перелік повинен бути структурований за діючими речовинами, і, у відповідних випадках, необхідно зазначити специфічні для лікарського засобу вимоги до моніторингу безпеки (наприклад, заходи з мінімізації ризиків, що містяться в плані управління ризиками або були умовою видачі реєстраційного посвідчення, нестандартна періодичність генерації регулярно оновлюваних звітів з безпеки та ін.). Більш детальна інформація про моніторинг може бути надана окремим списком.

Для реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, які включені у різні системи фармаконагляду, наприклад, коли власник реєстраційного посвідчення має більш ніж одну систему фармаконагляду або у випадку делегування системи фармаконагляду за угодою третій стороні, у додатках окремим списком необхідно надати посилання на інші МФСФ таким чином, щоб вся номенклатура лікарських засобів власника реєстраційного посвідчення співвідносилася з відповідними МФСФ.

У випадку спільної системи фармаконагляду, у додаток необхідно включити усі лікарські засоби, для яких використовується така система фармаконагляду, з тим щоб був доступним увесь перелік лікарських засобів, включених до МФСФ. Цей перелік може бути представлений у вигляді окремих списків, згрупованих за власником реєстраційного посвідчення, або у вигляді одного списку із зазначенням назви власника(ів) реєстраційного посвідчення для кожного лікарського засобу.

- Перелік письмових політик і процедур з метою відповідності статті 11(1) ІП 520/2012 (ст. 3 ІП 520/2012) [6], положень Порядку [2]^N.
- Перелік угод, що стосуються делегування діяльності, включаючи лікарські засоби та територію(ї), у відповідності зі статтею 6(2) ІП 520/2012 (ст. 3 ІП 520/2012) [6], положення Порядку [2]^N.
- Перелік завдань, делегованих УОВФ (ст. 3 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]).^N
- Список усіх завершених аудитів за п'ятирічний термін та список графіків проведення аудитів (ст. 3 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.
- Перелік показників ефективності діяльності з фармаконагляду організації (якщо доречно), у відповідності зі статтею 9 ІП 520/2012 [6] (ст. 3 ІП 520/2012), положення Порядку [2]^N.
- Перелік інших МФСФ, якщо такі ведуться тим же власником реєстраційного посвідчення (ст. 3 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

Цей перелік повинен містити номер МФСФ(ів), назву власника реєстраційного посвідчення УОВФ. Якщо до управління системою фармаконагляду залучена третя сторона, що не є власником реєстраційного посвідчення, необхідно вказати її назву.

- Журнал коригувань згідно статті 5(4) ІП 520/2012 (ст. 3) [6], положення Порядку [2]^N та іншу документацію щодо контролю змін, у разі необхідності. При документуванні змін у МФСФ необхідно вказати принаймні дату зміни, прізвище, ім'я, по-батькові особи, відповідальної за таку зміну, суть зміни (ст. 5(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2]^N).

II.B.5 Контроль змін, журнал коригувань, версії та архівування

Власникам реєстраційних посвідчень необхідно створити системи контролю змін та мати надійні процеси, що дозволяють постійно бути поінформованими про відповідні зміни з метою належного ведення МФСФ. Уповноважений орган може вимагати інформацію про важливі зміни в системі фармаконагляду. Такі важливі зміни включають, однак не обмежуються, наступними:

- зміни в базі(ах) даних з безпеки або в базах даних, безпосередньо пов'язаних з нею, валідаційного статусу бази даних, а також інформації про передані або перенесені на іншу платформу дані;
- зміни у наданні значних послуг у сфері фармаконагляду, особливо договори, що стосуються подання даних з безпеки;
- організаційні зміни, такі як поглинання, злиття, приміщення, де здійснюється фармаконагляд, або делегування/передача управління МФСФ.

Ці зміни необхідно документувати в МФСФ для контролю змін (у журналі коригувань), і УОВФ, повинна завжди бути поінформована про такі зміни.

Зміни до МФСФ повинні реєструватися таким чином, щоб можна було прослідкувати історію змін (із зазначенням дати та суті змін). Опис змін МФСФ повинен міститися у журналі коригувань, описаному у статті 5(4) ІП 520/2012 [6], положеннях Порядку [2]^N.

Історія змін інформації, що міститься в додатках, може бути «на вимогу». В цьому випадку журнал коригувань повинен містити дату перегляду МФСФ та/або оновлення додатку(ів), необхідно також оновити історію внесення змін у додатки. Інформація, яка регулярно оновлюється і міститься в додатках, така як переліки лікарських засобів та стандартних операційних процедур або показники відповідності, може бути отримуватися з контрольованих систем (наприклад, таких як системи електронного документообігу або бази даних). Версії цих документів можуть підтримуватися окремо від МФСФ за умови, що ведеться історія їх змін і вона може бути надана на вимогу уповноважених

органів. Якщо МФСФ залишається незмінним протягом певного часу (наприклад, коли зміни додатків ведуться поза межами МФСФ), рекомендується проводити його періодичний перегляд. Власники реєстраційних посвідчень повинні гарантувати виконання зобов'язання щодо своєчасного надання МФСФ. УОВФ, повинна мати доступ до актуальної та точної інформації про систему фармаконагляду, а тому їй повинен бути забезпечений постійний доступ до МФСФ, в тому числі до інформації, що міститься в додатках (безпосередньо через МФСФ, або ж через доступ до систем, що використовуються для створення додатків).

Власники реєстраційних посвідчень повинні бути в змозі обґрунтувати обраний метод і розробити процедури контролю документації з метою належного управління процесом ведення МФСФ. Як основа для аудиту та інспекції, МФСФ повинен містити поточний опис системи фармаконагляду, однак може виникати потреба у розумінні того як функціонувала система фармаконагляду в минулому.

Зміни до МФСФ повинні також враховувати спільні системи фармаконагляду та делеговану діяльність. З метою забезпечення повноти контролю змін, необхідно реєструвати та зберігати інформацію про дату та суть повідомлень про зміни, надані до уповноважених органів, УОВФ, та відповідним третім сторонам.

МФСФ повинен зберігатися у спосіб, що забезпечує його точність і доступність (ст. 5 і ст. 7 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

ІІ.В.6. Представлення майстер-файлу системи фармаконагляду

УОВФ повинна мати постійний доступ до МФСФ (ст. 7(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N, а уповноважений орган – доступ на вимогу (ст. 16(4) Постанова (ЄС) № 726/2004 [5], ст. 24(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 7 ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Інформація, що міститься у МФСФ, повинна бути лаконічною, точною і відображати поточний стан системи фармаконагляду. Незалежно від формату МФСФ, повинна існувати можливість підтримувати інформацію в актуальному стані і, за необхідності, вносити зміни з урахуванням накопиченого досвіду, технічного і наукового прогресу та змін до вимог законодавства (ст. 4(1) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. МФСФ повинен бути наданий протягом 7 днів на вимогу уповноваженого органу (ст. 23(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]). Проте уповноважений орган може також вимагати негайного доступу до МФСФ або з місцезнаходження МФСФ або з місця роботи УОВФ або КОФ в Україні (якщо відрізняються)^N.

ІІ.В.6.1. Формат та структура

МФСФ можна вести в електронному форматі за умови, що на запит уповноваженого органу може бути видана впорядкована друкована версія (ст.

5(3) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Незалежно від формату, інформація, що міститься у МФСФ, повинна бути розбірливою, повною, викладеною у спосіб, що забезпечує доступність всієї документації і дозволяє повністю відслідковувати зміни. Доцільно обмежити доступ до МФСФ з метою забезпечення належного контролю за його змістом та призначити спеціальні обов'язки з управління МФСФ з точки зору управління змінами та архівування.

МФСФ повинен бути викладений українською чи^N англійською мовою, проіндексований відповідно до заголовків, описаних в даному модулі (ст. 5 ІП 520/2012 [6], положеннях Порядку [2])^N, і забезпечувати простоту пошуку по змісту. У разі викладення МФСФ англійською мовою, в Україні також повинен бути наявний переклад розділів МФСФ українською або російською мовою^N. Рекомендується використання електронних закладок і системи пошуку по тексту. Такі документи як копії підписаних заяв або угод, повинні бути включені у якості додатків і описані в алфавітно-предметному покажчику.

Документи, що входять до МФСФ та сам МФСФ повинні бути представлені з наступними заголовками, а у друкованому варіанті – в такому порядку:

Титульний аркуш повинен містити:

- унікальний номер;
- назву власника реєстраційного посвідчення, назву власника реєстраційного посвідчення уповноваженої особи, відповідальної за описану систему фармаконагляду, (якщо відрізняється), а також назву третьої сторони уповноваженої особи, відповідальної за описану систему фармаконагляду (якщо застосовується);
- назви інших зацікавлених власників реєстраційного посвідчення (у разі спільного використання системи фармаконагляду);
- перелік МФСФ власника реєстраційного посвідчення (для лікарських засобів, що мають різні системи фармаконагляду);
- дату складання/останнього оновлення.

Заголовки, описані у розділі II.B.4, повинні використовуватися для упорядкування основного змісту МФСФ. Мінімальний необхідний перелік додатків описано в підрозділі II.B.4.8. В додатки може бути включена додаткова інформація за умови дотримання вимог щодо змісту основних розділів (II.B.1-7). Нижче описується порядок формування додатків; пункти списку є описанням можливого змісту (а не обов'язкових заголовків):

УОВФ, додаток А

- Список завдань, які були делеговані УОВФ, або відповідний процесуальний

документ (наприклад, посадова інструкція) ^N

- Резюме УОВФ, і пов'язані з ним документи
- Контактна інформація (в тому числі дані про КОФ) ^N

Організаційна структура власника реєстраційного посвідчення, додаток В

- Списки договорів і угод

Джерела даних з безпеки, додаток С

- Перелік з описом джерел даних з безпеки, наприклад, партнерів та третіх сторін

Комп'ютеризовані системи і бази даних, додаток D

Процеси фармаконагляду та письмові процедурні документи, додаток E

- Списки процедурних документів

Ефективність системи фармаконагляду, додаток F

- Переліки показників ефективності
- Поточні результати оцінки ефективності по відношенню до показників ефективності

Система контролю якості у фармаконагляді, додаток G

- Графік аудитів
- Перелік проведених і завершених аудитів

Лікарські засоби, додаток H

- Список(и) лікарських засобів, що входять до даної системи фармаконагляду
- Будь-які зауваження щодо власника реєстраційного посвідчення по кожному лікарському засобу

Контроль документації та записів, додаток I

- Журнал коригувань
- Документація щодо історії змін змісту додатків, проіндексована відповідно до порядку додатків А-Н, та їх зміст, якщо не надається безпосередньо у відповідному додатку.

Документація щодо повідомлень і підписів, що стосуються МФСФ, якщо передбачено. Якщо вміст додатку відсутній, немає потреби подавати порожні сторінки з заголовками, однак, додатки, які надаються, повинні бути названі відповідно до описаного формату. Наприклад, додаток Е не може бути перейменований в додаток D у випадку, коли додаток про комп'ютеризовані системи і бази даних не використовується, додаток D повинен просто бути позначений як «невикористаний» в покажчику для того, щоб одержувачі МФСФ були впевнені, що такий додаток відсутній не в результаті помилки.

II.C. Функціонування систем фармаконагляду

II.C.1. Обов'язки

II.C.1.1. Власники реєстраційних посвідчень та заявники

Власники реєстраційних посвідчень повинні мати систему фармаконагляду з метою забезпечення контролю та нагляду за безпекою лікарських засобів. Вони також несуть відповідальність за створення та ведення МФСФ, який містить дані про систему фармаконагляду щодо одного або декількох лікарських засобів (ст. 23(4), ст. 104(3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 16(4) Постанови (ЄС) 726/2004 [5]). Згідно статей 8 та 104 Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2]^N повинна бути призначена єдина уповноважена особа, відповідальна за створення та супроводу системи фармаконагляду, описаної в МФСФ.

На момент подання заявки на отримання реєстраційного посвідчення, заявники повинні мати опис системи фармаконагляду, яка буде використовуватись з моменту отримання реєстраційного посвідчення та розміщення лікарського засобу на фармацевтичному ринку країни. Під час проведення експертизи реєстраційних матеріалів від заявника може вимагатися надання копії МФСФ для оцінки.

Заявник/власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за створення МФСФ (у будь-якому місці власника реєстраційного посвідчення або партнера, в тому числі – підрядника або маркетингового партнера) та за зазначення місцезнаходження МФСФ у заяві на реєстрацію лікарського засобу^N. МФСФ повинен описувати існуючу на поточний момент систему фармаконагляду. В МФСФ може бути включена інформація про елементи системи, що будуть реалізовані в майбутньому, але вони повинні бути чітко обумовлені як заплановані, а не як впроваджені чи поточні.

Створення та підтримка МФСФ в актуальному і доступному стані (постійно доступному з метою проведення аудитів) і його подання до уповноваженого органу може бути доручене третій стороні, проте власник реєстраційного

посвідчення несе повну остаточну відповідальність за дотримання вимог законодавства.

У випадку, якщо змінюється УОВФ, або відповідні контактні дані чи при зміні місцезнаходження МФСФ, власник реєстраційного посвідчення повинен подати відповідну заяву(и) на зміни до уповноваженого органу. Власник реєстраційного посвідчення також несе відповідальність за негайне повідомлення уповноваженого органу про будь-які зміни даних про УОВФ, а також зміни в адресі розміщення МФСФ з метою забезпечення уповноваженого органу оновленою інформацією (ст. 4(4) ПП 520/2012 [6], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7])^N.

II.C.1.2. Уповноважений орган

Уповноважені органи зобов'язаний здійснювати нагляд за системами фармаконагляду власників реєстраційного посвідчення (декларативна частина 7 Директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])^N. Відповідно до цієї вимоги, уповноважений орган повинен проводити експертизу узагальнених даних про систему фармаконагляду, включених до заяви на реєстрацію лікарського засобу. Повний МФСФ може вимагатися в будь-який момент, наприклад, для перевірки опису системи фармаконагляду заявника, який раніше не реєстрував лікарські засоби в Україні^N або коли існують специфічні питання з приводу системи фармаконагляду та/або профілю безпеки лікарських засобів, а також у рамках підготовки до інспекції (див. модуль III). Інформація про зміни в узагальнених даних або змісті МФСФ буде також використовуватися для планування та проведення інспекцій.

Інспектори уповноважених органів повідомлятимуть про недотримання вимог законодавства та НПФ, включаючи недотримання вимог до МФСФ та системи фармаконагляду (див. модуль III).

II.C.2. Доступ до майстер-файлу системи фармаконагляду

МФСФ повинен підтримуватися в актуальному стані і бути постійно доступними для УОВФ (ст. 4(1), ст. 7(2) ПП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. МФСФ також повинен бути постійно доступним при проведенні інспекції за місцезнаходженням (за вказаною адресою), незалежно від того, чи було заздалегідь попереджено про інспекцію чи ні (ст. 7(3) ПП 520/2012 [6], положення Порядку [2]).

Відповідно до статті 104 (3)(b) Директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2], положень Порядку проведення експертизи реєстраційних

матеріалів [7]^N власник реєстраційного посвідчення повинен мати та надавати на вимогу уповноваженого органу копію МФСФ. Власник реєстраційного посвідчення повинен надати копію не пізніше 7 днів після отримання запиту від уповноваженого органу. МФСФ повинен бути наданий в доступному для читання електронному форматі або у вигляді друкованої копії.

У випадку, якщо один МФСФ використовується більш ніж одним власником реєстраційного посвідчення (у разі спільного використання системи фармаконагляду), він повинен бути доступним для кожного із власників реєстраційних посвідчень з тим, щоб будь-хто з них, у разі необхідності, був у змозі подати МФСФ до уповноваженого органу протягом 7 днів (ст. 23(4) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 7(4) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

МФСФ не повинен вимагатися регулярно при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, однак його надання може вимагатися на ситуативній основі, зокрема якщо впроваджується нова система фармаконагляду або, якщо виявлені питання з безпеки, пов'язані з лікарським засобом, чи питання дотримання вимог щодо фармаконагляду.

Частина III

МОДУЛЬ III – ІНСПЕКЦІЇ ФАРМАКОНАГЛЯДУ

III.A. Вступ

Цей модуль містить настанову з планування, проведення, звітування та проведення повторних інспекцій фармаконагляду в Україні^N та визначає роль сторін, що беруть у ньому участь.

З метою встановлення того, чи виконують власники реєстраційних посвідчень зобов'язання фармаконагляду, та з метою сприяння виконанню вимог, уповноважений орган повинен проводити інспекції фармаконагляду власників реєстраційних посвідчень та будь-яких організацій, залучених власниками реєстраційних посвідчень до виконання зобов'язань фармаконагляду. Інспекції фармаконагляду повинні проводитись інспекторами, призначеними уповноваженим органом, які уповноважені проводити інспектування приміщень, записів, документів та майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ) власника реєстраційного посвідчення або будь-яких організацій, залучених власником реєстраційного посвідчення до виконання діяльності, описаної у розділі IX директиви 2001/83/ЄС відповідно до статей 111(1) і 111(1)(d), положення Порядку [2]^N. Зокрема, від власників реєстраційних посвідчень вимагається надавати на вимогу МФСФ, який буде використовуватися для інформування при проведенні інспекції (ст. 23(4) директиви 2001/83/ЄС [1] і ст. 16(4) 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2])^N.

Мета інспекції фармаконагляду:

- встановити, що власник реєстраційного посвідчення має персонал, системи та приміщення для виконання своїх зобов'язань фармаконагляду;
- визначити, задокументувати та врегулювати випадки недотримання зобов'язань, які можуть становити загрозу для громадського здоров'я;
- використовувати результати інспекції як підставу для вжиття відповідних заходів, у разі необхідності.

Уповноважений^N орган фармаконагляду відповідає за перевірку того, що власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб відповідає вимогам фармаконагляду, встановленим директивою 2001/83/ЄС [1] (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5]), положення Порядку [2]^N. З метою перевірки надійності та успішності імплементації існуючої чи запропонованої системи фармаконагляду уповноважений^N орган може проводити дореєстраційні інспекції (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2]).^N

Уповноважений орган шляхом проведення інспекцій забезпечує дотримання нормативно-правових вимог регулювання обігу лікарських засобів^N.

Інспекції фармаконагляду повинні здійснюватися за програмами, що включають стандартні планові інспекції, заплановані на основі ризик-орієнтованого підходу, а також інспекції, викликані певною причиною, тобто ініційовані для перевірки підозрюваної невідповідності вимогам або потенційних ризиків, як правило, стосовно конкретного препарату(ів).

Результати інспекції повинні надаватися проінспектованому суб'єкту (ст.111(3) 111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])^N з метою забезпечення можливості прокоментувати будь-яку виявлену невідповідність вимогам (ст.111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])^N. Власник реєстраційного посвідчення повинен своєчасно виправляти будь-яку невідповідність шляхом виконання плану коригуючих і запобіжних заходів.

Якщо необхідно, уповноважений орган повинен вжити необхідних заходів щодо застосування ефективних відповідних санкцій стримуючого характеру до власника реєстраційного посвідчення (ст.111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2])^N. Регламент ЄС № 658/2007 [14] також вповноважує Європейську Комісію застосовувати фінансові штрафи для власників реєстраційних посвідчень з метою забезпечення виконання ними зобов'язань, пов'язаних з лікарськими засобами, реєстраційні посвідчення на які видані відповідно до регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

Інформація про проведення та результати інспекцій фармаконагляду, а про контроль та оцінку їх результатів може бути загальнодоступною в рамках загальної прозорості діяльності фармаконагляду.

III.B. Структури та процеси

III.B.1. Види інспекцій

III.B.1.1. Інспекції системи фармаконагляду та по окремих лікарських засобах

Інспекції систем фармаконагляду призначені для перевірки процедур, систем, персоналу та ресурсів, і встановлення їх відповідності вимогам щодо діяльності фармаконагляду, встановленим законодавством. При проведенні такої

перевірки можуть використовуватися конкретні лікарські засоби у якості прикладів для демонстрації функціонування системи фармаконагляду.

Інспекції фармаконагляду по конкретному лікарському засобі зосереджуються в основному на питаннях фармаконагляду щодо цього препарату, а не на перевірці системи фармаконагляду загалом. Проте, і в цьому випадку можуть бути оцінені деякі аспекти загальної системи фармаконагляду (наприклад, система, що використовується для такого препарату).

III.B.1.2. Планові інспекції та інспекції фармаконагляду, викликані певною причиною

Планові інспекції фармаконагляду – це інспекції, попередньо заплановані в інспекційних програмах. Для проведення таких інспекцій не потрібні специфічні причини, однак, з метою оптимізації контролюючої діяльності, слід дотримуватися ризик-орієнтованого підходу. Такі інспекції, як правило, стосуються перевірки системи, однак, у якості прикладів, для підтвердження впровадження системи та забезпечення практичного доказу її функціональності й відповідності вимогам, можуть бути вибрані один або декілька конкретних лікарських засобів. В планові інспекції з метою перевірки можуть також включатися специфічні питання, що виникли у інспекторів.

Інспекції фармаконагляду, викликані певною причиною (далі – позапланові інспекції), проводяться у випадку виявлення причини для ініціювання такої інспекції, і при цьому інспекція вважається найбільш оптимальним способом для вивчення даної причини. Позапланові інспекції в основному зосереджуються на специфічних процесах фармаконагляду або перевірці дотримання встановлених вимог та їх впливу на конкретний лікарський засіб. Проте, інспекція усієї системи фармаконагляду може також проводитись з певної причини. Позапланові інспекції можуть проводитись, коли, наприклад, виявлено одну або більше причин, перерахованих нижче:

- співвідношення користь-ризик лікарського засобу:
 - зміна співвідношення ризик/користь, коли доцільне подальше її вивчення шляхом інспекції;
 - зволікання чи неспроможність виявити або повідомити про ризик чи зміну співвідношення ризик/користь;
 - оприлюднення інформації з питань фармаконагляду без попереднього чи одночасного повідомлення уповноваженого органу;
 - виявлені у процесі моніторингу діяльності фармаконагляду уповноваженим органом невідповідності нормативно-правовим вимогам або проблеми з безпеки;
 - призупинення або вилучення лікарського засобу з ринку без попереднього повідомлення про це уповноваженого органу;
- зобов'язання щодо надання повідомлень про побічні реакції/відсутність ефективності лікарських засобів:

- несвоєчасне надання або ненадання повідомлень;
- надання неповної інформації або повідомлень незадовільної якості;
- виявлення не відповідності даних у повідомленнях інформації з інших джерел;
 - запити від уповноваженого органу:
- ненадання запитуваної інформації чи даних у зазначений уповноваженим органом строк;
- надання даних незадовільної якості чи невідповідних даних;
 - виконання зобов'язань:
- занепокоєння щодо стану чи виконання зобов'язань в рамках плану управління ризиками (ПУР);
- затримка з виконанням або невиконанням специфічних зобов'язань, пов'язаних з моніторингом безпеки лікарського засобу, виявлених під час реєстрації;
- незадовільна якість звітів, що вимагаються в рамках виконання специфічних зобов'язань;
 - інспекції:
- зволікання із впровадженням або невідповідне впровадження коригуючих та запобіжних заходів;
- інформація про недотримання нормативно-правових вимог чи проблеми з безпеки лікарських засобів, виявлені при проведенні інших видів інспекцій (GCP, GMP, GLP та GDP);
- інформація про інспекції, отримана від регуляторних органів інших країн, яка може свідчити про недотримання нормативно-правових вимог;
 - інше:
- проблеми, виявлені при розгляді майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ);
- інформація, що стосується невиконання нормативно-правових вимог, виявлена не під час проведення інспекції, отримана від регуляторних органів інших країн;
- інші джерела інформації або скарги.

III.B.1.3. Дореєстраційні інспекції

Дореєстраційні інспекції фармаконагляду проводяться у період до видачі реєстраційного посвідчення. Такі інспекції проводяться з метою перевірки існуючої або запропонованої системи фармаконагляду, описаної заявником у відповідних матеріалах реєстраційного досьє (ст. 19 регламенту (ЄС) № 726/2004 [5], положення Порядку [2]).^N Дореєстраційні інспекції не

обов'язкові, однак, за певних умов все ж може вимагатися їх проведення. Необхідно розробити принципи і процедури щодо вимог до проведення дореєстраційних інспекцій з тим, щоб уникати проведення необґрунтованих інспекцій, які можуть затримати видачу реєстраційного посвідчення. На початковій стадії процесу експертизи реєстраційних матеріалів, необхідно розглянути наступні аспекти:

- заявник раніше не мав системи фармаконагляду на території України^N або впроваджує нову систему фармаконагляду;
- наявна інформація (наприклад, від регуляторних органів інших країн) про те, що існують нарікання щодо виконання заявником вимог. Якщо власник реєстраційного посвідчення має історію серйозної та/або постійної невідповідності вимогам фармаконагляду, то дореєстраційна інспекція може бути єдиним механізмом для підтвердження того, що система фармаконагляду була вдосконалена до видачі нового реєстраційного посвідчення;
- при наявності проблем з безпеки, специфічних для лікарського засобу, може бути доцільною оцінка можливостей заявника щодо:
 - запровадження заходів з мінімізації ризиків, специфічних для конкретного лікарського засобу; або
 - належного виконання специфічних вимог з безпеки, які можуть бути висунуті; або
 - здійснення рутинного фармаконагляду за конкретним лікарським засобом (наприклад, очікується значне збільшення повідомлень про побічні реакції при його застосуванні у порівнянні з іншими лікарськими засобами).

У більшості випадків до надання запиту на проведення дореєстраційної інспекції слід здійснити оцінку ризиків на основі комплексної оцінки проблем, що стосуються конкретного лікарського засобу і системи фармаконагляду.

Якщо в результаті проведення дореєстраційної інспекції виникає занепокоєність щодо здатності заявника дотримуватися вимог, запроваджених регламентом (ЄС) № 726/2004 [5], директивою 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N можуть бути надані наступні рекомендації:

- відмова у видачі реєстраційного посвідчення;
- проведення повторної інспекції до видачі реєстраційного посвідчення для підтвердження того, що були усунені критичні невідповідності та враховані рекомендації;
- видача реєстраційного посвідчення з рекомендацією проведення ранньої післяреєстраційної інспекції. Така рекомендація вплине на графік проведення планових інспекцій (див. розділ III.B.2.);

- встановлення вимог з безпеки як умови видачі реєстраційного посвідчення на підставі ст. 21а директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 14.8 регламенту (ЄС) № 726/2004, положення Порядку [2], положення Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів [7]^N.

III.B.1.4. Післяреєстраційні інспекції

Післяреєстраційні інспекції фармаконагляду здійснюються після видачі реєстраційного посвідчення та призначені для перевірки виконання власником реєстраційного посвідчення зобов'язань фармаконагляду.

III.B.1.5. Оголошені й неоголошені інспекції

Більшість інспекційних перевірок буде оголошеними, тобто про проведення такої інспекції буде завчасно повідомлено організацію, діяльність фармаконагляду якої перевірятиметься, з метою забезпечення присутності відповідних осіб для інспектування. Однак, інколи доцільно проводити неоголошені або оголошені напередодні проведення інспекції (наприклад, у випадках, коли попередження може скомпрометувати мету перевірки або коли потрібно провести інспекцію у стислий термін через невідкладні проблеми з безпеки).

III.B.1.6. Повторні інспекції

Повторні інспекції можуть проводитись у плановому порядку в рамках програми планових перевірок. Першочерговість повторних інспекцій буде встановлюватися на основі оцінки факторів ризику. Повторні перевірки на ранніх етапах можуть проводитись у випадках, коли було виявлено значне недотримання зобов'язань, і при цьому необхідно перевірити належність виконання заходів, що вживаються для вирішення виявлених проблем, та оцінити постійне виконання зобов'язань, в тому числі оцінити зміни в системі фармаконагляду. Повторна інспекція на ранньому етапі також може бути доцільною, якщо відомо з досвіду перевірки в минулому, що проінспектована сторона не запровадила належні коригуючі та запобіжні заходи у відповідь на рекомендації минулої інспекції.

III.B.1.7. Дистанційні інспекції

Ці інспекції фармаконагляду, що проводяться інспекторами дистанційно, тобто не у приміщеннях власника реєстраційного посвідчення чи компаній, що працюють на власника реєстраційного посвідчення. При проведенні таких інспекцій можуть застосовуватись такі засоби комунікації як Інтернет або телефон. Наприклад, у випадках, коли основна діяльність фармаконагляду проводиться за межами України^N або третя сторона, якій делеговані певні види діяльності фармаконагляду, не доступна на інспектованому об'єкті, завдяки віддаленому доступу можна організувати інтерв'ю з відповідним персоналом та перевірку документів, бази даних з безпеки лікарських засобів, первинної документації та МФСФ. Такий підхід може також застосовуватись

при наявності логістичних труднощів для проведення інспекції на місці за виняткових обставин (наприклад, пандемія чи обмеження пересування). Рішення про проведення дистанційних інспекцій приймається на розсуд інспекторів та повинно бути узгодженим з уповноваженим органом, який здійснює інспекцію. Логістичні аспекти дистанційної інспекції слід узгоджувати з власником реєстраційного посвідчення. Якщо в процесі дистанційного перевірки були виявлені проблеми, які вимагають інспекції на місці, або, якщо мета інспекції не може бути досягнута дистанційним шляхом, може бути прийняте рішення про виїзд на інспектований об'єкт.

III.B.2. Планування інспекції

Планування інспекції повинно базуватися на системному та ризик-орієнтованому підході з ефективним використанням ресурсів в рамках діяльності з нагляду та контролю і забезпечення високого рівня здоров'я населення. Ризик-орієнтований підхід при плануванні інспекції дозволить визначити періодичність, масштаб та об'єм інспекції.

З метою забезпечення ефективного використання інспекційних ресурсів необхідно створити програми та графік проведення інспекцій. Взаємодія та обмін інформацією між інспекторами та експертами є запорукою успішної пріоритизації та визначення цілей інспекції.

При створенні інспекційних програм уповноважений орган повинен враховувати, однак не обмежуватися, наступні чинники:

- пов'язані з інспекцією:
 - інформація щодо дотримання вимог фармаконагляду, виявлена при проведенні інспекцій фармаконагляду в минулому або інших видів інспекцій (GCP, GMP, GLP та GDP);
 - дата повторної інспекції, рекомендована інспекторами або експертами після попередньої інспекції;
- пов'язані з лікарським засобом:
 - лікарський засіб, для якого встановлені додаткова діяльність фармаконагляду чи заходи з мінімізації ризиків;
 - реєстрація лікарського засобу з додатковими умовами, пов'язаними з безпекою його застосування; наприклад, вимога проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки або додаткового моніторингу;
 - лікарський засіб(оби) з великим об'ємом продажів; тобто, препарати, які активно застосовуються в Україні;^N
 - лікарський засіб(и) з обмеженою альтернативою на ринку;

- пов'язані з власником реєстраційного посвідчення:
 - власник реєстраційного посвідчення, який ніколи не був проінспектований фармаконагляду;
 - власник реєстраційного посвідчення представляє на фармацевтичному ринку України^N велику кількість препаратів;
 - ресурси для проведення діяльності фармаконагляду, наявні у власника реєстраційного посвідчення;
 - власник реєстраційного посвідчення раніше не отримував реєстраційних посвідчень в Україні^N;
 - негативна інформація та/або інформація про проблеми з безпеки, отримана від уповноважених органів інших країн, або з інших інспекцій (GCP, GMP, GLP та GDP);
 - зміни в організаційній структурі власника реєстраційного посвідчення, такі як злиття та поглинання;
- пов'язані з системою фармаконагляду:
 - власник реєстраційного посвідчення має договірні відносини на здійснення діяльності фармаконагляду (наприклад, надання інформації з безпеки лікарських засобів та ін.) та/або залучає до діяльності фармаконагляду декілька компаній;
 - зміна УОВФ/КОФ^N, з моменту проведення останньої інспекції;
 - зміни у базі(ах) даних з безпеки лікарських засобів, які можуть включати зміну у самій базі даних або у пов'язаних з нею базах, зміну валідаційного статусу бази даних, а також інформації про передані або експортовані дані;
 - зміни в договірних угодах з провайдерами послуг фармаконагляду або зміни місць проведення діяльності фармаконагляду;
 - делегування або передача управління МФСФ.

Уповноважений орган може вимагати у власників реєстраційних посвідчень необхідну для планування ризик-орієнтованих інспекцій інформацію, якщо така недоступна з будь-яких інших джерел.

III.B.3. Об'єкти, що підлягають інспектуванню

Будь-яка сторона, що здійснює діяльність фармаконагляду, у повному обсязі або частково, від імені або разом з власником реєстраційного посвідчення, може бути проінспектована з метою підтвердження її здатності для забезпечення належного виконання зобов'язань і нормативно-правових вимог фармаконагляду власником реєстраційного посвідчення.

Об'єкти, що підлягають проведенню інспекції, можуть знаходитись як на території України^N, так і за її межами. Інспекція об'єктів за межами України

^N може бути доречною у випадках, коли основний центр фармаконагляду, бази даних і/або основна діяльність локалізовані за межами України^N і неможливо у повному обсязі підтвердити їх відповідність вимогам фармаконагляду з об'єкту в Україні^N.

Тип і кількість інспектованих об'єктів повинні вибиратися відповідним чином, щоб забезпечувати досягнення основних цілей інспекції.

III.B.4. Масштаб інспекції

Масштаб інспекції буде залежати від її цілей, масштабу будь-яких минулих інспекцій, що проводились уповноваженим органом, а також від того, чи стосується інспекція системи в цілому чи окремого лікарського засобу (опис видів інспекцій, причин та настанови для різних видів інспекцій надається в розділі III.B.1.).

При плануванні масштабу інспекції слід враховувати:

- інформацію, представлену у МФСФ;
- інформацію, що стосуються функціонування системи фармаконагляду, наприклад, дані відповідності вимогам фармаконагляду, наявні у уповноваженого органу, такі як подача повідомлень та аудити якості даних;
- специфічні причини, що ініціювали інспекцію (див. розділ III.B.1.2. де наведені приклади причин);

Може бути доцільним запит на надання додаткових даних до проведення інспекції з метою вибору об'єктів чи з'ясування аспектів системи фармаконагляду.

III.B.4.1. Планові інспекції фармаконагляду

За допомогою планових інспекцій фармаконагляду повинна перевірятися відповідність законодавству та настановам України^N. Масштаби таких інспекцій повинні залежати від наступних складових (в залежності від конкретного випадку):

- повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою лікарських засобів (ICSRs):
 - збір, отримання та обмін повідомленнями, отриманими^N з різних джерел і підрозділів системи фармаконагляду, включаючи організації, залучені до виконання зобов'язань фармаконагляду власника реєстраційного посвідчення, та департаменти, діяльність яких не пов'язана із здійсненням нагляду за безпекою лікарських засобів;
 - оцінка повідомлень, включаючи механізми отримання та реєстрації оцінок репортерів, застосування заявником термінології побічних реакцій, визначення їх серйозності, передбаченості та встановлення причинно-наслідкового зв'язку. Крім прикладів повідомлень, отриманих з

України,^N слід також розглянути приклади повідомлень, отримані з інших країн (якщо доречно);

- відстеження наступних повідомлень та наслідків побічних реакцій, наприклад, заключні результати застосування лікарського засобу при вагітності чи підтвердження лікарем побічних явищ, повідомлених споживачем;
- звітність відповідно до вимог щодо різних типів повідомлень про побічні реакції та своєчасність такої звітності;
- реєстрація та архівування повідомлень про побічні реакції;
 - регулярно оновлювані звіти з безпеки (РОЗБ) (якщо застосовується):
- повнота та достовірність включених даних, адекватність рішень стосовно не включення даних;
- вирішення питань безпеки, представлення відповідних результатів аналізу та заходів;
- генерування звітів відповідно до вимог;
- своєчасність подання звітів;
 - постійна оцінка безпеки застосування:
- використання усіх відповідних джерел інформації для виявлення сигналу;
- правильне застосування методології аналізу;
- відповідність процедур^N розслідувань та наступних заходів; наприклад, запровадження рекомендацій після оцінки даних;
- реалізація ПУР або інших зобов'язань;
- своєчасне виявлення та надання повних та точних даних уповноваженому органу, зокрема, у відповідь на запити;
- імплементація затверджених змін до комунікацій з безпеки та інструкцій для медичного застосування, включаючи внутрішню розсилку та оприлюднення інформації з безпеки лікарських засобів для громадськості та/або медичних працівників;
- інтервенційні (якщо доцільно) та неінтервенційні клінічні дослідження:
 - повідомлення про підозрювані непередбачені серйозні побічні реакції (SUSARs) відповідно до директиви 2001/20/ЄС [15], положень Порядку проведення клінічних випробувань [16]^N і про випадки з неінтервенційних досліджень відповідно до директиви 2001/83/ЄС [1] та положень Порядку [2]^N;

- отримання, реєстрація та оцінка випадків, отриманих при проведенні інтервенційних та неінтервенційних досліджень (див. ICSRs);
- надання результатів дослідження та відповідної інформації з безпеки (наприклад, створення оновлюваних звітів з безпеки ліків, що знаходяться в стадії розробки (DSUR) та представлення інформації в РОЗБ), надання результатів післяреєстраційних досліджень з безпеки чи післяреєстраційних досліджень з ефективності, зокрема тих, що стосуються специфічних зобов'язань чи виконання ПУР;
- відповідний вибір довідкової інформації з безпеки, розробка дослідницьких брошур та інформації з безпеки для пацієнта;
- включення даних дослідження до поточної оцінки безпеки;
 - система фармаконагляду:
 - роль та обов'язки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд (УОВФ)/КОФ^N, наприклад, доступ до системи якості, МФСФ, індикаторів ефективності, звітів з аудитів та інспекцій; здатність УОВФ/КОФ^N застосовувати заходи для покращення відповідності вимогам;
 - роль та обов'язки власника реєстраційного посвідчення щодо системи фармаконагляду;
 - точність, повнота та супровід МФСФ;
 - якість та відповідність підготовки персоналу, кваліфікація та досвід персоналу;
 - повнота охоплення та дотримання системи якості у фармаконагляді, включаючи процеси контролю та гарантування якості;
 - відповідність комп'ютеризованих систем поставленим цілям;
 - договори та угоди з усіма відповідними сторонами, що відображають їх обов'язки та діяльність з фармаконагляду, та забезпечують їх дотримання.

Інспекція може включати систему контролю виконання умов видачі/подовження^N дії реєстраційного посвідчення та впровадження заходів з мінімізації ризиків, якщо вони стосуються безпеки лікарського засобу.

III.B.4.2. Інспекції, викликані певною причиною

Масштаб інспекції буде залежати від конкретної причини(ин). Деякі з цих причин, але не всі, перелічені у розділі III.B.4.1. та нижче:

- залучення та поінформованість УОВФ щодо проблем, пов'язаних з конкретним лікарським засобом;
- детальна перевірка процесів, процедур^N прийняття рішень, інформаційного обміну та діяльності, що стосуються певної причини, що послужила тригером проведення інспекції, та/або лікарського засобу.

III.B.4.3. Повторні інспекції

При визначенні масштабу повторної інспекції слід враховувати наступні аспекти:

- оцінка стану системи та/або плану(ів) коригуючих та запобіжних заходів за результатами минулої інспекції(й) фармаконагляду;
- оцінка значних змін, які були зроблені у системі фармаконагляду з моменту останньої інспекції (наприклад, зміни у базі даних фармаконагляду, злиття або поглинання компаній, значні зміни у контрактній діяльності, зміна УОВФ/КОФ);^N
- аналіз процесів та/або специфічних проблем, пов'язаних з конкретним лікарським засобом, які були визначені при оцінці інформації, наданої власником реєстраційного посвідчення, або які не були охоплені минулою інспекцією.

Масштаб повторної інспекції буде залежати від досвіду минулих інспекцій. Може бути доцільним провести повну оцінку системи фармаконагляду, наприклад, якщо минуло багато часу з моменту останньої інспекції. В цьому випадку масштаб повторної інспекції може залежати від елементів, перелічених у розділі III.B.4.1.

III.B.5. Інспекційний процес

Інспекції фармаконагляду необхідно планувати, координувати, проводити, звітувати про проведення, контролювати виконання зауважень та документувати відповідно до інспекційних процедур, розроблених та затверджених уповноваженим органом.^N Процедури інспекцій фармаконагляду включають, щонайменше, такі процеси:

- обмін інформацією;
- планування інспекції;
- дореєстраційні інспекції;
- координація інспекцій фармаконагляду в Україні^N;
- координація інспекцій в третіх країнах (включаючи інспекції підрядників у третіх країнах);
- підготовка інспекцій фармаконагляду;
- проведення інспекцій фармаконагляду;
- звітування за результатами інспекцій фармаконагляду та наступний контроль ;
- комунікація та пріоритезація інспекцій фармаконагляду та їх результатів;
- ведення обліку та архівування документів, отриманих під час або в результаті проведення інспекцій фармаконагляду;
- неоголошені інспекції;

- санкції та примусові заходи у випадку серйозної невідповідності вимогам;
- рекомендації з підготовки та досвіду інспекторів, які проводять інспекції фармаконагляду.

При необхідності ці процеси будуть переглядатися, оновлюватися чи доповнюватися новими процесами.

III.B.6. Післяінспекційний контроль

Якщо в ході інспекції фармаконагляду було виявлено недотримання зобов'язань фармаконагляду, необхідно здійснювати подальший контроль аж до повного виконання плану коригуючих та запобіжних заходів. У залежності від доцільності слід вжити наступних наглядових дій:

- оцінка плану коригуючих та запобіжних заходів власника реєстраційного посвідчення;
- оцінка періодичних звітів про виконання планів коригуючих та запобіжних заходів (за необхідності);
- повторна інспекція для оцінки відповідності запровадження заходів, передбачених планом коригуючих та запобіжних заходів;
- запити на надання даних, що раніше не надавалися; подання заяв на зміни (наприклад, зміни до інструкції для медичного застосування); подання аналізу наслідків впливу (наприклад, після аналізу даних, що раніше не розглядалися в процесі рутинної діяльності з виявлення сигналу);
- вимога розповсюдження повідомлення з безпеки, включаючи зміни до реєстраційних матеріалів лікарського засобу та/або рекламної інформації;
- запит на зустрічі з власником реєстраційного посвідчення для обговорення недоліків, їх впливу та планів заходів;
- комунікація результатів інспекції іншим регуляторним органам;
- інші заходи, пов'язані з лікарським засобом, в залежності від впливу виявлених недоліків та результатів запроваджених заходів (наприклад, вилучення з ринку, вжиття заходів щодо реєстраційних посвідчень чи щодо дозволів на проведення клінічних досліджень).

Для належного здійснення подальшого післяінспекційного контролю дуже важливим є обмін інформацією та комунікація між інспекторами та експертами. Детальний опис процесів взаємодії інспекторів та експертів, а також здійснення післяінспекційного контролю буде розроблений в подальшому при розробці процедур, зазначених у розділі III.B.5.

III.B.7. Регуляторні заходи та санкції

Згідно з законодавством України^N, з метою захисту громадського здоров'я, уповноважений орган повинен забезпечувати дотримання зобов'язань фармаконагляду. У випадку виявлення невідповідності вимогам фармаконагляду, заходи, яких необхідно вжити, повинні визначатися окремо

для кожного конкретного випадку недотримання зобов'язань. Який саме захід буде вжито залежатиме від потенційного негативного впливу недотримання зобов'язань фармаконагляду на здоров'я населення, проте для вжиття примусового заходу може розглядатися будь-який випадок недотримання зобов'язань. Як зазначено у статті 111(8) директиви 2001/83/ЄС [1], положень Порядку [2]^N, якщо необхідно, уповноважений орган повинен вжити необхідних заходів для гарантування того, що стосовно власника реєстраційного посвідчення вжиті ефективні, відповідні та стримуючі санкції. Крім того, регламент (ЄС) № 658/2007 [14] уповноважує Комісію накладати фінансові штрафи на власників реєстраційних посвідчень для гарантії примусового виконання певних зобов'язань, пов'язаних з реєстраційними посвідченнями на лікарські засоби, виданими відповідно до регламенту (ЄС) № 726/2004 [5].

Згідно настанови і, у відповідних випадках, вимог, встановлених законодавством, у випадку недотримання вимог фармаконагляду, можливі регуляторні заходи включають наступне:

- навчання та сприяння: уповноважений орган може вести діалог з представниками власника реєстраційного посвідчення (наприклад, у вигляді робочих зустрічей) з метою узагальнення виявлених невідповідностей, роз'яснення нормативно-правових вимог і очікувань регуляторного органу та для розгляду пропозицій власника реєстраційного посвідчення щодо коригуючих та запобіжних заходів;
- надання інформації уповноваженому органу чи регуляторним органам третіх країн в рамках домовленостей про конфіденційність;
- інспекція: власники реєстраційних посвідчень, які не дотримуються вимог фармаконагляду, можуть бути проінспектовані з метою визначення ступеню недотримання вимог, а потім повторно проінспектовані для підтвердження того, що відповідність вимогам досягнута;
- лист-попередження, заява про невідповідність або повідомлення про порушення: це інструменти, які може використовувати уповноважений орган, із зазначенням у них положень законодавства та настанов, що були порушені, для нагадування власникам реєстраційних посвідчень про їх зобов'язання фармаконагляду чи для перерахування заходів, які повинен здійснити власник реєстраційного посвідчення, та строків їх втілення з метою усунення невідповідності та з метою запобігання подальшим випадкам недотримання вимог фармаконагляду;
- уповноважений орган може оприлюднювати перелік власників реєстраційних посвідчень, у яких було виявлено серйозні чи постійні невідповідності вимогам;
- заходи щодо реєстраційного посвідчення, наприклад,
 - термінове обмеження, пов'язане з безпекою;
 - зміни до реєстраційних матеріалів;

- призупинення дії або анулювання реєстраційного посвідчення;
- затримка видачі нових реєстраційних посвідчень до тих пір, поки не будуть вжиті коригуючі та запобіжні заходи або до нових реєстраційних матеріалів не будуть включені додаткові умови з безпеки;
- вимога проведення дореєстраційної інспекції;
- відкликання лікарських засобів з ринку, наприклад, у випадку, якщо в інформацію про лікарський засіб (інструкцію для медичного застосування^N) не були внесені важливі застереження з безпеки;
- заходи, пов'язані з маркетинговою або рекламною інформацією;
- поправки до протоколу або призупинення клінічних досліджень з міркувань безпеки лікарського засобу;
- адміністративні штрафи, зазвичай фіксовані або нараховуються в залежності від доходів компанії чи стягуються на щоденній основі;
- кримінальне переслідування з можливістю ув'язнення (відповідно до національного законодавства).

III.B.8. Ведення документації та архівування

Принципи та вимоги, яких необхідно дотримуватися, будуть описані у процедурі ведення та архівування документації, отриманої під час або внаслідок інспекцій, як зазначено у розділі III.B.5.

III.B.9. Кваліфікація та підготовка інспекторів

Інспектори, залучені до проведення інспекції фармаконагляду, повинні бути співробітниками уповноваженого органу і призначалися на посаду на підставі їхнього досвіду та мінімальних вимог, визначених уповноваженим органом. Крім того, необхідно враховувати рекомендації щодо підготовки та досвіду, описані у відповідних процедурах щодо інспекцій фармаконагляду, про які йдеться у розділі III.B.5.

Інспектори повинні пройти навчання в об'ємі, достатньому для забезпечення компетентності та професійних знань, необхідних для підготовки і проведення інспекції та звітування про її результати. Вони повинні також пройти навчання щодо процесів та вимог фармаконагляду, щоб у випадку, якщо вони не мають відповідного досвіду, бути спроможними розуміти різні аспекти системи фармаконагляду.

Для забезпечення здійснення інспекції на належному рівні необхідно створити документально оформлені процеси. Зокрема, інспектори повинні бути обізнані щодо останніх змін у законодавстві та настанов фармаконагляду.

Навчання та досвід повинні бути документально підтверджені індивідуально для кожного інспектора та оцінюватися згідно з вимогами системи якості у фармаконагляді уповноваженого органу.

III.B.10. Управління якістю процесу інспекції фармаконагляду

Якість процесу інспекції фармаконагляду регулюється уповноваженим органом і є складовою його системи фармаконагляду та пов'язаною з нею системи якості, що означає, що цей процес також підлягає аудиту. Настанова із впровадження та підтримки системи фармаконагляду належної якості наведена у модулі 1.

Дотриманню належного рівня якості та стабільності роботи інспекцій сприяють процедури, зазначені у розділі III.B.5.

III.C. Діяльність з проведення інспекції фармаконагляду в Україні^N

III.C.1. Обмін інформацією

Уповноважений орган інформує МОЗ щодо результатів інспекції, зокрема, коли встановлено, що власник реєстраційного посвідчення не відповідає вимогам законодавства та відповідної настанови.^N

III.C.2. Роль уповноваженого органу^N

III.C.2.1. Загальна роль

Уповноважений орган відповідає за контроль того, що власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб відповідає вимогам фармаконагляду, викладеним у директиві 2001/83/ЄС [1], регламенті (ЄС) № 726/2004/ЄС [5] та положення Порядку [2]. У разі необхідності, він може проводити дореєстраційні інспекції з метою перевірки надійності та успішного використання існуючої або запропонованої системи фармаконагляду (ст. 19 ПП 520/2012 [6], положення Порядку [2]).^N

Уповноважений орган повинен мати достатньо ресурсів та призначати кваліфікованих інспекторів для забезпечення ефективної оцінки дотримання норм належної практики фармаконагляду. За необхідності інспектора(ів) може супроводжувати спеціаліст(и) у відповідних галузях.

Планування, координування, проведення, звітування про результати, здійснення післяінспекційного контролю та документальне оформлення інспекції фармаконагляду повинні здійснюватися згідно розроблених та затверджених уповноваженим органом^N процедур інспекцій фармаконагляду.

Планування та проведення інспекцій фармаконагляду буде розпочинатись підготовкою інспекційної програми, що ґрунтується на систематичному та ризик-орієнтованому підході, як зазначено у розділі III.B.2.

Уповноважений орган може проводити позапланові інспекції фармаконагляду, пов'язані із зареєстрованими в Україні^N лікарськими засобами.

III.C.2.2. Програми проведення інспекцій

Уповноважений орган повинен розробити програму планових інспекцій. Пріоритетність (першочерговість) ^N планових інспекцій буде визначатися на підставі потенційного ризику для громадського здоров'я, зважаючи на чинники, перераховані у розділі III.B.5. Загалом, власник реєстраційного посвідчення повинен інспектуватися на основі ризик-орієнтованого підходу, однак, принаймні, раз на чотири роки.

Якщо одна й та сама система фармаконагляду застосовується для лікарських засобів, зареєстрованих за різними процедурами, результати проведеної уповноваженим органом інспекції можуть застосовуватися до всіх препаратів, охоплених цією системою.

Програма планових інспекцій не буде включати позапланові інспекції, проте якщо проводиться позапланова інспекція, то вона може замінити необхідність проведення планової інспекції, в залежності від масштабів останньої.

III.C.3. Роль власників реєстраційних посвідчень та заявників

Власники реєстраційних посвідчень та заявники, які подали нові заяви на реєстрацію лікарського(их) засобу(ів), підлягають інспектуванню фармаконагляду (див. розділ III.B.1). Їх обов'язки у зв'язку з інспекціями включають, але не обмежуються, наступними:

- завжди бути готовими до інспекції, оскільки вона може проводитися без попередження;
- вести та надавати на вимогу інспекторів МФСФ, не пізніше ніж за 7 календарних днів після отримання запиту, відповідно до вимог статті 23(4) директиви 2001/83/ЄС [1] і статті 16(4) Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], положення Порядку [2]; ^N
- до початку інспектування забезпечувати згоду з боку об'єктів, вибраних для перевірки, до яких можуть відноситися організації, залучені власником реєстраційного посвідчення для виконання діяльності фармаконагляду;
- надавати інспекторам будь-яку інформацію та/або документацію, потрібну для підготовки інспекції, в зазначені терміни або під час проведення ЗАСФ;
- під час інспекції забезпечувати присутність відповідного персоналу, залученого до діяльності фармаконагляду або пов'язаної з ним діяльності, для інтерв'ю чи роз'яснення виникаючих питань;
- забезпечити доступ до відповідних даних фармаконагляду, принаймні, з одного місця в межах України ^N (ст.107(1) директиви 2001/83/ЄС [1], положення Порядку [2]). ^N
- Забезпечити належне та своєчасне виконання планів коригуючих та запобіжних заходів для розв'язання проблемних питань, виявлених під час інспекції, з встановленням пріоритетності критичних та/або істотних проблем.

III.C.4. Інспекційні внески

За проведення інспекцій стягуватимуться інспекційні внески (та, у відповідних випадках, інспекційні витрати) відповідно до Регламенту Ради (ЄС) № 297/95 [17 щодо внесків, які мають сплачуватися Європейському агентству за оцінку лікарських засобів, зі змінами та діючими нормами.

III.C.5. Прозорість

Інформація про проведення та результати інспекції і подальшого нагляду за усуненням недоліків може бути загальнодоступною. Це питання буде конкретизоване при складанні процедур проведення інспекцій, зазначених у розділі III.B.5.

Частина IV МОДУЛЬ IV – АУДИТ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ

IV.A. Вступ

Законодавство передбачає вимоги до уповноваженого органу та власників реєстраційних посвідчень щодо проведення аудиту їх систем фармаконагляду (ст. 101(2), ст. 104(2) Директиви 2004/83/ЄС [1], стаття 28f Регламенту (ЄС) 726/2004 [5], положення Порядку [2]^N), включаючи ризик-орієнтований аудит їх систем якості (ст. 13 (1), ст. 17 (1) IP 520/2012 [6], положення Порядку [2]).^N

Терміни «аудит(и) фармаконагляду» та «діяльність з аудиту фармаконагляду» в даному модулі включають у себе аудити систем фармаконагляду та аудит(и) системи якості для діяльності з фармаконагляду.

Мінімальні вимоги до систем фармаконагляду і систем якості визначені у Імплементативній постанові Комісії (ЄС) № 520/2012 (IP 520/2012) [6] щодо виконання діяльності з фармаконагляду, передбаченої Директивою 2001/83/ЄС [1], Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] та положеннях Порядку [2]. Особливості ризик-орієнтованих аудитів систем якості (для діяльності з фармаконагляду) описані у виконавчих заходах (ст. 8, 10, 11, 12, 13(1) IP 520/2012 [6] для власників реєстраційних посвідчень та ст. 8, 14, 15, 16, 17(1) для національних компетентних органів та Агентства).

Загальний опис та завдання системи фармаконагляду та системи якості для діяльності з фармаконагляду наведені в модулі I, а специфічні процеси фармаконагляду описані в кожному відповідному модулі НПФ.

Цей модуль містить рекомендації з планування та проведення аудитів діяльності з фармаконагляду. Метою даного модулю є забезпечення проведення аудитів фармаконагляду, зокрема, шляхом сприяння гармонізації, послідовності та спрощення процесу аудиту. Принципи, описані в даному модулі, узгоджуються з міжнародно визнаними розробленими відповідними міжнародними організаціями із стандартизації аудиту⁴ та оприлюдненими на

⁴ Більш докладну інформацію про Інститут внутрішніх аудиторів (ІА) можна знайти на веб-сайті: www.theiia.org; про Міжнародну організацію стандартизації (ІСО): www.iso.org; Асоціацію аудиту та контролю

відповідних веб-сайтах та передбачають проведення ризик-орієнтованого підходу до аудиту систем фармаконагляду.

У розділі IV.B. описані основні структури та процеси, яких необхідно дотримуватися при визначенні видів аудиту фармаконагляду, а також діяльності власників реєстраційних посвідчень та уповноваженого органу з планування та проведення аудитів фармаконагляду та звітування за результатами аудиту. В розділі IV.B. також наведено короткий опис системи якості у фармаконагляді та діловодства, підходу до ведення документації при проведенні аудиту фармаконагляду.

В розділі IV.C. описуються вимоги та методологія здійснення аудиту фармаконагляду власниками реєстраційних посвідчень та уповноваженим органом.

IV.B. Структури та процеси

IV.B.1. Аудит фармаконагляду, його мета та завдання

Метою аудиту фармаконагляду є перевірка відповідності та ефективності впровадження та функціонування системи фармаконагляду, в тому числі, її системи якості, шляхом вивчення та оцінки об'єктивних фактичних даних.

Аудит – це системний, упорядкований, незалежний та документований процес отримання та об'єктивної оцінки фактів з метою визначення ступеню виконання критеріїв аудиту, що сприяє покращенню управління ризиками та здійснення процесів контролю й управління. Аудиторські факти складаються із записів, документальних підтверджень та іншої інформації, що має відношення до критеріїв аудиту та яку можна перевірити. Критеріями аудиту (для кожного завдання аудиту) є стандарти виконання та контролю діяльності, по відношенню до яких буде оцінюватись сторона, яка перевіряється, та її діяльність. Застосовано до фармаконагляду критерії аудиту повинні відображати вимоги до системи фармаконагляду, включаючи систему якості у фармаконагляді, визначені законодавством та НПФ.

IV.B.2. Ризик-орієнтований підхід до аудиту системи фармаконагляду

Ризик-орієнтований – це підхід, що використовує методи для визначення зон ризику. Під ризиком у цьому випадку слід розуміти ймовірність виникнення подій, що можуть негативно вплинути на виконання поставлених завдань, враховуючи тяжкість наслідків та/чи вірогідність того, що такий ризик не буде виявлено за допомогою інших методів. Ризик-орієнтований підхід до аудиту зосереджується на сферах найвищого ризику для системи фармаконагляду організації, включаючи її систему якості діяльності з фармаконагляду. В контексті фармаконагляду найбільш серйозну увагу слід приділити ризику для громадського здоров'я. Ризик можна оцінити на наступних етапах:

- планування аудиту на стратегічному рівні, результатом чого є розробка стратегії аудиту (довгостроковий підхід), яку має схвалити вище керівництво;
- планування аудиту на тактичному рівні, результатом якого є програма аудиту, визначення завдань, обсягів та обмежень аудиту, які часто називають масштабом аудиту; та
- планування аудиту на оперативному рівні, результатом якого є розробка плану аудиту для індивідуальних аудиторських робіт, визначення пріоритетних завдань аудиту на основі оцінки ризику та використання методів ризик-орієнтованого вибіркового дослідження і тестування, звітність за результатами аудиту у відповідності до відносного рівня ризику, а також рекомендації аудиту згідно із запропонованою системою оцінювання [див. IV.B.2.3.1.]

Проведену оцінку ризику слід належним чином задокументувати для стратегічного, тактичного та оперативного планування аудиту системи фармаконагляду у суб'єкта системи фармаконагляду (див. IV.B.2.1., IV.B.2.2. та IV.B.2.3. відповідно).

IV.B.2.1. Планування аудиту на стратегічному рівні

Стратегія аудиту – це документ, у якому визначається як буде здійснюватися діяльність з аудиту більш ніж впродовж року, зазвичай – протягом 2-5 років. Стратегія аудиту включає в себе перелік аудитів, що обґрунтовано можуть проводитись. Стратегія аудиту використовується для визначення напрямків аудиту, предмету аудиту, а також методів та припущень (включаючи, наприклад, оцінку ризиків), на яких базуватиметься програма аудиту.

Стратегія аудиту повинна охоплювати питання організації управління процесом, управління ризиками та засоби внутрішнього контролю усіх складових системи фармаконагляду, в тому числі:

- усі процеси та завдання фармаконагляду;
- систему якості діяльності з фармаконагляду;
- взаємодію та зв'язки з іншими департаментами організації щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, якщо доречно;
- діяльність з фармаконагляду, яку проводять підпорядковані організації, чи діяльність, делеговану іншим організаціям (наприклад, регіональним центрам, які подають інформацію, філіалам власників реєстраційних посвідчень і третім сторонам, таким як контрактні організації та інші постачальники послуг).

При проведенні оцінки ризиків слід враховувати, але не обмежуватись наведеними нижче у довільному порядку факторами ризику:

- зміни в законодавстві та в НПФ;

- істотна реорганізація чи реструктуризація системи фармаконагляду, злиття, поглинання (зокрема, в першу чергу, це стосується власників реєстраційних посвідчень, оскільки це може призвести до значного збільшення кількості препаратів, для яких використовується ця система);
- зміни в ключових управлінських функціях;
- ризик наявності неадекватно підготованих та недосвідчених співробітників з фармаконагляду, наприклад, внаслідок значного плину кадрів, недоліків навчального процесу, реорганізації, збільшення обсягів роботи, тощо;
- значні зміни в системі фармаконагляду з моменту попереднього аудиту, наприклад, впровадження нової бази (баз) даних для діяльності з фармаконагляду, чи значне оновлення існуючої бази (баз) даних, зміни в процесах і діяльності, спрямовані на виконання нових чи змінених нормативно-правових вимог;
- перший лікарський засіб на ринку (для власника реєстраційного посвідчення);
- лікарський(і) засіб(и) на ринку щодо яких вимагаються специфічні заходи з мінімізації ризику чи інші специфічні умови безпеки такі, як вимога здійснення додаткового моніторингу;
- ступінь критичності процесу, наприклад:
 - для уповноваженого органу: наскільки критичним є вид діяльності/процес для належного функціонування системи фармаконагляду і досягнення загальної мети охорони здоров'я;
 - для власників реєстраційних посвідчень: наскільки критичним є вид діяльності/процес для належного функціонування системи фармаконагляду. При прийнятті рішення стосовно того, коли проводити аудит філіалу чи третьої сторони, власник реєстраційного посвідчення повинен врахувати крім зазначених у цьому переліку факторів, ще й характер та критичність діяльності з фармаконагляду, яку виконує філіал чи третя сторона від імені власника реєстраційного посвідчення;
- результати попередніх аудитів, наприклад, відомості про те, чи взагалі коли-небудь проводився аудит виду діяльності/процесу (якщо ні, тоді це слід враховувати в залежності від критичності процесу); якщо вид діяльності/процес проходили аудит, то результати аудиту є фактором, який слід враховувати при прийнятті рішення щодо проведення повторного аудиту цього виду діяльності/процесу, включаючи імплементацію погоджених заходів;
- визначення процедурних недоліків, що стосуються специфічних видів діяльності/процесів;
- інша інформація щодо дотримання вимог законодавства та керівних принципів, наприклад:

- для уповноваженого органу: інформація з системи показників дотримання законодавства (як описано у Імплементативній Постанові Комісії щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] Європейського Парламенту і Ради і Директивою 2001/83/ЄС [1]), на основі скарг, із зовнішніх джерел, наприклад, аудитів/оцінок уповноваженого органу зовнішніми організаціями;
- для власників реєстраційних посвідчень: інформація з системи показників дотримання законодавства (як описано у Імплементативній Постанові Комісії щодо здійснення діяльності з фармаконагляду, передбаченої Постановою (ЄС) № 726/2004 [5] Європейського Парламенту і Ради і Директивою 2001/83/ЄС [1]), за результатами інспекцій (див. Модуль III), на основі скарг, з інших зовнішніх джерел, наприклад, аудитів;
- інші організаційні зміни, що можуть негативно вплинути на вид діяльності, наприклад, якщо впроваджуються зміни у допоміжні функції (наприклад, підтримка інформаційних технологій) і це може негативно вплинути на діяльність з фармаконагляду.

IV.B.2.2. Планування аудиту на тактичному рівні

Програма аудиту – це опис одного чи декількох аудитів, запланованих на визначений період часу, зазвичай, на рік. Програму аудиту слід розробляти згідно з довгостроковою стратегією аудиту. Програму аудиту має схвалити вище керівництво суб'єкта фармаконагляду, яке несе загальну відповідальність за структуру та організацію поточної діяльності та управління.

Ризик-орієнтована програма аудиту повинна базуватися на належній оцінці ризику та зосереджуватися на наступному:

- система якості діяльності з фармаконагляду;
- критично важливі процеси фармаконагляду (див., наприклад, модуль I і ст. 11, ст. 15 III);
- ключові системи контролю діяльності з фармаконагляду;
- сфери діяльності високого ризику визначені після того, як були впроваджені елементи контролю чи вжиті заходи для зменшення ризику.

Ризик-орієнтована програма аудиту повинна також враховувати види діяльності, недостатньо охоплені аудитом в минулому, а також визначені сфери високого ризику та/чи специфічні вимоги керівництва та/чи осіб, відповідальних за здійснення фармаконагляду.

Документація програми аудиту повинна містити короткий опис плану кожного запланованого аудиту із зазначенням його масштабу та завдань.

Обґрунтування строків, періодичності та масштабів аудитів, включених до програми аудитів, повинно базуватися на документально оформленій оцінці ризику. Однак, ризик-орієнтовані аудити фармаконагляду слід проводити регулярно у відповідності до вимог законодавства.

Внесені зміни до програми аудиту повинні бути належним чином задокументовані.

IV.B.2.3. Планування аудиту на оперативному рівні та підготовка звітів

IV.B.2.3.1. Планування аудиту та робота на місцях

Організація повинна забезпечити наявність письмових процедур, що стосуються планування та проведення індивідуальних аудитів. У процедурах з аудиту повинні зазначатися строки усіх етапів, необхідних для проведення аудиту. Організація повинна забезпечити проведення аудитів у відповідності до письмових процедур, що узгоджуються з цим модулем НПФ.

Аудити фармаконагляду повинні проводитись відповідно до затвердженої ризик-орієнтованої програми (див. IV.B.2.2.). При плануванні аудиту аудитор визначає та оцінює ризики, що стосуються тієї чи іншої сфери діяльності з фармаконагляду, яка підлягає аудиту, та застосовує найбільш оптимальні ризик-орієнтовані методи вибіркового дослідження і тестування, документуючи метод аудиту в плані аудиту.

IV.B.2.3.2. Звітність

Висновки аудиторів бути задокументовані у звіті з аудиту і повинні своєчасно доведені до відома керівництва. Процес аудиту повинен передбачати механізм надання інформації про результати аудиту суб'єкту аудиту, отримання зворотного зв'язку і надання результатів аудиту керівництву і зацікавленим сторонам, включаючи осіб, відповідальних за систему фармаконагляду, у відповідності до вимог законодавства та і рекомендацій з аудиту фармаконагляду. Результати аудиту повинні надаватися відповідно до рівня відносного ризику і класифікуватися з метою визначення їх критичності по відношенню до ризиків, що впливають на процеси чи компоненти процесів. Система класифікації повинна бути визначена в описі системи якості у фармаконагляді та повинна враховувати порогові значення, зазначені нижче, які будуть використовуватись у подальшій звітності відповідно до законодавства як зазначено у розділі IV.C.2:

- критичні невідповідності – принципові недоліки одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, що негативно впливають на всю систему фармаконагляду та/чи права, безпеку й благополуччя пацієнтів, чи потенційно становить ризик для системи охорони здоров'я та/чи є серйозним порушенням законодавства;
- суттєві невідповідності – значні недоліки однієї чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, чи принциповий недолік частини одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, що негативно відображається на усьому процесі та/чи може потенційно негативно вплинути на права, безпеку та благополуччя пацієнтів, та/чи потенційно становить ризик для системи охорони здоров'я та/чи є порушенням законодавства, хоча це порушення і не вважається серйозним;

- незначні невідповідності – недоліки частини одного чи декількох процесів або процедур фармаконагляду, які, як очікується, не спричинять негативного впливу на всю систему фармаконагляду чи її процеси, та/чи права, безпеку та благополуччя пацієнтів.

Питання, що вимагають негайного вирішення, повинні у терміновому порядку доводитися до відома керівництва об'єкту аудиту та вищого керівництва.

IV.B.2.4. Заходи за результатами аудиту та наступного контролю

Заходи, що наведені в даному розділі настанови, тобто, негайні дії, оперативні дії, дії в адекватні строки, проблеми, що вимагають негайного вирішення чи термінового інформування, призначені для виконання в належні строки, доцільні та відповідають відносному ризику для системи фармаконагляду. Необхідно встановити першочерговість коригуючих та превентивних заходів для усунення критичних та суттєвих невідповідностей. Точні строки для проведення^N заходів, пов'язаних з усуненням конкретної критичної невідповідності, можуть розрізнятися в залежності від особливостей виявлених невідповідностей та запланованих заходів.

Керівництво організації несе відповідальність за забезпечення наявності в організації механізмів для адекватного реагування на проблеми, виявлені під час аудиту фармаконагляду. Заходи повинні включати аналіз першопричин виявлених недоліків, аналіз впливу виявлених невідповідностей, а також підготовку плану коригуючих та превентивних заходів, якщо необхідно.

Вище керівництво і особи, наділені керівними повноваженнями, повинні забезпечити запровадження ефективних заходів для усунення недоліків, виявлених в результаті проведення аудиту. Запровадження погоджених заходів повинно систематично контролюватися. Інформація про стан запровадження повинна періодично доводитися до відома керівництва у відповідності до запланованих дій.

Факти завершення заходів з усунення невідповідностей слід фіксувати для документального підтвердження того, що для усунення проблем, виявлених під час аудиту фармаконагляду, було вжито необхідних заходів.

В програмі аудиту системи фармаконагляду слід передбачити можливість проведення контрольних аудитів. Такі аудити слід проводити по мірі необхідності з метою перевірки завершення погоджених заходів (ст. 13(2), ст. 17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2]).^N

IV.B.3. Система якості та ведення документації

IV.B.3.1. Компетенція аудиторів та управління якістю аудиторської діяльності

IV.B.3.1.1. Незалежність та об'єктивність аудиту та аудиторів

Організація повинна призначити специфічні обов'язки для проведення аудиту фармаконагляду. Аудит фармаконагляду повинен бути незалежним.

Керівництво організації повинно забезпечити незалежність і об'єктивність аудиторів^N та документально це зафіксувати.

Аудиторам не повинні перешкоджати у визначенні масштабів аудиту, під час виконання аудиту фармаконагляду, та інформування про його результати. Аудитори повинні співпрацювати з вищим керівництвом, яке несе повну відповідальність за виконавчу і управлінську структуру, що дозволить аудитору(ам) виконувати свої обов'язки та надавати незалежні об'єктивні аудиторські висновки. Аудитори можуть консультуватися з експертами, співробітниками, залученими до процесів фармаконагляду, та з УОВФ (та/або КОФ)^N; однак, аудитори повинні бути неупередженими, переконаними в результатах своєї роботи і не йти на жодні компроміси, які могли б зашкодити якості їх роботи. Принцип об'єктивності вимагає від аудиторів не робити свої висновки з питань аудиту системи фармаконагляду в залежності від думки інших осіб.

IV.B.3.1.2. Кваліфікація, навички й досвід аудиторів та постійне підвищення кваліфікації

Аудитори повинні демонструвати та підтримувати професіоналізм щодо знань, навичок та здібностей, необхідних для ефективного проведення і/або участі у проведенні аудиту фармаконагляду. Професійний рівень аудиторів забезпечується завдяки навчанню, досвіду роботи та підготовки, і колективно вони повинні мати знання, навички та вміння з наступних питань:

- принципи, процедури та методи аудиту;
- чинне законодавство, нормативно-правові акти та інші вимоги, що стосуються фармаконагляду;
- діяльність, процеси та системи фармаконагляду;
- система(и) управління;
- організаційні системи.

IV.B.3.1.3. Оцінка якості аудиторської діяльності

Оцінку якості аудиторської роботи можна проводити за допомогою поточної та періодичної оцінки усієї аудиторської діяльності, на основі коментарів об'єктів аудиту та самостійної оцінки аудиторської діяльності (наприклад, забезпечення якості аудиторської діяльності, дотримання вимог кодексу поведінки, програми аудиту і аудиторських процедур).

IV.B.3.2. Проведення аудиту зовнішніми постачальниками аудиторських послуг

Основна відповідальність за функціонування та ефективність системи фармаконагляду покладена на організацію (наприклад, уповноважений орган чи власник реєстраційного посвідчення). Якщо організація вирішить скористатися послугами зовнішнього постачальника аудиторських послуг для запровадження вимог з проведення аудиту фармаконагляду, описаних у даному модулі НПФ і для проведення аудиту фармаконагляду:

- вимоги і підготовка оцінки аудиторського ризику, стратегії і програми аудиту та окремих аудиторських завдань повинні бути доведені організацією до відома зовнішніх постачальників аудиторських послуг у письмовій формі;
- масштаб, завдання та процедурні вимоги до аудиту повинні бути доведені організацією до відома зовнішніх постачальників аудиторських послуг у письмовій формі;
- організація повинна отримати та документально зафіксувати дані про гарантовану незалежність та об'єктивність зовнішнього постачальника аудиторських послуг;
- зовнішній постачальник аудиторських послуг повинен дотримуватись відповідних положень даного модуля НПФ.

IV.B.3.3. Зберігання звітів про результати проведеного аудиту

Зберігання звітів про результати проведеного аудиту та матеріалів повинно відповідати вимогам, викладеним у розділі I.B.10 модуля I.

IV.C. Концепція та організаційна структура

IV.C.1. Власники реєстраційних посвідчень в Україні^N

IV.C.1.1. Вимоги до проведення аудиту

Власник реєстраційного посвідчення в Україні^N повинен проводити регулярні ризик-орієнтовані аудити своїх систем фармаконагляду (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N, включаючи аудит(и) своєї системи якості, для забезпечення відповідності системи якості вимогам до системи якості (ст. 8, 10, 11, 12, 13(1) ПП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (ст. 13(1) ПП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

Подальші вимоги до звітів про результати проведеного аудиту власника реєстраційного посвідчення див. розділ IV.C.2.

IV.C.1.1.1. Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд

Обов'язки УОВФ, (КОФ на національному рівні)^N щодо аудиту викладено у модулі I. Крім того, УОВФ (КОФ на національному рівні), повинна отримувати звіти з аудитів та надавати аудиторам інформацію, що стосується оцінки ризиків, включно з даними про стан коригуючих та превентивних заходів.

УОВФ (КОФ на національному рівні)^N, повинна бути поінформована про усі результати аудиту, що стосуються системи фармаконагляду в Україні^N, незалежно від того, де він проводився.

IV.C.1.2. Уповноважений орган

IV.C.1.2.1. Вимоги до проведення аудиту

Уповноважений орган повинен регулярно проводити незалежний аудит своїх завдань з фармаконагляду (ст. 28f Постанови 726/2004 [5] та положення Порядку [2])^N та регулярний аудит своєї системи фармаконагляду (ст. 101(2) Директиви 2001/83/ЄС [1] та положення Порядку [2])^N. Крім обов'язкового проведення аудиту системи/завдань з фармаконагляду, уповноважений орган зобов'язаний проводити ризик-орієнтований аудит системи якості, через регулярні інтервали відповідно до загальної методології, з метою гарантування відповідності системи якості з метою забезпечення їх вимогам законодавства (ст. 8, 14, 15, 16, 17(1) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (17(2) ІП 520/2012 [6] та положення Порядку [2])^N.

IV.C.1.2.2. Загальна методологія

Для того, щоб система аудиту була ефективною, усі аудиторські перевірки в уповноваженого органу повинні проводитися згідно загальної методології. Це має забезпечити гармонізовані заходи з планування, реалізації та звітування.

IV.C.2. Вимоги до аудиторських звітів

IV.C.2.1. Звітність власника реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення повинен зазначити критичні та суттєві результати будь-якого аудиту, що стосується системи фармаконагляду, у МФСФ (див. модуль II). На основі результатів аудиту власник реєстраційного посвідчення повинен забезпечити підготовку та реалізацію відповідного детального плану коригуючих та запобіжних заходів. Після того як ці заходи буде повністю реалізовано, це повідомлення можна буде видалити з МФСФ (ст. 104(2) Директиви 2001/83/ЄС [1], ст. 13(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N. Для видалення будь-яких даних/відомостей щодо результатів аудиту з МФСФ необхідні об'єктивні докази (див. модуль II).

Власники реєстраційних посвідчень повинні забезпечити зберігання списку усіх запланованих та завершених аудитів у додатку МФСФ (ст. 3(5) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N, а також дотримання своїх зобов'язань щодо звітування згідно з вимогами законодавства, НПФ та внутрішніми політиками звітування. Дати та результати аудитів та контрольних аудитів повинні бути задокументовані (ст. 13(2) ІП 520/2012 [6], положення Порядку [2])^N.

IV.C.2.2. Звіти про результати проведеного аудиту уповноваженим органом

Уповноважений орган повинен забезпечити надання звітів про результати проведеного аудиту згідно з вимогами законодавства, НПФ та внутрішніми політиками звітування.

Уповноважений орган повинен звітувати про результати своїх аудитів системи фармаконагляду до регуляторного органу у терміни відповідно до законодавства.

IV.C.3. Конфіденційність

Документи та інформація, зібрані внутрішнім аудитором, повинні використовуватися з урахуванням рівня конфіденційності та вимог Директиви 95/46/ЄС [12] (Постанова (ЄС) № 45/2001 для установ ЄС [18]) та положень Порядку [2]^N і національного законодавства із захисту фізичних і юридичних осіб стосовно обробки, використання та надання персональних даних.

IV.C.4. Прозорість

Уповноважений орган оприлюднює звіти із виконання завдань фармаконагляду.

(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Directive № 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128 (Директива № 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для застосування людям//Official Journal of the European Communities. – L 311, 28.11.2001. – p. 67-128).
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2011 року № 1005), «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.
3. Directive № 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010. (Директива № 2010/84/ЄС Європейського парламенту та Ради від 15 грудня 2010 року про внесення поправок в тому, що стосується фармаконагляду//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010).
4. Regulation (EU) № 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal

- products for human use, Regulation (EC) № 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) № 1394/2007 on advanced therapy medicinal products//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010. (Регламент (ЄС) № 1235/2010 Європейського парламенту та Ради від 15 грудня 2010 року про внесення змін, щодо фармаконагляду лікарських засобів для людини до Регламенту (EC) № 726/2004, що встановлює процедури Співтовариства для вирішення і спостереження лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії та створення Європейського агентства з лікарських засобів, та Регламенту (ЄС) № 1394/2007 щодо високотехнологічних лікарських засобів//Official Journal of the European Union. – L 348, 31.12.2010).
5. Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency//Official Journal of the European Union. – L 136, 30.04.2004. (Регламент (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року встановлює процедури Співтовариства для вирішення і спостереження лікарських засобів для людини і ветеринарного використання і створення Європейське агентство з лікарських засобів//Official Journal of the European Union. – L 136, 30.04.2004).
 6. Commission implementing regulation (EU) № 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council//Official Journal of the European Union. – L 159, 20.06.2012. (Імплементативна постанова Комісії (ЄС) № 520/2012 від 19 червня 2012 року на виконання діяльності фармаконагляду, передбаченої в Регламенті (ЄС) № 726/2004 Європейського парламенту і Ради та Директиви № 2001/83/ЄС Європейського парламенту і Ради//Official Journal of the European Union. – L 159, 20.06.2012).
 7. Наказ Міністерства охорони України від 26 серпня 2005 року № 426, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3), «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів

- про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349.
8. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products//Official Journal of the European Union.– L 334, 12.12.2008. (Регламент Комісії (EC) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 року з обстеження варіацій за умовами торгової ліцензії для лікувальних продуктів для використання людиною і ветеринарних лікарських препаратів//Official Journal of the European Union.– L 334, 12.12.2008).
 9. Commission Regulation (EC) № 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorization for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union.– L 159, 27.6.2003. – p. 24-45 (Постанова Комісії (EC) № 1085/2003 від 3 червня 2003 стосовно оцінки змін в умовах торгової ліцензії на лікарські препарати для людини та лікарські препарати для ветеринарії, що знаходяться у сфері дії Постанови Ради (EEC) № 2309/93 // Official Journal of the European Union.– L 159, 27.6.2003. – p. 24-45).
 10. Directive № 2005/36/EC of the European parliament and of the council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications//Official Journal of the European Union.– L 255, 30.09.2005. (Директива № 2005/36/EC Європейського Парламенту та Ради від 7 вересня 2005 року про визнання професійних кваліфікацій//Official Journal of the European Union.– L 255, 30.09.2005).
 11. Наказ Міністерства юстиції України № 578/5 від 12 квітня 2012 року «Про затвердження Переліку типових документів, що створюються під час діяльності органів державної влади та місцевого самоврядування, інших установ, підприємств та організацій, із зазначенням строків зберігання документів», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 17 квітня 2012 р. за № 571/20884.
 12. Directive № 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data//Official Journal of the European Communities. – L 281, 23.11.95 (Директива № 95/46/EC Європейського парламенту та Ради від 24

- жовтня 1995 року про захист фізичних осіб стосовно обробки персональних даних та про вільний рух таких даних//Official Journal of the European Communities. – L 281, 23.11.95).
13. Decision № 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 setting up a network for the epidemiological surveillance and control of communicable diseases in the Community//Official Journal of the European Union.– L 268, 03.10.1998, p. 1-7 (Рішення № 2119/98/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 24 вересня 1998 року, що встановлює мережу епідеміологічного контролю та контролю за інфекційними захворюваннями у Співтоваристві//Official Journal of the European Union.– L 268, 03.10.1998, p. 1-7).
 14. Commission regulation (EC) № 658/2007 of 14 June 2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations in connection with marketing authorisations granted under Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council//Official Journal of the European Union.– L 155, 15.06.2007 (Регламент комісії (EC) № 658/2007 від 14 червня 2007 року відносно фінансових санкцій за порушення певних зобов'язань у зв'язку з маркетинговими дозволами, що надані відповідно до Правил (EC) № 726/2004 Європейського парламенту та Ради//Official Journal of the European Union.– L 155, 15.06.2007).
 15. Directive № 2001/20/EC of the european parllament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use//Official Journal of the European Communities. – L 121, 01.05.2001 (Директива № 2001/20/EC Європейського Парламенту та Ради від 4 квітня 2001 року на зближення законів, правил та адміністративних положень держав – членів у зв'язку із здійсненням належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань на лікарські препарати для застосування у людини//Official Journal of the European Communities. – L 121, 01.05,2001).
 16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

17. Council Regulation (EC) № 297/95 of 10 February 1995 on fees payable to the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products//Official Journal of the European Union.– L 35, 15.02.1995, p.1 (Регламент Ради (ЄС) № 297/95 від 10 лютого 1995 року про збір, який сплачується до Європейського агентства з оцінки лікарських засобів//Official Journal of the European Union.– L 35, 15.02.1995, p.1).
18. Regulation (EC) № 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data//Official Journal of the European Communities. – L 8, 12.01.2001, Регламент (ЄС) № 45/2001 Європейського Парламенту та Ради від 18 грудня 2000 року про захист осіб щодо обробки особистих даних інституціями та органами Співтовариства та про вільну передачу такої інформації//Official Journal of the European Communities. – L 8, 12.01.2001).
19. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).
20. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants. – V. 2C– Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). – (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2С. – Керівництво з Короткої характеристики лікарських засобів) [].
21. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/ І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/ М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
23. EMA/541760/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems» (Настанова з належної практики фармаконагляду. Модуль I - Фармаконагляд та його система якості).

24. ЕМА/816573/2011 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду).
25. ЕМА/119871/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль III – Аудит фармаконагляду).
26. ЕМА/228028/2012 «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits» (Настанова з належної практики фармаконагляду (НПФ) Модуль IV – Аудит системи фармаконагляду).

Ключові слова: фармаконагляд, безпека застосування лікарських засобів аудит, якість

