

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР**

**Принципи складання та порядок
подання виробником інформації про
побічні реакції лікарського засобу**

Методичні рекомендації

Київ-2007

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР

Схвалено на засіданні
науково-експертної ради
ДФЦ МОЗ України
(Протокол № 9 від 25.10.2007 р.)

**Принципи складання та порядок
подання виробником інформації про
побічні реакції лікарського засобу**

Методичні рекомендації

Київ-2007

Авторський колектив

проф. Вікторов О.П.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР

**Принципи подання інформації про побічну дію лікарських засобів
при їх медичному застосуванні**

Методичні рекомендації для лікарів

Київ-2004

проф. Мальцев В.І.

канд. мед. наук Матвєєва О.В.

канд. мед. наук Ковтун Л.І.

Логвіна І.О.

Вірста О.В.

Рецензенти:

акад. АМН України, чл.-кор НАН України, проф. Трахтенберг І.М.

проф. Ципкун А.Г.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ДФЦ – Державний фармакологічний центр МОЗ України

ЄС – Європейське Співтовариство

ЛЗ – лікарський засіб

ПЛЗ – підозрюваний лікарський засіб

ПР – побічна реакція

РОЗБ – регулярно оновлюваний звіт з безпеки

ІСН – Міжнародна Конференція з гармонізації

ЕМЕА – Європейське Агентство з оцінки медичних продуктів

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1 Фармакологічний нагляд в Україні	6
1.1 Основні завдання і напрями діяльності Відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України.....	6
1.2 Нормативна база здійснення фармакологічного нагляду та джерела інформації про побічні реакції лікарських засобів в Україні	7
2 Роль виробника в здійсненні фармакологічного нагляду	9
2.1 Порядок подання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні	11
2.2 Вимоги до складання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні	17
2.3 Порядок подання виробником (або його представником) регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування.....	22
2.4 Вимоги до складання виробником (або його представником) регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування.....	31
ЛІТЕРАТУРА	72
Додаток.....	73

ВСТУП

Друга половина ХХ і початок нинішнього століття характеризується значними досягненнями в області біології, медицини, фармакології й фармації. Наслідком цього стало істотне розширення арсеналу лікарських засобів (ЛЗ). Однак виникла потреба в поглибленні аналізу причин виникнення, вивчення механізмів розвитку побічних реакцій (ПР) ЛЗ, починаючи з їх розробки до впровадження в широку медичну практику [1].

Зазначене вище стало підґрунтям для створення фармакологічного нагляду – державної система збору, наукової оцінки й контролю інформації про ПР ЛЗ в умовах їхнього звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у країні ЛЗ.

У більшості країн створені й удосконалюються служби фармакологічного нагляду, ВООЗ здійснює керівництво програми Міжнародного моніторингу безпеки ЛЗ, у якій сьогодні бере участь понад 80 країн світу, у тому числі, починаючи з 2002 р., й Україна.

В Україні система фармакологічного нагляду існує з 1996 р. Координує її діяльність Державний фармакологічний центр МОЗ України, підрозділом якого є відділ фармакологічного нагляду, куди надходить, обробляється й аналізується інформація про ПР ЛЗ. До складу відділу входять регіональні відділення, співробітники яких взаємодіють із усіма учасниками системи обігу ліків: від виробника – до пацієнта.

Нормативна база здійснення фармакологічного нагляду представлена діючими наказами МОЗ України, які гармонізовані як з європейськими директивами, так і вимогами ВООЗ.

Слід зазначити, що становлення системи фармакологічного нагляду на фармацевтичних підприємствах в Україні лише розпочалося. Колектив авторів сподівається, що ці методичні рекомендації сприятимуть цьому процесу та підняттю рівня контролю за безпекою ЛЗ з боку виробника/або його представника до рівня тих країн, де фармакологічний нагляд здійснюється з урахуванням сучасних світових вимог.

1 ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД В УКРАЇНІ

В Україні після проголошення незалежності вперше в історії системи охорони здоров'я офіційним вивченням ПР ЛЗ розпочав займатись з 1996 р. підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України – Центр побічної дії ліків. Діяльність його була спрямована на збір та аналіз, в першу чергу тієї інформації про ПР, які реєструвались при проведенні офіційних клінічних випробувань ЛЗ. Одночасно розпочалось створення бази даних спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ. В 1999 році ця структура була перетворена у Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру МОЗ України (ДФЦ) (правонаступник Фармакологічного комітету) [1].

1.1 Основні завдання і напрями діяльності Відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України

Відділ фармакологічного нагляду є експертним підрозділом ДФЦ МОЗ України.

У своїй діяльності Відділ керується чинним законодавством України, Законом України “Про лікарські засоби”, “Статутом ДФЦ МОЗ України”, відповідними нормативними актами МОЗ України, міжнародними вимогами щодо проведення клінічних випробувань ЛЗ (ICH, GCP) та здійснення фармакологічного нагляду (ICH, Директиви Ради ЄС).

До завдань Відділу відносяться:

- впровадження в практику охорони здоров'я системи фармакологічного нагляду;
- розробка сучасної методології з питань організації контролю за безпекою ЛЗ при їх медичному застосуванні;
- розробка та впровадження сучасної методології з питань вивчення ПР ЛЗ;
- участь у розробці та впровадженні регламентуючих документів з організації та здійснення контролю за ПР ЛЗ, а також експертизи матеріалів з ПР ЛЗ в Україні;

- здійснення консультативно-методичної та просвітницької діяльності в галузі контролю за безпекою ЛЗ;
- проведення постійного аналізу та узагальнення інформації про ПР ЛЗ з метою надання обґрунтованих рекомендацій для проведення безпечної фармакотерапії та фармакопрофілактики у хворих;
- проведення експертизи перереєстраційних матеріалів з питань безпеки ЛЗ;
- здійснення разом з Головним управлінням освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України заходів щодо вдосконалення перед- та післядипломної підготовки лікарів та провізорів у вищих медичних навчальних закладах та закладах післядипломної освіти III – IV рівнів акредитації в частині нагляду за ПР ЛЗ;
- здійснення контролю за виконанням лікарями, керівниками лікувально-профілактичних закладів України, виробниками ЛЗ/їх представниками (далі – виробник) інструкцій, регламентуючих здійснення фармакологічного нагляду;
- обмін інформацією про ПР ЛЗ з ВООЗ;
- публікація матеріалів з питань ПР ЛЗ у засобах періодичної медичної інформації та інших виданнях.

1.2 Нормативна база здійснення фармакологічного нагляду та джерела інформації про побічні реакції лікарських засобів в Україні

Здійснення фармакологічного нагляду в Україні регламентується наказом МОЗ України від 26.12.2006 р. №898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування” (zareestrovano в Міністерстві юстиції України 29.01.2007 №73/13340).

Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування (далі – Порядок) був розроблений на

підставі Закону України “Про лікарські засоби” (1996), постанови Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 №376 “Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)”, наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 “Порядок проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення” зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19.09.2005 за № 1069/11349 (із змінами), а також норм, які застосовуються в міжнародній практиці – Керівництва Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH), Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 №2001/83 ЄС та Постанови Ради ЄС від 22.07.93 №2309/93 з питань фармакологічного нагляду.

Цей Порядок став наступним кроком у здійсненні фармакологічного нагляду в Україні після наказів МОЗ України: №347 от 19.12.2000 “Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів” (зареєстрований Міністерством юстиції України від 26.12.2000 за №947/5168), №51 від 08.02.2001 “Про організацію подання інформації про побічні дії лікарських засобів”, №52 від 08.02.2001 “Про внесення доповнень в додаток 3 пункту 5.1 Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів”, № 292 від 16.07.2001 “Про удосконалення організації подання інформації про побічні реакції лікарських засобів”). Зазначені накази вперше регламентували в Україні здійснення контролю за безпекою ЛЗ.

Порядком визначено основні вимоги щодо здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні.

Здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на Державний фармакологічний центр, який уповноважує своїх регіональних представників організовувати та контролювати здійснення фармакологічного нагляду в Україні, залучаючи лікарів усіх

закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування і форм власності та виробників.

В Україні Порядком, затвердженим наказом МОЗ України, встановлено наступні джерела інформації про ПР ЛЗ:

– лікарі усіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності (форма 137/0, додаток 1 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р.);

– усі заклади охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності (форма 69-здоров, додаток 3 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р.);

– Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів;

– виробники/заявники (або їх представники) (форма повідомлення про ПР/ВЕ ЛЗ, дозволеного до медичного застосування, додаток 5 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р.; регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, додаток 7 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р.);

– уповноважені міжнародні організацій (ВООЗ, ЄС);

– медичні інформаційні джерела та наукові видання;

– організації, які представляють інтереси споживачів ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні.

2 РОЛЬ ВИРОБНИКА В ЗДІЙСНЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

Провідне місце у здійсненні моніторингу за безпекою ЛЗ належить виробнику ЛЗ. Адже якщо до XVII-XVIII століття відповідальність за безпеку ЛЗ ніс лікар, в XVIII-XIX століттях – лікар і провізор, то починаючи з XX століття практично в усьому світі відповідальність за безпеку ЛЗ, в першу чергу, несе виробник, і вже потім лікар і провізор.

За даними Центру оцінки й дослідження ліків (структурний підрозділ основного регуляторного органу США – FDA) повідомлення від виробників препаратів становлять 93,8% від всіх повідомлень про ПР ЛЗ [2].

Здійснення фармакологічного нагляду виробником ЛЗ обумовлено не тільки юридичними й міжнародними нормами, але й етичними принципами компаній [3]. Відзначимо, що у виробників ЛЗ, що представляють свої продукти на фармацевтичному ринку не одне десятиліття, вимоги корпоративної політики відносно безпеки своєї продукції досить високі, що у значній мірі визначає імідж компанії. Так, завдяки функціонуванню системи фармакологічного нагляду, компанії добровільно вилучають препарати, у яких співвідношення ризик/користь зміщується у бік ризику, або вносять зміни/доповнення в інструкції для медичного застосування ЛС на підставі власних спостережень, рекомендацій регуляторних органів, даних досліджень і сигнальної інформації [4].

Відповідно до міжнародних вимог та діючих нормативних документів в Україні виробник ЛЗ повинен здійснювати об'єктивний належний моніторинг за безпекою ЛЗ свого виробництва. На підприємстві або у представництві повинна бути уповноважена особа, яка відповідає за здійснення фармакологічного нагляду. До її обов'язків входить створення, контроль і підтримка функціонування системи збору й оцінки даних про ПР вироблених ЛЗ, а також інформування регуляторних органів про випадки серйозних ПР, створення й надання регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ) ЛЗ. Особа, відповідальна за фармакологічний нагляд, у повному обсязі відповідає на запити регуляторних органів з питань надання додаткової інформації, необхідної для порівняльної оцінки користі й ризику при застосуванні ЛЗ. [4].

Метою здійснення виробником фармакологічного нагляду є визначення можливих ризиків при застосуванні ЛЗ і прийняття відповідних заходів для захисту здоров'я населення.

Основними завданнями моніторингу безпеки ЛЗ із боку виробника ЛЗ є:

- організація збору та облік повідомлень про ПР ЛЗ;

- верифікація, систематизація та аналіз повідомлень про ПР ЛЗ, що надійшли від медичних працівників, представників компаній, регуляторних органів та з ін. джерел;
- виявлення збільшення частоти вже відомих ПР ЛЗ;
- інформування медичної громадськості про ПР ЛЗ та інші проблеми, які пов'язані з ускладненнями при проведенні фармакотерапії ЛЗ власного виробництва;
- внесення змін або доповнень в Інструкцію для медичного застосування ЛЗ у зв'язку з отриманими даними з безпеки ЛЗ;
- інформування регуляторних органів про виявлені ПР у встановленому нормативними документами порядку;
- організація й проведення післяреєстраційних досліджень з метою одержання додаткової інформації про безпеку ЛЗ [3; 5].

Функціонування власної належної системи збору, оцінки та аналізу інформації про ПР ЛЗ, а також будь-яких інших даних, необхідних для оцінки ризику і користі при медичному застосуванні ЛЗ дозволить виробникові проводити об'єктивний аналіз ситуації в Україні щодо безпечного застосування конкретного ЛЗ та, при необхідності, впроваджувати відповідні заходи щодо його подальшого застосування. Це є обов'язковою умовою знаходження ЛЗ на фармацевтичному ринку країни.

2.1 Порядок подання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні

При проведенні виробником моніторингу за безпекою ЛЗ необхідно правильно спланувати роботу зі збору інформації про ПР ЛЗ, визначити потенційні джерела надходження повідомлень про ПР ЛЗ. Створюючи та розбудовуючи систему фармакологічного нагляду на підприємстві чи у представництві, з метою формування погляду на проблему контролю за

безпекою ЛЗ, по-перше, потрібно серед співробітників постійно проводити навчальні семінари з питань здійснення фармакологічного нагляду. Слід зазначити, що не зважаючи на розмаїття джерел, звідки може бути отримана інформація про ПР ЛЗ, основним джерелом є лікар. Відповідно, надзвичайно важливим завданням виробника є побудова схеми взаємодії з лікарями при здійсненні фармакологічного нагляду. З цією метою потрібно організовувати зустрічі з лікарями, де пояснювати необхідність і важливість інформування про ПР ЛЗ, розповідати про термінологію, яка застосовується при виявленні ПР ЛЗ (додаток), наголошувати, що інформація про ПР ЛЗ є конфіденційною, і лікар не зазнає жодних утисків з цього приводу ні з боку виробника, ні з боку адміністрації лікувально-профілактичного закладу. Кожен лікар повинен знати, що з його слів повідомлення про ПР ЛЗ може заповнити медичний представник чи інша особа, уповноважена виробником. Для цього лікаря потрібно забезпечити тими контактними даними, за якими він може зв'язатися з медичним представником, відповідальним за фармакологічний нагляд тощо, щоб повідомити про випадок ПР ЛЗ виробникові.

Здійснюючи контроль за безпекою ЛЗ виробник повинен організувати надходження повідомлень про ПР ЛЗ, ведення бази даних про ПР ЛЗ і зберігання відповідної інформації.

Основними джерелами інформації про безпеку ЛЗ для виробника є [6]:

1) З необов'язковою, не вичерпною фіксацією даних:

– спонтанні повідомлення;

– літературні дані – випадки ПР, описані в науковій і медичній літературі, включаючи матеріали конференцій і проекти рукописів – повинні бути надані у формі екстрених повідомлень до ДФЦ МОЗ України. Відповідну форму повідомлення (додаток 5 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006) необхідно заповнювати на кожного ідентифікованого пацієнта. Посилання на публікацію, копія якої може знадобитися як додаток до повідомлення, повинна вважатися його джерелом. Якщо в літературі не зазначені виробник або

торговельна назва продукту, виробник ЛЗ відправляє повідомлення так само, як про ЛЗ свого виробництва, роблячи відповідну позначку;

– інтернет – виробникові варто передбачити використання свого офіційного веб-сайту для збору інформації про ПР, наприклад, надаючи електронні форми для заповнення даних про ПР ЛЗ і повідомляючи необхідну контактну інформацію;

– інші джерела – якщо виробникові стає відомо про випадок розвитку ПР ЛЗ із немедичних джерел, наприклад, засобів масової інформації, він повинен поставитися до цієї інформації також як до спонтанного повідомлення.

2) *Системи з обов'язковою фіксацією даних*, наприклад, клінічні випробування, реєстри, програми підтримки пацієнтів, програми керування ризиками і т.ін. Повідомлення про ПР ЛЗ, отримані із цих джерел, не вважаються спонтанними.

3) *Дані, які отримані на підставі взаємовигідних угод про співробітництво по збору інформації про ПР між компаніями, які спільно маркетують той або інший ЛЗ*. При цьому відповідальність за передачу інформації про ПР ЛЗ у регуляторні органи несе виробник.

4) *Регуляторні органи* – повідомлення про ПР ЛЗ, отримане від регуляторного органа третьої країни, підлягає екстремому пересиланню виробником регуляторним органам інших країн, де цей ЛЗ дозволено до медичного застосування. В Україні відповідно до Порядку виробник повинен подавати інформацію про всі випадки підозрюваної серйозної неочікуваної ПР ЛЗ, які призвели до смерті хворого та/або загрози життю пацієнта, та про всі підозрювані випадки передавання інфекції ЛЗ, що були зафіксовані на території іншої країни

Хотілося б відзначити, що використання різних джерел і методів одержання інформації про ПР ЛЗ є обов'язковою умовою вдосконалювання моніторингу безпеки. Адже тільки своєчасне надходження й об'єктивний аналіз даних про всі випадки виникнення ПР при застосуванні ЛЗ дозволить і виробникові ЛЗ, і регуляторним органам мати чітку уяву про ситуацію щодо

безпеки медичного застосування конкретного ЛЗ і вчасно реагувати на різні, включаючи і несприятливі ситуації.

Отримавши повідомлення про ПР ЛЗ, виробник повинен провести аналіз наведеної інформації у таких напрямках:

– *оцінити якість інформації* – повноту й вірогідність даних про пацієнта, ПР, супутні ЛЗ, фактори ризику, повідомлювача (інформація про повідомлювача є конфіденційною й використовується тільки для перевірки і доповнення даних, а також спостереження динаміки ПР);

– *провести кодування інформації* – назви ЛЗ (наприклад, відповідно до переліку міжнародних непатентованих назв, що рекомендуються ВООЗ, або анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТС)) і ПР (наприклад, використовуючи Номенклатуру ПР ВООЗ WHOART або MeDRA);

– *обґрунтувати інформацію* – “новий ЛЗ”? “неочікувана ПР”? “серйозна ПР”?

– *виявити дублюючі повідомлення;*

– *оцінити причинно-наслідковий зв’язок* – чи дійсно фармакологічні властивості ЛЗ стали причиною виникнення ПР (властивості, попередня інформація про ПР). Для цього аналізують та оцінюють клінічні ознаки й симптоми ПР, лабораторні дані, патологічні зміни, механізм розвитку ПР; імовірність або виключення інших причин, що могли спричинити виникнення ПР; встановлюють зв’язок між застосуванням ЛЗ і виникненням ПР. [1].

Виробник повинен проінформувати ДФЦ МОЗ України в разі надходження інформації про:

- підозрювану серйозну ПР ЛЗ, що була зафіксована при його медичному застосуванні в Україні;

- підозрювану серйозну неочікувану ПР ЛЗ, яка призвела до смерті хворого та/або загрози життю пацієнта, та про підозрюваний випадок передавання інфекції ЛЗ, що був зафіксований на території іншої країни і про які йому стало відомо;

- відсутність ефективності ЛЗ, яка була зафіксована при його

медичному застосуванні в Україні, і виникла при лікуванні:

- а) життєво небезпечних станів;
- б) невідкладних станів;
- в) ситуацій, коли відсутність ефекту ЛЗ могла загрожувати життю людини.

Про цю інформацію потрібно **повідомити** у термін не пізніше 15 днів з моменту отримання інформації, яка ідентифікує даний випадок.

Для ідентифікації випадку ПР необхідно знати:

– дані про пацієнта – ініціали пацієнта, дату народження, стать, вікову групу, інші дані, що дозволяють ідентифікувати пацієнта для подальшого спостереження, оскільки інформація про нього та про самий випадок ПР є суворо конфіденційною;

– інформацію про ПР – діагноз, детальний опис ПР, включаючи її безпосередній прояв і короткий опис всієї клінічної картини, що може стосуватися виявленої ПР (анамнез захворювання, з приводу якого призначалося підозрюваний ЛЗ, клінічні симптоми, лабораторні дані, супутні захворювання, лікування). В опис ПР також повинна бути включена й передбачувана причина її розвитку, наслідок, причинно-наслідковий зв'язок. За можливості до карти додаються копії виписок з амбулаторної карти або історії хвороби;

– інформацію про ЛЗ – назву препарату, його активні компоненти, групову належність, використану дозу препарату, шлях уведення, інтервали між уведеннями, тривалість застосування, а також медичні показання до застосування ЛЗ;

– дані про першоджерело – прізвище, адресу, організацію та кваліфікацію повідомлювача.

Повідомлення направляються до ДФЦ МОЗ України у вигляді заповненої форми карти-повідомлення про ПР ЛЗ (додаток 5 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р.).

**Форма повідомлення про ПР чи відсутність ефективності ЛЗ при
медичному застосуванні
(заповнює виробник/заявник (або його представник))**

ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (далі - ПР) чи ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ (далі - ВЕ) ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (далі - ЛЗ) ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ (заповнює виробник/заявник (або його представник))	ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ № ВИПАДКУ _____ Вид повідомлення первинне остаточне
--	--

I. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПАЦІЄНТА ТА ПР

1. Ініціали пацієнта	1.1. Країна	2. Дата народження			2.1. Вік, років	3. Стать	4-9 Категорія ПР
		день	місяць	рік			
							смерть пацієнта / / / / загроза життю госпіталізація амбулаторного пацієнта чи подовження строків госпіталізації стаціонарного тимчасова або значима непрацездатність, інвалідизація вроджені вади розвитку нічого з вищезазначеного
10 Опис ПР (в тому числі дані лабораторно-інструментальних досліджень) / Зазначення ВЕ ЛЗ Випадок:							
Коментар:							
11. Початок ПР/ВЕ ЛЗ			12. Закінчення ПР			13. Наслідок ПР	
день	місяць	рік	день	місяць	рік	ПР триває	видужання без наслідків
							видужання з наслідками

II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ

14. Підозрюваний ЛЗ (торгова назва, лікарська форма) (далі – ПЛЗ)		20. Відміна ПЛЗ Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ПР? так ні
15. Разова доза та кратність приймання ПЛЗ	16. Спосіб введення	
17. Показання для призначення ПЛЗ		21. Повторне призначення ПЛЗ Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ПЛЗ? так ні

		22. Зниження дози ПЛЗ (зазначити на скільки): Чи відмічено поновлення ПР після зниження дози ПЛЗ? так ні
18. Дата призначення (від/до) ПЛЗ	19. Тривалість терапії ПЛЗ	

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ (за виключенням ЛЗ, які застосовувалися для корекції наслідків ПР). ДАНІ АНАМНЕЗУ

23. Супутні ЛЗ (торгова назва, лікарська форма, разова доза, кратність приймання, спосіб введення, дата призначення (від/до))
24. Інша важлива інформація, що має відношення до розвитку ПР (дані анамнезу життя, захворювання, алергічного стану, лабораторно-інструментальних досліджень тощо)

IV. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА

25. Назва та місцезнаходження виробника	26. Номер серії
27. Дата отримання виробником даних про ПР /___/___/___/	28. Джерело надходження даних про ПР до виробника дослідник медпредставник медпрацівник
29. Дата заповнення повідомлення /___/___/___/	30. Підпис відповідальної особи (виробника) _____
Повідомлення надсилається за місцезнаходження: Україна, 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, Державний фармакологічний центр МОЗ України, відділ фармакологічного нагляду; тел/факс: +38 044 286-7505 (додатковий 2-34); e-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua	

2.2 Вимоги до складання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні

Відповідно до Порядку виробник (або його представник) при складанні повідомлення про ПР чи відсутність ефективності ЛЗ при медичному застосуванні повинен дотримуватись певних вимог:

I розділ. Інформація про пацієнта та побічну реакцію.

1. Ініціали пацієнта.

Прізвище, ім'я та по батькові пацієнта зазначається першими літерами: якщо повідомлення стосується ЛЗ, який приймала вагітна жінка, а побічна реакція виникла у плода, то всі дані (за винятком побічної реакції) надаються про матір.

1.1. Країна.

Країна, де виникла побічна реакція.

2. Дата народження.

Зазначається день, місяць та рік народження пацієнта.

2.1. Вік, років.

Для пацієнтів віком від 3 років та старше – зазначаються **роки** (наприклад, 4 роки); для пацієнтів до 3 років – **місяці** (наприклад, 24 місяці); для пацієнтів віком до місяця – **дні** (наприклад, 5 днів).

3. Стать.

Позначається так: **Ж** або **Ч**.

4-9. Категорія побічної реакції.

Зазначаються відповідні позиції.

10. Опис побічної реакції (у тому числі дані лабораторно-інструментальних досліджень) / Зазначення відсутності ефективності лікарського засобу.

Повний опис побічної реакції. Коментар, якщо необхідно (особливо, якщо оцінка зв'язку між побічною реакцією та підозрюваним лікарським засобом лікаря та виробника не співпадає)

11. Початок побічної реакції/відсутності ефективності лікарського засобу.

Зазначається день, місяць, рік виникнення побічної реакції.

12. Закінчення побічної реакції.

Зазначається день, місяць, рік закінчення побічної реакції.

13. Наслідок побічної реакції.

Зазначаються відповідні позиції, наведені у пункті 13.

II розділ. Інформація про підозрюваний лікарський засіб.

14. Підозрюваний лікарський засіб (торгова назва, лікарська форма).

Вказуються торгова назва лікарського засобу, який підозрюється у причетності до виникнення побічної реакції, його лікарська форма

15. Разова доза та кратність приймання підозрюваного лікарського засобу.

Указується разова доза підозрюваного лікарського засобу.

16. Спосіб введення.

Указується спосіб введення підозрюваного лікарського засобу.

17. Показання для призначення.

Зазначаються показання для призначення підозрюваного лікарського засобу.

18. Дата призначення (від/до).

Указується дата початку терапії та дата закінчення терапії.

19. Тривалість терапії підозрюваним лікарським засобом.

Указується тривалість терапії.

20. Відміна підозрюваного лікарського засобу. Чи супроводжувалась відміна підозрюваного лікарського засобу зникненням побічної реакції?

Зазначаються відповідні позиції.

21. Повторне призначення підозрюваного лікарського засобу. Чи відмічено поновлення побічної реакції після повторного призначення підозрюваного лікарського засобу?

Зазначаються відповідні позиції.

22. Зниження дози підозрюваного лікарського засобу (зазначити на скільки). Чи відмічено поновлення побічної реакції після зниження дози підозрюваного лікарського засобу?

Зазначаються відповідні позиції.

III розділ. Інформація про супутні лікарські засоби (за виключенням лікарських засобів, які застосовувалися для корекції наслідків побічної реакції). Дані анамнезу.

23. Супутні лікарські засоби (торгова назва, лікарська форма, разова доза, кратність приймання, спосіб введення, дата призначення (від/до).

Указується торгова назва супутніх лікарських засобів, які призначались, їхня лікарська форма, разова доза, кратність прийому, спосіб введення, дата призначення (від/до).

24. Інша важлива інформація, що має відношення до розвитку побічної реакції (дані анамнезу, попередня історія захворювання, алергічний стан, дані лабораторно-інструментальних досліджень тощо).

Указуються дані анамнезу, попередня історія захворювання, алергічний стан, дані лабораторно-інструментальних досліджень тощо.

IV розділ. Інформація про виробника.

25. Назва та місцезнаходження виробника.

Зазначається назва та місцезнаходження виробника підозрюваного лікарського засобу.

26. Номер серії.

Зазначається номер серії підозрюваного лікарського засобу.

27. Дата отримання виробником даних про побічну реакцію.

Зазначається дата, коли виробник отримав дані про побічну реакцію підозрюваного лікарського засобу (день, місяць, рік).

28. Джерело надходження даних про побічну реакцію до виробника.

Зазначаються відповідні пункти.

29. Дата заповнення повідомлення.

Зазначається дата, коли виробник заповнив повідомлення (день, місяць, рік).

30. Підпис відповідальної особи (виробника).

Ставиться підпис відповідальної особи.

Щодо всіх інших ідентифікованих випадків ПР ЛЗ, то виробник повинен надавати цю інформацію на запит відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України у вигляді переліку, що є складовою частиною РОЗБ ЛЗ, дозволеного до медичного застосування в Україні.

Після ідентифікації випадку ПР чи відсутності ефективності ЛЗ виробник повинен занести цю інформацію до бази даних ЛЗ.

База даних – це так званий “Перелік основних даних, складений виробником”, що містить дані про безпеку ЛЗ, показання до призначення, дозування, фармакологічні властивості та іншу інформацію, яка має відношення до ЛЗ. Саме інформація, яка міститься в цій базі, є підставою для визначення того, чи є ПР на ЛЗ *вже зареєстрованою виробником* чи ще *незареєстрованою, тобто, вона є передбаченою або непередбаченою для цього ЛЗ*.

Передбачені ПР завжди повинні бути зазначені в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні*.

*Однак, існують певні нюанси щодо оцінки передбаченості та непередбаченості ПР, коли мова йде про оригінальні та генеричні ЛЗ.

Так, згідно визначенню “*передбачена побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб*”. Однак, інформація стосовно безпеки ЛЗ, яка міститься в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування оригінального препарату, затвердженій в Україні, не завжди відображена для генеричного препарату. В цьому разі ПР для генеричного препарату слід розцінювати *як передбачену не зазначену* в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні, що є підставою для внесення відповідних змін в Інструкцію для медичного застосування.

Також існують випадки коли в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні, в розділі “Побічна дія” зазначається симптомокомплекс (наприклад, алергічні реакції чи диспепсичні розлади) і відсутня конкретизація (наприклад, стосовно алергічних реакцій – ангіоневротичний набряк, кропив’янка, свербіж; диспепсичних розладів – нудота). В цьому разі конкретні прояви ПР для препарату слід розцінювати *як передбачені не конкретизовані* в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні, що також є підставою для внесення відповідної конкретизації в Інструкцію для медичного застосування, затверджену в Україні.

За необхідності виробник повинен **вжити відповідні заходи**:

- внести зміни та/або доповнення в Коротку характеристику ЛЗ та в Інструкцію для медичного застосування, затверджену в Україні, стосовно показань, дозового режиму, протипоказань, взаємодій, обмеження медичного застосування, проведення досліджень профілю безпеки ЛЗ, тощо.
- підготувати відповідні дані для публікації в спеціальних медичних виданнях для інформування практикуючих лікарів про виявлені нові дані щодо безпеки медичного застосування ЛЗ.

Проаналізовані і внесені до Бази даних ЛЗ дані стосовно безпеки застосування ЛЗ є підґрунтям для складання РОЗБ ЛЗ, дозволеного до медичного застосування.

2.3 Порядок подання виробником (або його представником) регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування

РОЗБ ЛЗ є одним з найважливіших складових фармакологічного нагляду і був розроблений як незалежний документ, що дозволяє проводити періодичну всеосяжну оцінку даних з безпеки зареєстрованих ЛЗ

Мета РОЗБ – встановити, чи відповідають дані, отримані протягом звітного періоду, наявним даним про безпеку медичного застосування ЛЗ у всіх країнах, де зареєстрований цей препарат, що дозволяє:

- узагальнити всі нові дані з безпеки ЛЗ, отримані з різних джерел;
- підготувати оновлену інформацію для пацієнта;
- узагальнити досвід застосування ЛЗ у різних країнах;
- внести зміни у тактику застосування ЛЗ.

Слід зазначити, що складання РОЗБ не залежить від дати перереєстрації ЛЗ у тих країнах, де він зареєстрований. Спостереження за безпекою застосування препарату виробник або його представник повинен проводити

постійно протягом усього періоду знаходження ЛЗ на світовому фармацевтичному ринку. Відлік ведеться починаючи з міжнародної “дати народження”, тобто з моменту, коли вперше ЛЗ отримав дозвіл на продаж у будь-якій країні світу.

В Україні діючими нормативними документами передбачено, що виробник зобов’язаний надавати РОЗБ ЛЗ із такою періодичністю:

- *один раз на 6 місяців – протягом перших 2 років після одержання реєстраційного посвідчення;*
- *один раз на рік – протягом наступних 3 років;*
- *далі – один раз на 5 років за умови знаходження лікарського засобу на фармацевтичному ринку в Україні;*
- *негайно за запитом Центру.*

Періодичність подання РОЗБ може бути змінена при:

- появи нових показань до призначення та нових шляхів введення, розробці нових лікарських форм, які відрізняються від вже зареєстрованих для активної субстанції;
- видачі нового реєстраційного посвідчення на ЛЗ, який має той самий якісний та кількісний склад діючих та допоміжних речовин, а також лікарську форму та шлях уведення, що раніше зареєстрований;
- бажанні виробника надавати РОЗБ частіше, ніж зазначено вище.

При перереєстрації ЛЗ в Україні виробник повинен подавати до Центру зведені дані про стан безпеки медичного застосування ЛЗ в Україні за період дії останнього реєстраційного посвідчення за встановленою формою (додаток 8 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006), разом із РОЗБ, який може бути:

- останнім із генерованих РОЗБ;
- єдиним РОЗБ;
- узагальнюючим звітом разом з РОЗБ, на які є посилання.

Форма надання зведених даних виробником про стан безпеки медичного застосування ЛЗ в Україні за період дії останнього реєстраційного посвідчення

Календарний рік (зазначаються календарні роки у хронологічному порядку)	Кількість ПР: зазначається кількість та співвідношення серйозних/несерйозних ПР	Обсяг продажу: зазначається кількість в одиницях форми випуску: таблетках, ампулах, флаконах тощо ¹	Показник частоти ПР ЛЗ ²
1	2	3	4
Усього			

ВИСНОВОК. Повинен містити конкретні дані, аналіз необхідності внесення змін в інформацію щодо безпеки лікарського засобу (Інструкцію для медичного застосування, листок-вкладиш для пацієнта) і запропоновані з цього приводу виробником/заявником (або його представником) рекомендації тощо.

РОЗБ повинен складатись для ЛЗ, який містить одну активну субстанцію, а також для ЛЗ, який містить комбінацію субстанцій.

В одному РОЗБ можуть бути представлені дані для різних лікарських форм, показань до застосування або груп населення (наприклад, для дітей та дорослих).

¹ 3-тя колонка цієї форми заповнюється виробником/заявником (або його представником) у разі потреби, за вимогою Центру.

² 4-та колонка цієї форми розраховується виробником/заявником (або його представником), як зазначено в пункті 5 регулярного звіту. При визначенні показника частоти побічних реакцій лікарського засобу виробник/заявник (або його представник) може проводити такі розрахунки за даними стосовно об'єму продаж, отриманими від незалежних організацій, які займаються моніторингом ринку

Усі суттєві клінічні та неклінічні дані з безпеки ЛЗ повинні охоплювати тільки звітний період, за виключенням інформації про регуляторний статус заявок на реєстрацію та заявок на перереєстрацію, а також даних про серйозні ПР на ЛЗ, які незареєстровані компанією. Такі дані необхідно надавати за звітний період, а також у вигляді підсумкових зведених таблиць, починаючи з **дати першої реєстрації в Україні як першій країні світу**, або з моменту **міжнародної дати народження ЛЗ (див. п.п. 2 та 6.4. РОЗБ)**.

Збільшення частоти надходження повідомлень про передбачені ПР ЛЗ також повинно розглядатись виробником як важлива нова інформація, при цьому слід зазначити метод який використовувався для визначення цієї частоти. Отримані дані слід проаналізувати для того, щоб визначити, чи відповідає існуюча інформація значимим змінам частоти проявів ПР або профілю безпеки та чи може бути пояснення цих змін (наприклад, розширення цільової групи населення, яка приймала цей ЛЗ, збільшення тривалості прийому і т.п.).

РОЗБ ЛЗ складається на основі власних даних про безпеку застосування ЛЗ, а також інформації, отриманої від лікарів, регуляторних органів, даних літератури, результатів клінічних випробувань, досліджень безпеки в післяреєстраційному періоді та ін.

Порядком визначена структура подання РОЗБ.

**Структура регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу,
дозволеного до медичного застосування**

I. Титульна сторінка

Порядковий номер

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу

Міжнародна назва (и), АТС: Код (и)

Торгова назва лікарського засобу	Склад лікарського засобу	Номер реєстраційного посвідчення (в Україні)	Дата видачі реєстраційного посвідчення (в Україні)	Власник реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5

СТАТУС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ В УКРАЇНІ:

Реєстрація/Перереєстрація

ПРОЦЕДУРА ЛІЦЕНЗУВАННЯ В ЄС: Централізована/взаємного визнання/ національна

МІЖНАРОДНА ДАТА НАРОДЖЕННЯ (IBD): Дата

ЗВІТНИЙ ПЕРІОД: Від <Дата> – до <Дата>

ДАТА СКЛАДАННЯ ЗВІТУ: <Дата>

ТОМ: <Номер/Загальна кількість томів>

ІНША ІНФОРМАЦІЯ: <Інша пояснювальна інформація>

ПЕРІОД, ЯКИЙ БУДЕ ОХОПЛЕНИЙ НАСТУПНИМ ЗВІТОМ: Від <Дата> – до <Дата>

НАЙМЕНУВАННЯ І МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:

<Найменування>

<Місцезнаходження>

УПОВНОВАЖЕНА ОСОБА, ВІДПОВІДАЛЬНА ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД (в тому числі в Україні), ДАНІ ДЛЯ КОНТАКТУ:

<П.І.Б.>

<місцезнаходження>

<номер телефону/факсу>

<електронна пошта>

ПІДПИС:

СПИСОК ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ

Регуляторний орган	Кількість примірників
Державний фармакологічний центр МОЗ України	

II. Зміст звіту

Список скорочень (за необхідності)

1. Вступ

2. Положення щодо ліцензування препарату в країнах світу (у вигляді таблиці: назва країни, номер реєстраційного посвідчення, дата видачі торгової ліцензії та наступної перереєстрації; будь-яке обмеження умов ліцензії; показання для застосування; дата випуску препарату на ринок; торгова/і/ назва/и/).

3. Оновлені дані щодо заходів, прийнятих регуляторними органами або власником реєстраційного посвідчення з питань безпеки* (зупинення дії або анулювання торгової ліцензії; відмова в перереєстрації; обмеження при застосуванні; зміни дозового режиму; зміни показань до застосування; зміни в рецептурі та ін. Необхідно зазначити причини, пов'язані з безпекою, які спричинили прийняття відповідного рішення, надати необхідну документацію; надати копії відповідних повідомлень).

4. Зміни в наданій інформації з безпеки (надаються змінені дані з безпеки, які має виробник/заявник, стосовно протипоказань, застережень, побічних реакцій на лікарський засіб або тих, що зумовлені його взаємодією з іншими лікарськими засобами, які були внесені протягом звітного періоду, з обґрунтуванням та наданням змінених розділів. У разі, якщо існують суттєві

*У разі, якщо регулярний звіт надано англійською мовою, то розділи 3, 4, та 10 повинні бути викладені українською або російською мовою. Розділ 9 регулярного звіту викладається українською або російською мовою у разі потреби, на вимогу Центру.

розбіжності в Інструкції для медичного застосування/листу-вкладиші лікарського засобу та інформацією з безпеки лікарського засобу ЄС (чи офіційними переліками даних/інформаційними документами про лікарський засіб, що затверджені в Україні), виробник/заявник або його представник повинен підготувати короткий коментар з описом існуючих відмінностей і їх наслідків щодо загальної оцінки безпеки із зазначенням запропонованих чи прийнятих заходів. Цей коментар потрібно надати у вигляді супроводжувального листа чи додатка до регулярного звіту.

5. Вплив лікарського засобу на пацієнта (надається оцінка кількості пацієнтів, які приймали цей препарат, а також метод, який використовувався для проведення цієї оцінки: ліжко-дні, кількість призначень або кількість одиниць дозування лікарського засобу тощо. У разі, якщо зазначені вище або точніші виміри відсутні використовують показники об'ємів продажу препарату (упаковки, одиниці форми випуску або тоннаж). При неможливості проведення оцінки числа пацієнтів, необхідно надати відповідні пояснення та обґрунтування. Надається оцінка впливу лікарського засобу на пацієнта, а також метод, який використовувався для проведення оцінки (частота розвитку побічних реакцій, які виникли при медичному застосуванні цього лікарського засобу тощо). У разі, якщо дані звіту вказують на ймовірну проблему, слід надати повні дані з інших країн (зазначивши рекомендовані на місцях добові дози) або представити цю інформацію за іншими показниками (наприклад, за показаннями, лікарськими формами).

6. Представлення індивідуальних історій хвороби.

6.1. Загальні положення.

6.2. Випадки проявів побічних реакцій лікарського засобу, які представлені у вигляді переліків.

До переліку повинні вноситись дані для кожного пацієнта тільки один раз, незалежно від того, скільки термінів для опису побічної реакції наведено в повідомленні для даного випадку. У разі наведення більше ніж однієї реакції слід зазначити всі реакції, але випадок прояву побічної реакції повинен бути

внесений до переліку при описуванні найбільш серйозної побічної реакції на лікарський засіб (симптом, діагноз) за вибором виробника/заявника (або його представника).

Спонтанні повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу:

а) отримані виробником (номер, який надав даному випадку виробник/заявник; країна, де зафіксований даний випадок; джерело повідомлення; вік та стать пацієнта; дозовий режим підозрюваного лікарського засобу; дата початку побічної реакції; дата початку та завершення терапії (тривалість лікування); опис реакції, що наведений у повідомленні; наслідок для пацієнта (наприклад, смерть, видужання, ускладнення); коментар (оцінка причинно-наслідкового зв'язку, якщо виробник не згоден із повідомлювачем; супутні лікарські засоби, які могли вплинути на розвиток побічної реакції; показання для призначення даного препарату; результати відміни/повторного призначення препарату тощо);

б) отримані регуляторними органами (наводяться дані щодо побічної реакції лікарського засобу, отримані Центром):

очікувані/неочікувані;

серйозні/несерйозні.

6.3. Аналіз переліків.

6.4. Зведені таблиці (підсумкові зведені дані для кожного випадку побічних реакцій, де окремо зазначають серйозні та несерйозні реакції, зареєстровані та незареєстровані виробником/заявником. У разі недостатньої інформації для складання зведеної таблиці, дані викладають довільно).

6.5. Аналіз індивідуальних історій хвороби виробником/заявником (при необхідності).

7. Дослідження

7.1. Заново проаналізовані дослідження з безпеки (опис усіх досліджень, які містять важливу інформацію щодо безпеки, а також знову проаналізованих досліджень, які були проведені протягом звітного періоду, включаючи дані епідеміологічних, токсикологічних або лабораторних досліджень).

7.2. Нові дослідження з безпеки (заплановані, ті, що розпочаті або тривають протягом звітного періоду).

7.3. Опубліковані дані про дослідження з безпеки.

8. Інша інформація

8.1. Інформація щодо ефективності лікарського засобу.

8.2. Інформація отримана пізніше.

9. Загальна оцінка безпеки

Оновлена інформація щодо перерахованих нижче підрозділів:

9.1. У цьому підрозділі звіту виробник/заявник або його представник повинен надати стислий аналіз даних разом з проведеною оцінкою значущості даних, зібраних за цей період. Також потрібно проаналізувати зібрані дані про випадки проявів побічних реакцій і, в першу чергу, надати таку інформацію:

зміни в характеристиках зареєстрованих компанією побічних реакцій лікарського засобу (їх тяжкості, наслідків, цільової групи населення);

кількість серйозних незареєстрованих компанією (не зазначених в інструкції/листу-вкладиші для медичного застосування) побічних реакцій лікарського засобу;

кількість несерйозних незареєстрованих компанією (не зазначених в інструкції/листу-вкладиші для медичного застосування) побічних реакцій лікарського засобу;

кількість серйозних зареєстрованих компанією (зазначених в інструкції/листу-вкладиші для медичного застосування) побічних реакцій лікарського засобу;

кількість несерйозних зареєстрованих компанією (зазначених в інструкції/листу-вкладиші для медичного застосування) побічних реакцій лікарського засобу;

збільшення частоти повідомлень про зареєстровані компанією очікувані побічні реакції лікарського засобу, включаючи коментарі з приводу того, чи можна вважати, що ці дані відображають суттєво важливі зміни щодо оцінки безпеки застосування лікарського засобу.

Наступні підрозділи повинні докладно висвітлювати будь-яку нову проблему, пов'язану з безпекою застосування лікарського засобу, з коментарями та оцінкою значущості нової інформації з таких питань:

9.2. Взаємодія лікарських засобів.

9.3. Випадки передозувань.

9.4. Випадки зловживання, помилкового, нерационального застосування лікарського засобу.

9.5. Випадки застосування лікарського засобу в період вагітності та лактації.

9.6. Випадки застосування лікарського засобу в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем).

9.7. Ефекти тривалого приймання лікарського засобу.

10. Висновок

У висновку потрібно:

вказати, які наявні дані з безпеки не відповідають тим, що були отримані раніше та інформації з безпеки лікарського засобу, яка є складовою “Переліку основних даних, складених виробником”;

вказати і обґрунтувати кожен рекомендовану чи розпочату дію;

зробити загальний висновок щодо безпеки лікарського засобу при медичному застосуванні протягом звітного періоду.

У разі прийняття рішення про внесення змін в Інструкцію для медичного застосування/листок-вкладиш лікарського засобу виробник/заявник або його представник повинен подати заявку на внесення змін одночасно з регулярним звітом, а якщо це є неможливим, надати графік подання цих документів.

2.4 Вимоги до складання виробником (або його представником) регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування

Відповідно до Порядку виробник при складанні РОБЗ повинен дотримуватись певних вимог:

I. Титульна сторінка

Порядковий номер – зазначається № п/п: для першого РОЗБ на підзвітний ЛЗ – №1, для другого РОЗБ на підзвітний ЛЗ – №2..., для сьомого РОЗБ на підзвітний ЛЗ – №7, і т.д., тобто порядковий номер – це номер РОЗБ в залежності від кількості їх складання.

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу – зазначається підзвітний ЛЗ.

міжнародна назва (и) – зазначається міжнародна непатентована назва ЛЗ.

АТС: Код (и) – зазначається код ЛЗ за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією

Торгова назва ЛЗ	Склад ЛЗ	Номер реєстраційного посвідчення (в Україні)	Дата видачі реєстраційного посвідчення (в Україні)	Власник реєстраційного посвідчення
1	2	3	4	5

1) Торгова назва ЛЗ – зазначається торгова назва ЛЗ згідно з даними останнього реєстраційного посвідчення, виданого в Україні.

2) Склад ЛЗ – зазначається (-ються) діюча (-чі) речовина (-и) ЛЗ, а також допоміжні речовини.

3) Номер реєстраційного посвідчення (в Україні) – зазначається номер реєстраційного посвідчення, виданого в Україні.

4) Дата видачі реєстраційного посвідчення (в Україні) – зазначається дата видачі реєстраційного посвідчення в Україні.

5) Власник реєстраційного посвідчення – зазначається власник реєстраційного посвідчення, виданого в Україні.

Статус ЛЗ в Україні: Реєстрація/Перереєстрація – зазначається відповідна процедура.

Процедура ліцензування в ЄС: Централізована/ взаємного визнання/ національна – зазначається відповідна процедура (в Україні зазвичай – національна).

Міжнародна дата народження (IBD): – зазначається дата першої реєстрації ЛЗ в Україні як першій країні світу або дата видачі заявнику першої ліцензії на продаж ЛЗ у будь-якій іншій країні світу.

Звітний період – зазначається період, який охоплює РОЗБ. Період, який повинен охоплювати РОЗБ, визначається, починаючи з першої реєстрації в Україні як першій країні світу або з моменту міжнародної дати народження ЛЗ. Призупинення збору даних для складання РОЗБ повинно відбуватись не пізніше ніж за 60 днів до дати подання РОЗБ. При перереєстрації ЛЗ РОЗБ повинен подаватись разом із заявкою на перереєстрацію не пізніше ніж за 3 місяці до дати закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення в Україні.

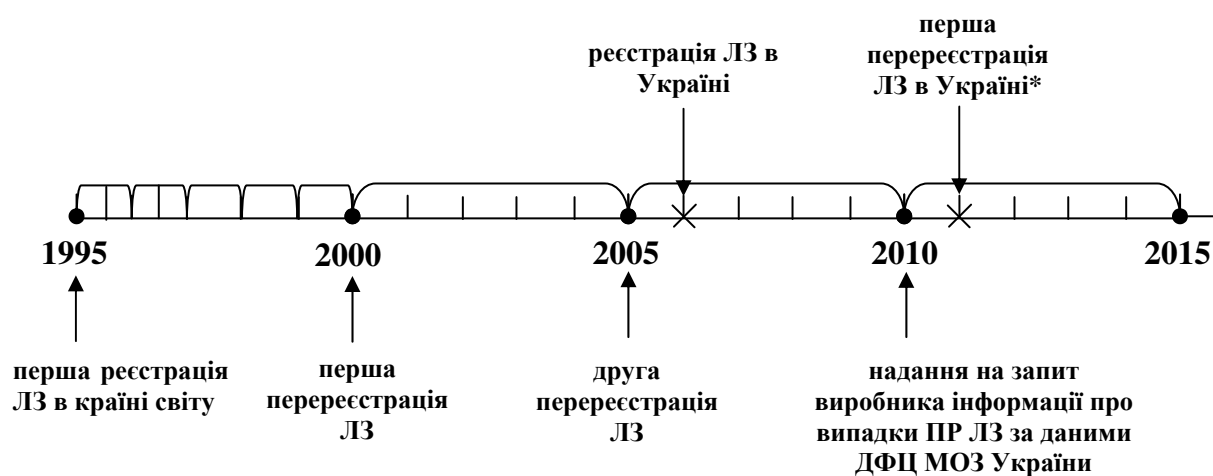


Рис. 1. Схема визначення періоду, який повинен охоплювати РОЗБ, починаючи з моменту міжнародної дати народження ЛЗ.

Примітка: * При перереєстрації ЛЗ в Україні виробник надає останній генерований РОЗБ та зведені дані про стан безпеки медичного застосування ЛЗ в Україні за період дії останнього реєстраційного посвідчення (Додаток 8 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р.).



Рис. 2. Схема визначення періоду, який повинен охоплювати РОЗБ, починаючи з моменту реєстрації ЛЗ в Україні як першій країні світу.

Дата складання звіту – зазначається дата складання звіту. Дата складання РОЗБ повинна знаходитись у межах не більше ніж 60 днів після останньої дати призупинення збору даних.

Том – зазначається номер РОЗБ/ загальна кількість томів РОЗБ.

Інша інформація – зазначається інша пояснювальна або ідентифікуюча інформація на розсуд виробника.

Період, який буде охоплений наступним звітом – зазначається період, який буде охоплений наступним РОЗБ.

Найменування та місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення – зазначається найменування та місцезнаходження власника реєстраційного посвідчення в Україні.

Уповноважена особа, відповідальна за фармакологічний нагляд (у тому числі й в Україні), дані для контакту – зазначається П.І.Б. особи, відповідальної за фармакологічний нагляд, її місцезнаходження, номер телефону/факсу, електронна пошта.

Підпис – ставиться підпис особи, відповідальної за фармакологічний нагляд в Україні.

Список для розповсюдження – зазначають, кому надається РОЗБ та в якій кількості примірників.

Регуляторний орган	Кількість примірників
Відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України	1

II. Зміст звіту

Список скорочень (за необхідності) – надається список визначень та їх скорочення, якщо такі були.

1. Вступ – цей розділ повинен містити стислий опис підзвітного ЛЗ із зазначенням: групової належності ЛЗ; складу ЛЗ; механізму дії ЛЗ; фармакокінетики ЛЗ; фармакодинаміки ЛЗ; показань для застосування ЛЗ; способу застосування та дози; побічних дій; протипоказань; особливостей застосування; передозування; взаємодій з іншими ЛЗ; форми випуску; умови відпуску; умов зберігання.

2. Положення щодо ліцензування препарату в країнах світу – цей розділ повинен містити інформацію стосовно реєстрації підзвітного ЛЗ в інших країнах і зазвичай подається у вигляді таблиці, де зазначається: назва країни, номер реєстраційного посвідчення, дата видачі реєстраційного посвідчення та наступної перереєстрації; будь-яке обмеження умов реєстрації (наприклад, обмеження показань для застосування, якщо воно має відношення до безпеки ЛЗ); показання для застосування та по цільовим групам, в тих випадках, коли це необхідно; дані щодо відкликання виробником поданої заявки на отримання торгової ліцензії з міркувань щодо безпеки чи ефективності ЛЗ; дату випуску ЛЗ на ринок; торгіву/и/ назву/и. Цю інформацію слід надавати для різних країн у хронологічному порядку у відповідності до порядку видачі торгових ліцензій. Прикладом може бути така таблиця:

Назва країни	Дані про реєстраційний статус – дата реєстрації препарату у країні (отримання ліцензії)	Дата випуску ЛЗ на ринок	Торгова назва	Зауваження
Данія	<i>A – 1/2002</i>	<i>5/2002</i>	Microchim	–
Норвегія	<i>A – 4/2002</i> <i>AR – 7/2007</i>	<i>12/2002</i> <i>8/2007</i>	Microchim Microchim – V	– Лікарська форма для внутрішньовенного введення
Фінляндія	<i>A – 8/2002</i> <i>A – 5/2007</i>	<i>10/2002</i> <i>8/2007</i>	Mikrochim Mikrochim – C	– Мазь для місцевого застосування на шкіру
Японія	<i>V – 2/2003</i>	–	–	Не має відношення до безпеки застосування
Австрія	<i>LA – 9/2004</i>	–	–	Повинна бути надана нова заявка
Росія	<i>AQ – 6/2005</i>	<i>8/2005</i>	Мікрохім	Виключено групу пацієнтів у віці до 14 років

A – ліцензія видана;

AQ – ліцензія видана з застереженнями;

LA – ліцензія не видана;

V – добровільне анулювання торгової ліцензії компанією;

AR – перереєстрація

Також, у вигляді підсумкової зведеної таблиці слід навести дані про регуляторний статус заявок на реєстрацію та заявок на перереєстрацію, починаючи з *дати першої реєстрації в Україні як першій країні світу* або з моменту *міжнародної дати народження підзвітного ЛЗ*.

3. Оновлені дані щодо заходів, прийнятих регуляторними органами або власником реєстраційного посвідчення з питань безпеки* – в цьому розділі

* У разі, якщо регулярний звіт надано англійською мовою, то розділи 3, 4, та 10 повинні бути викладені українською або російською мовою. Розділ 9 регулярного звіту викладається українською або російською мовою у разі потреби, на вимогу Центру.

необхідно надати вичерпні дані про наступні заходи, які мають відношення до безпеки ЛЗ, які були прийняті протягом звітного періоду та протягом часу від останньої дати призупинення збору даних для складання РОЗБ:

- зупинення дії або анулювання торгової ліцензії;
- відмова в перереєстрації ЛЗ;
- обмеження при застосуванні ЛЗ;
- тимчасове призупинення післяреєстраційних досліджень ЛЗ;
- зміни дозового режиму ЛЗ;
- зміни цільової групи або показань для застосування;
- зміни в рецептурі;
- термінові обмеження, пов'язані з безпекою застосування ЛЗ та ін. (ПР, протипоказання, умови зберігання та ін.)

Також необхідно зазначити причини, пов'язані з безпекою, які спричинили прийняття відповідного рішення, та надати необхідну документацію.

Наприклад:

Під час звітного періоду виробником підзвітного ЛЗ проводилося післяреєстраційне дослідження безпеки ЛЗ, яке було призупинено у зв'язку з вірогідним виявленням факторів ризику, які спричинили виникнення ПР (результати дослідження додаються), що стало підґрунтям для прийняття цього рішення. Інші заходи, прийняті регуляторними органами або виробником з питань безпеки, що спричинили зупинення дії або анулювання торгової ліцензії, відмову в перереєстрації ЛЗ, обмеження при застосуванні ЛЗ, зміни дозового режиму, цільової групи або показань для застосування, рецептури ЛЗ, термінові обмеження, пов'язані з безпекою застосування ЛЗ (ПР, протипоказання, умови зберігання та ін.), не проводилися.

Або:

Протягом звітного періоду, ґрунтуючись на результатах власних спостережень, було отримано інформацію про небезпеку застосування підзвітного ЛЗ у дитячому віці (див. розділ 9 “Результати застосування

препарату у пацієнтів певних груп (у дітей”)). Останнє зумовило прийняття виробником рішення про внесення змін та доповнень до розділу “Протипоказання” в Інструкцію для медичного застосування під час звітного періоду (див. розділ 4). Регуляторними органами або виробником не вживалися інші заходи з питані безпеки, що спричинили зупинення дії або анулювання торгової ліцензії, відмову в перереєстрації ЛЗ, тимчасове призупинення післяреєстраційних досліджень ЛЗ, зміни дозового режиму, показань для застосування, рецептури ЛЗ, термінові обмеження, пов’язані з безпекою застосування ЛЗ.

Слід також описати будь-який обмін інформацією з медичними працівниками (наприклад, листи, направлені лікарям), що є результатом прийняття зазначених вище заходів та надати копії відповідних документів. Наприклад:

В результаті прийнятого рішення було надіслано листи до лікарів в усі лікувально-профілактичні заклади, де застосовується підзвітний ЛЗ, та до регуляторних органів країн, де зареєстрований цей ЛЗ (копії листів додаються).

Якщо зазначені вище рішення не приймалися, то це слід зазначити.

4. Зміни в наданій інформації з безпеки – в цьому розділі надаються змінені дані з безпеки, які прийняв виробник, стосовно складу препарату, протипоказань, застережень, ПР на ЛЗ або тих, що зумовлені його взаємодією з іншими ЛЗ, які були внесені протягом звітного періоду, з обґрунтуванням та наданням змінених розділів (тобто надається “стара” інформація та “нова” редакція відповідних розділів Інструкції для медичного застосування, в яку було внесені відповідні зміни, зазначені в розділі 3 цього РОЗБ).

У разі, якщо існують відмінності між Інструкцією для медичного застосування ЛЗ, яка затверджена в Україні, та світовою інформацією з безпеки ЛЗ (чи офіційними переліками даних/інформаційними документами про ЛЗ, що затверджені в Україні), виробник повинен надати коментар існуючих відмінностей щодо загальної оцінки безпеки та їх наслідків та зазначити

запропоновані чи прийняті заходи. Цей коментар потрібно надати у цьому розділі або у вигляді супроводжувального листа або додатка до РОЗБ.

5. Вплив лікарського засобу на пацієнта – в цьому розділі надається оцінка кількості пацієнтів, які приймали цей препарат, а також метод, який використовувався для оцінки: ліжко-дні, кількість призначень або кількість одиниць дозування ЛЗ тощо. У разі, якщо зазначені вище або точніші виміри відсутні, використовують показники об'ємів продажу препарату (упаковки, одиниці форми випуску або тоннаж). При неможливості проведення оцінки кількості пацієнтів необхідно надати відповідні пояснення та обґрунтування. Надається оцінка впливу ЛЗ на пацієнта, а також метод, який використовувався для оцінки (частота ПР (ЧПР), які виникли при медичному застосуванні підзвітного ЛЗ тощо). У разі, якщо дані звіту вказують на ймовірну проблему, слід надати повні дані з інших країн (зазначивши рекомендовані на місцях добові дози) або представити цю інформацію за іншими показниками (наприклад, за показаннями, лікарськими формами). Одним з методів оцінки впливу підзвітного ЛЗ на пацієнта є розрахунок показника ЧПР та оцінки ПР. Приклади розрахунків показника ЧПР, який може бути використаний для оцінки ПР та впливу ЛЗ на пацієнта, представлені нижче.

1) Для ЛЗ – форма випуску – таблетки

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз А, препарат Е призначають по 10 мг 3 рази на добу. Прийом препарату – постійний.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітного періоду) за формулою:

**Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була
реалізована протягом звітного періоду**

**Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт
для лікування протягом звітного періоду**

Для цього потрібно розрахувати:

а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт протягом курсу (року) лікування:

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування*

**Примітка: у разі, якщо лікування триває постійно, потрібно розрахувати кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка використовується для лікування 1 пацієнта протягом року.*

Якщо відома разова доза ЛЗ, кратність прийому ЛЗ на добу та тривалість курсу лікування, то у нашому прикладі 1 пацієнт протягом року (адже лікування відбувається постійно, а не курсами) використовує для лікування 1 095 таблеток:

Разова доза ЛЗ	Кратність прийомів ЛЗ на добу	Тривалість курсу лікування	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом курсу (року) лікування
10 мг (1 таблетка)	3 рази на добу	постійно	1 таблетка × 3 рази на добу × 365 днів = 1 095 (таблеток)

б) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітного періоду:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом курсу (року) лікування × Тривалість звітного періоду

У нашому прикладі 1 пацієнт протягом звітного періоду прийняв близько 5 475 таблеток препарату Е:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом курсу (року) лікування	Тривалість звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітного періоду
1 095 таблеток	5 років	1 095 таблеток × 5 років = 5 475 таблеток

в) загальну кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітнього періоду:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітнього періоду × Кількість одиниць форм випуску ЛЗ в 1 упаковці

У нашому прикладі всього було реалізовано 227056200 таблеток препарату Е:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), яка була реалізована протягом звітнього періоду	Форма випуску ЛЗ, доза, кількість одиниць форм випуску в упаковці	Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітнього періоду
7 568 540 упаковок	таблетки по 0,01г №10 по 3 блістери в упаковці	7 568 540 упаковок × 10 таблеток × 3 блістери у кожній упаковці = 227056200 таблеток

Після цього можна розрахувати експозицію пацієнтів за наведеною вище формулою.

У нашому прикладі експозиція пацієнтів, які отримали терапію препаратом Е протягом звітнього періоду, дорівнює 41 471 пацієнтів:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітнього періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітнього періоду	Експозиція пацієнтів
227056200 таблеток	5475 таблеток	227056200 таблеток ÷ 5475 таблеток = 41 471 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату Е за формулою:

Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітнього періоду

Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) × 100%

У нашому прикладі показник ЧПР препарату Е дорівнює 0,13%:

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітнього періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
54 випадки	41 471 пацієнта	$(54 \text{ випадки ПР} \div 41\,471 \text{ пацієнта}) \times 100\% = 0,13\%$

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосуванні підзвітного ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітнього періоду як нечасті.

II) Для ЛЗ – форма випуску – розчин для ін’єкцій в ампулах

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз А, препарат Е (розчин для ін’єкцій по 1 мл (10 мг) в ампулах) призначають по 10 мг внутрішньом’язово 2 рази на добу протягом 5 днів. Лікування проводять двічі на рік: весною і восени.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) за формулою:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітнього періоду

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітнього періоду

Для цього потрібно розрахувати:

а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт протягом курсу лікування:

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування

Якщо відома разова доза ЛЗ, кратність прийому ЛЗ на добу та тривалість курсу лікування, то у нашому прикладі 1 пацієнт на 1 курс лікування використовує 10 ампул:

Разова доза ЛЗ	Кратність прийомів ЛЗ на добу	Тривалість курсу лікування	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом 1 курсу лікування
10 мг (міститься у 1 ампулі)	2 рази на добу	5 днів	1 ампула × 2 рази на добу × 5 днів = 10 (ампул)

б) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку використав один пацієнт для лікування протягом року (якщо йому проводять декілька курсів лікування на рік):

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом 1 курсу лікування × Кратність лікування протягом року

У нашому прикладі 1 пацієнт протягом року для лікування використовує 20 ампул:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом 1 курсу лікування	Кратність лікування протягом року	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку використав один пацієнт для лікування протягом року
10 ампул	2 рази на рік	10 ампул × 2 рази на рік = 20 ампул

в) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку було використано одним пацієнтом для лікування протягом звітного періоду:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), використаного 1 пацієнтом протягом року лікування × Тривалість звітного періоду

У нашому прикладі для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду було використано близько 100 ампул препарату Е:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), використаного 1 пацієнтом протягом року лікування	Тривалість звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку було використано одним пацієнтом для лікування протягом звітного періоду
20 ампул	5 років	20 ампул × 5 років = 100 ампул

г) загальну кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітного періоду × Кількість одиниць форм випуску ЛЗ в 1 упаковці

У нашому прикладі всього було реалізовано 58 900 ампул препарату Е:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітного періоду	Форма випуску ЛЗ, доза, кількість одиниць форм випуску в упаковці	Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду
5 890 упаковок	Ампули по 1 мл 1% розчину №10	5 890 упаковок × 10 ампул = 58 900 ампул

Після цього можна розрахувати експозицію пацієнтів за зазначеною вище формулою.

У нашому прикладі експозиція пацієнтів, які отримали терапію препаратом Е протягом звітного періоду, дорівнює 589 пацієнтів:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду	Експозиція пацієнтів
58 900 ампул	100 ампул	58 900 ампул ÷ 100 ампул = 589 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату Е за формулою:

Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітнього періоду

Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) $\times 100\%$

У нашому прикладі показник ЧПР препарату Е дорівнює 2,72%

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітнього періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
16 випадків	589 пацієнта	$(16 \text{ випадків ПР} \div 589 \text{ пацієнта}) \times 100\% = 2,72\%$

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосуванні підзвітного ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітнього періоду, як часті.

III) Для ЛЗ – форма випуску – розчин для інфузій у флаконах

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз А, препарат Е (розчин для інфузій 10% по 200 мл у флаконах) призначають внутрішньовенно по 200 мл (10 г) 1 раз на добу протягом 5 днів.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) за формулою:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітного періоду

Для цього потрібно розрахувати:

а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана одним пацієнтом протягом курсу лікування:

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування

У нашому прикладі для проведення курсу лікування 1 пацієнта використовується 5 флаконів:

Разова доза ЛЗ	Кратність прийомів ЛЗ на добу	Тривалість курсу лікування	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), використаного 1 пацієнтом протягом 1 курсу лікування
10 г (міститься у 1 флаконі)	1 раз на добу	5 днів	1 флакон × 5 днів = 5 (флаконів)

Зважаючи на те, що, зазвичай, лікування патологічного стану А у нашому прикладі відбувається однократно, то на лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду використовується така ж кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), як і на курс лікування – 5 флаконів.

б) загальну кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітного періоду × Кількість одиниць форм випуску ЛЗ в 1 упаковці

У нашому прикладі всього було реалізовано 5 890 флаконів препарату Е:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітнього періоду	Форма випуску ЛЗ, доза, кількість одиниць форм випуску в упаковці	Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), реалізованого протягом звітнього періоду
5 890 упаковок	Флакони по 200 мл 10% розчину №1	5 890 упаковок × 1 флакон = 5 890 флаконів

Після цього можна розрахувати експозицію пацієнтів за наведеною вище формулою.

У нашому прикладі експозиція пацієнтів, які отримали терапію препаратом Е протягом звітнього періоду, дорівнює 1 178 пацієнтів:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітнього періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітнього періоду	Експозиція пацієнтів
58 90 флаконів	5 флаконів	58 90 флаконів ÷ 5 флаконів = 1 178 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату Е за формулою:

Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітнього періоду

Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) × 100%

У нашому прикладі показник ЧПР препарату Е дорівнює 3,65%:

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітнього періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
43 випадки	1 178 пацієнта	(43 випадки ПР ÷ 1 178 пацієнта) × 100% = 3,65%

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосуванні підзвітнього ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітного періоду, як часті.

IV) Для ЛЗ – форма випуску – розчин для внутрішнього застосування у флаконах

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз – А, препарат Е (розчин для внутрішнього застосування по 150 мл (5 мг/5 мл) у флаконах) призначають по 1 чайній ложці (5 мг) 3 рази на добу протягом 10 днів. Лікування проводять 1 раз на рік.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітного періоду) за формулою:

**Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску) , яка була
реалізована протягом звітного періоду**

**Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт
для лікування протягом звітного періоду**

Для цього потрібно розрахувати:

***а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт
протягом курсу (року) лікування:***

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування

У нашому прикладі для проведення курсу лікування 1 пацієнта використовується 1 флакон:

Разова доза ЛЗ	Кратність прийомів ЛЗ на добу	Тривалість курсу лікування	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), прийнятого 1 пацієнтом протягом 1 курсу лікування
5 мг (міститься у 1 чайній ложці)	3 рази на добу	10 днів	1 чайна ложка × 3 рази на добу × 10 днів = 1 флакон

б) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу (року) лікування × Тривалість звітного періоду

За умов, що лікування патологічного стану А відбувається один раз на рік, у нашому прикладі на лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду використовується 5 флаконів:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу (року) лікування	Тривалість звітного періоду	Кількість ЛЗ, (в одиницях форми випуску) яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду
1 флакон	5 років	1 флакон × 5 років = 5 флаконів

в) загальну кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), реалізованого протягом звітного періоду × Кількість одиниць форм випуску ЛЗ в 1 упаковці

У нашому прикладі всього було реалізовано 110 968 флаконів препарату Е:

Загальна кількість ЛЗ (в упаковках), яка була реалізована протягом звітного періоду	Форма випуску ЛЗ, доза, кількість одиниць форм випуску в упаковці	Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду
110 968 упаковок	Флакони по 150 мл (5 мл містять 5 мг ЛЗ) №1	110 968 упаковок × 1 флакон = 110 968 флаконів

Після цього можна розрахувати експозицію пацієнтів за зазначеною вище формулою.

У нашому прикладі експозиція пацієнтів, які отримали терапію препаратом Е протягом звітного періоду, дорівнює 221 936 пацієнтів.

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду	Експозиція пацієнтів
110 968 флаконів	5 флаконів	110 968 флаконів ÷ 5 флаконів = 221 936 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату Е за формулою:

Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітного періоду

$$\frac{\text{Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітного періоду)}}{\text{Експозиція пацієнтів}} \times 100\%$$

У нашому прикладі показник ЧПР препарату Е дорівнює 0,131 %

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітного періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
297 випадків	221 936 пацієнтів	(297 випадків ПР ÷ 221 936 пацієнтів) × 100% = 0,13%

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосуванні підзвітного ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР (0, 013%) у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітного періоду, як нечасті.

V) Для ЛЗ – форма випуску – розчин для зовнішнього застосування у флаконах

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз А, препаратом Е (розчин для зовнішнього застосування по 20 мл у флаконах) слід змащувати уражені ділянки шкіри 2 рази на добу протягом 3 днів.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітного періоду) за формулою:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску) , яка була реалізована протягом звітного періоду

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітного періоду

Для цього потрібно розрахувати:

а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу лікування:

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування*

Приймемо, що у нашому прикладі препарат Е являє собою спиртовий розчин у флаконах по 20 мл. У середньому 1 мл спиртового розчину містить 45 крапель. Отже в 1 флаконі міститься близько 900 крапель. На 1 прийом використовується близько 3 крапель розчину. Тому 1 флакон буде використаний за 300 прийомів, тобто його вистачить на тривалий період часу. Останнє дозволяє припустити, що 1 флакон використовується 1 пацієнтом протягом усього періоду спостереження (якщо дозволяє термін придатності).

Отже у нашому прикладі експозиція пацієнтів дорівнюватиме 1000449 пацієнтів.

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), реалізованого протягом звітної періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітної періоду	Експозиція пацієнтів
1000 449 флаконів	1 флакон	1000 449 флаконів ÷ 1 флакон = 1000449 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату E за формулою:

$$\frac{\text{Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітної періоду}}{\text{Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат E протягом звітної періоду)}} \times 100\%$$

У нашому прикладі показник ЧПР препарату E дорівнює 0,0068%

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітної періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
69 випадків	1000 449 пацієнтів	(69 випадків ПР ÷ 1000 449 пацієнтів) × 100% = 0,0068%

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосування підзвітного ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР (0,0068%) у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітнього періоду, як рідкісні.

VI) Для ЛЗ – форма випуску – мазь для зовнішнього застосування у тубах

Згідно з Інструкцією для медичного застосування для лікування пацієнтів, яким встановлено діагноз А, препаратом Е (мазь для зовнішнього застосування у тубах) слід змащувати уражені ділянки шкіри 2 рази на добу протягом 5 днів.

1) Визначаємо експозицію пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітнього періоду) за формулою:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску) , яка була реалізована протягом звітнього періоду

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яку прийняв один пацієнт для лікування протягом звітнього періоду

Для цього потрібно розрахувати:

а) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу лікування:

Разова доза ЛЗ × Кратність прийому ЛЗ × Тривалість курсу лікування

Прийmemo, що у нашому прикладі 1 туба препарату Е використовується 1 пацієнтом для проведення 1 курсу лікування.

б) кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітнього періоду:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу лікування × Тривалість звітнього періоду

За умов, що лікування патологічного стану А відбувається один раз на рік, то у нашому прикладі на лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду використовується 5 тубів:

Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом курсу лікування	Тривалість звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду
1 туба	5 років	1 туба × 5 років = 5 тубів

Отже у нашому прикладі експозиція пацієнтів дорівнюватиме 100 000 пацієнтів:

Загальна кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була реалізована протягом звітного періоду	Кількість ЛЗ (в одиницях форми випуску), яка була використана для лікування 1 пацієнта протягом звітного періоду	Експозиція пацієнтів
500 000 тубів	5 тубів	500 000 тубів ÷ 5 тубів = 100 000 пацієнтів

2) Розраховуємо показник ЧПР препарату Е за формулою:

Кількість зареєстрованих випадків ПР ЛЗ протягом звітного періоду

Експозиція пацієнтів (кількість пацієнтів, які вжили препарат Е протягом звітного періоду) × 100%

У нашому прикладі показник ЧПР препарату Е дорівнює 0,0012%

Кількість випадків ПР, зареєстрованих протягом звітного періоду	Експозиція пацієнтів	Показник ЧПР
120 випадків	1000 000 пацієнтів	(120 випадків ПР ÷ 100 000 пацієнтів) × 100% = 0,12%

3) Оцінюємо ПР, які виникли при медичному застосуванні підзвітного ЛЗ відповідно до критеріїв оцінки показника ЧПР, рекомендованих ВООЗ

Якщо цей показник сягає понад 10%, ПР слід розцінювати, як дуже часті; якщо коливається у межах від 1 до 10% – як часті; від 0,1 до 1% – як нечасті; від 0,01 до 0,1% - як поодинокі; менше 0,01% – як рідкісні (див. підпункт 32.1. термінології, наведеної у додатку 1).

За критеріями ВООЗ показник ЧПР (0,12%) у нашому прикладі дозволяє оцінити ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітного періоду, як нечасті.

У разі, якщо зазначені вище або точніші виміри здійснити неможливо, використовують показники об'ємів продажу (упаковки, одиниці форми випуску або тоннаж) препарату у вигляді таблиці, в якій показники представлені по роках.

Наприклад:

Назва ЛЗ, одиниці виміру	2000	2001	2002	2003	2004	Всього
Препарат Е, кг	342	443	506	512	534	2337

або:

Назва ЛЗ, одиниці виміру	2000	2001	2002	2003	2004	Всього
Препарат Е, таблетки	45411200	45411280	45411000	45411480	45411240	227056200

При неможливості оцінки кількості пацієнтів, необхідно надати відповідні пояснення та обґрунтування. В разі, якщо дані РОЗБ вказують на ймовірну проблему, слід надати детальні дані по країнах (зазначивши рекомендовані на

місцях добові дози) або представити цю інформацію за іншими показниками (наприклад, за показаннями, лікарськими формами).

6. Представлення індивідуальних історій хвороби.

6.1. Загальні положення – в цьому підрозділі надаються дані про джерела інформації про випадки ПР на підзвітний ЛЗ, які включені в РОЗБ. Слід зазначити, що протягом звітного періоду виробник отримує інформацію про серйозні (S), несерйозні (NS), передбачені (L), непередбачені (U), пов'язані ПР (A) із застосуванням ЛЗ чи ні. *Однак, у таблиці зазначаються не всі ПР, а лише серйозні (передбачені та непередбачені), несерйозні непередбачені ПР та серйозні, асоційовані ПР, пов'язані із застосуванням ЛЗ при проведенні досліджень.* Щодо несерйозних передбачених ПР (NSL), то в цьому підрозділі про них не зазначається. Позначкою “+” в таблиці зазначаються ті ПР, які будуть представлені у наступних підрозділах РОЗБ: у переліку (підрозділ 6.2.), в аналізі переліків (підрозділ 6.3.), у зведених таблицях (підрозділ 6.4). Дані подаються у вигляді таблиці із зазначенням:

- джерела інформації про випадки ПР на підзвітний ЛЗ;
- виду випадку (серйозна/несерйозна ПР, передбачена/непередбачена виробником, чи пов'язує дослідник або спонсор ПР з ЛЗ);
- посилання на зведену таблицю;
- посилання на перелік і зведену таблицю.

Джерело	Вид випадку	Тільки зведена таблиця	Перелік і зведена таблиця
1. Пряме повідомлення виробнику			
• випадкові повідомлення про ПР ЛЗ*	SL SU NSU NSL**	– – – +	+ + + –
• дослідження та програми дослідження незареєстрованого препарату у виняткових випадках	SA	–	+
2. Література	SL SU NSU	– – –	+ + +
3. Інші джерела			
• регуляторні органи	SL SU NSU	– – –	+ + +
• договірні партнери	SL SU NSU	+ + +	– – –
• реєстри	SL SU NSU	+ + +	– – –

Примітка:

S – серйозна; **L** – передбачена; **A** – пов’язана з прийомом ЛЗ дослідником або спонсором; **NS** – несерйозна; **U** – непередбачена* – не підтвержені медичними працівниками повідомлення необхідно надавати у вигляді додатку до РОЗБ тільки за вимогою регуляторного органу (у формі переліку та/або зведеної таблиці).

** – перелік **NSL** необхідно надавати у вигляді додатку до РОЗБ тільки за вимогою регуляторного органу.

6.2. Випадки проявів ПР ЛЗ, які представлені у вигляді переліків – в

цьому розділі надаються дані про такі випадки ПР ЛЗ:

– всі серйозні ПР та непередбачені несерйозні ПР (*SL, SU, NSU*), про які повідомлялось у випадкових повідомленнях;

– всі серйозні ПР (*SA*), які дослідник або спонсор дослідження пов'язує із застосуванням ЛЗ, дані про які отримані при проведенні післяреєстраційних досліджень;

– про всі серйозні ПР та непередбачені несерйозні ПР (*SL, SU, NSU*), про які стало відомо з огляду літератури*;

– про всі серйозні ПР та непередбачені несерйозні ПР (*SL, SU, NSU*), дані про які отримані від регуляторного органу.

Перелік передбачених несерйозних ПР (*NSL*), про які повідомлялось у випадкових повідомленнях, необхідно вносити до РОЗБ як доповнення тільки за вимогою регуляторного органу.

Однак, окремим переліком слід подавати інформацію про передбачені несерйозні ПР не зазначені та/або не конкретизовані в Інструкції для медичного застосування підзвітного ЛЗ, про які йому стало відомо з різних джерел (випадкові повідомлення, регуляторні органи, дані літератури та ін.).

До переліку повинні вноситись дані для кожного пацієнта тільки один раз, незалежно від того, скільки термінів для опису ПР наведено в повідомленні для даного випадку. У разі наведення більше ніж однієї реакції, слід зазначити всі реакції, але випадок прояву ПР повинен бути віднесений до переліку описування найбільш серйозної ПР на ЛЗ (симптом, діагноз) за вибором виробника.

Перелік повинен містити наступні дані щодо випадків ПР ЛЗ:

1. Номер – зазначається номер, який надав даному випадку виробник;
2. Країна – зазначається країна, де зафіксований даний випадок;
3. Джерело повідомлення – зазначається джерело повідомлення (наприклад, дані випадкових повідомлень, направлених виробнику, дані досліджень,

* Якщо інформація про випадок ПР ЛЗ, який був описаний в літературі, отримана в результаті проведення досліджень, в якості “джерела інформації” слід зазначити “дослідження”

- дані з огляду літератури, дані від регуляторного органу);
4. Вік та стать пацієнта – зазначається вік та стать пацієнта;
 5. Дозовий режим ЛЗ – зазначається разова доза ЛЗ, кратність застосування, шлях введення;
 6. Дата початку ПР – зазначається дата початку ПР;
 7. Дата початку та завершення терапії (тривалість лікування) – зазначається дата початку та завершення терапії (тривалість лікування);
 8. Опис ПР, що наведений у повідомленні – описується ПР, яка наведена в повідомленні;
 9. Наслідок для пацієнта – зазначається наслідок ПР для пацієнта (наприклад, смерть, видужання, ускладнення);
 10. Коментар – наводиться оцінка причинно-наслідкового зв'язку; супутні ЛЗ, які могли вплинути на розвиток ПР; показання для призначення підзвітного ЛЗ; результати відміни/повторного призначення підзвітного ЛЗ, тощо).

У разі, якщо неможливо заповнити якусь з колонок, так і зазначається “невідомо”.

У переліку повинні бути наведені ті джерела інформації про ПР підзвітного ЛЗ, на які йдеться посилання в загальній таблиці, а саме:

а) отримані виробником – наводяться дані про випадки ПР ЛЗ (*SL, SU, NSU*), про які повідомлялось у випадкових повідомленнях;

б) отримані регуляторними органами – наводяться дані про випадки ПР ЛЗ (*SL, SU, NSU*), отримані регуляторними органами;

в) література – наводяться дані про випадки ПР ЛЗ (*SL, SU, NSU*), про які стало відомо з огляду літератури;

г) дослідження – наводяться дані про ПР ЛЗ (*SA*), отримані при проведенні досліджень.

№ п/п	Країна	Джерело повідомлення	Вік, стать пацієнта	Дозовий режим ЛЗ	Дата початку ПР	Дата початку та завершення терапії (тривалість лікування)	Опис ПР	Наслідок для пацієнта	Коментар
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Наприклад,</i>									
12	Україна	ДФЦ МОЗ України, повідомлення № 12459*	43 р., жін.	20 мг 1 раз на добу, перорально	11.03.2004р.	З 11.03.04 р. до 12.03.04 р. (препарат застосували одноразово)	Ангіоневротичний набряк	Загроза життю, госпіталізація	Причинно-наслідковий зв'язок – імовірний; інші ЛЗ не використовувалися; препарат повторно не призначався; після проведеної фармакотерапії, через 3 дні пацієнтка була виписана у задовільному стані.
18	США	Журнал "Clinical journal", 2005-№4-р.65	Невідомо	20 мг 1 раз на добу, перорально	Невідомо	Невідомо	Ангіоневротичний набряк	Невідомо	Невідомо

6.3 Аналіз переліків – у цьому розділі наводиться аналіз даних, представлених в переліку випадків ПР ЛЗ із зазначенням даних щодо внесення змін (доповнень) до Інструкції для медичного застосування та посилання на відповідний розділ цього РОЗБу (розділ 4).

6.4 Зведені таблиці – у цьому розділі наводяться зведені дані для кожного з випадків ПР ЛЗ, які були зазначені в переліку. Слід зазначити, що окремий випадок ПР, зазвичай, може бути описаний декількома симптомами чи системними розладами. Тому зведена таблиця може містити більшу кількість проявів ПР ніж перелік, адже у переліку, на відміну від зведеної таблиці, для одного пацієнта зазначається один випадок ПР за найбільш серйозним проявом.

Наприклад, у колонці переліку, де описується ПР, зазначено “ангіоневротичний набряк”. У зведеній таблиці ця ж ПР може бути представлена такими симптомами (згідно опису джерела, з якого отримана ця інформація): “набряк повік, губ, язика, утруднення дихання, кропив’янка”, які слід представити як зміни у відповідних системах організму. Так, утруднення дихання слід віднести до порушень дихальної системи; кропив’янку – до змін шкіри та її похідних; набряк повік, губ, язика – до порушень в організмі в цілому / загальних порушень. У зведеній таблиці слід зазначати лише ті органи та системи, з боку яких виникали порушення.

Було б добре, окремо скласти таблиці для обліку серйозних та несерйозних ПР, передбачених та непередбачених ПР.

При складанні зведених таблиць можуть бути використані різні термінологічні класифікації:

1) запропонована ВООЗ (2005 р.):

- Зміни шкіри та її похідних
- Порушення опорно-рухового апарату
- Колагенові порушення
- Порушення центральної та периферичної нервової системи
- Порушення вегетативної нервової системи

- Порушення зору
 - Порушення слуху і вестибулярні розлади
 - Порушення інших спеціальних органів чуття
 - Психічні порушення
 - Порушення шлунково-кишкового тракту
 - Порушення функції печінки і біліарної системи
 - Метаболічні розлади і порушення трофіки
 - Ендокринні порушення
 - Серцево-судинні порушення, загальні
 - Порушення міо-, ендо-, перикарду, клапанного апарату
 - Порушення частоти серцевих скорочень
 - Судинні (екстракардіальні) порушення
 - Порушення дихальної системи
 - Порушення еритроцитів
 - Порушення лейкоцитів і системи макрофагів
 - Порушення тромбоцитів, кровотечі і згортання
 - Порушення сечової системи
 - Репродуктивні порушення, чоловіки
 - Репродуктивні порушення, жінки
 - Ембріональні порушення
 - Порушення у немовлят і дітей
 - Новоутворення
 - Порушення в організмі в цілому – загальні порушення
 - Порушення в місці уведення
 - Порушення механізму резистентності
 - Додаткові терміни - випадки
 - Визначений термін при отруєннях
- 2) “SYSTEM ORGAN CLASSES (SOC) OF MEDDRA”;
- Дослідження
 - Кардіальні порушення

- Уроджені та спадкові/генетичні розлади
- Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи
- Неврологічні розлади
- Порушення з боку органів зору
- Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату
- Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння
- Шлунково-кишкові розлади
- Розлади з боку сечовидільної системи
- Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини
- Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини
- Ендокринні розлади
- Порушення обміну речовин, метаболізму
- Інфекції та інвазії
- Пошкодження (травми, рани), отруєння
- Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)
- Хірургічні та медичні процедури
- Судинні розлади
- Загальні розлади
- Вагітність, післяпологовий та перинатальний періоди
- Соціальні обставини/фактори
- Порушення з боку імунної системи
- Розлади гепатобіліарної системи
- Розлади репродуктивної системи та молочних залоз
- Психічні розлади.

Прикладом може бути представлена нижче таблиця, де зареєстровані ПР, що виникли при медичному застосуванні препарату Е протягом звітного періоду, можна згрупувати в такий спосіб, згідно з класифікацією ВООЗ:

Система організму	Джерело повідомлення			
	виробник	регуляторний орган	дослідження	дані літератури
<u>Порушення організму у цілому – загальні порушення:</u> - ангіоневротичний набряк*; - набряк повік*; - набряк губ*; - набряк язика*		1 1 1 1		Кількість невідома
<u>Зміни шкіри та її похідних:</u> - кропив'янка*		1		
<u>Порушення дихальної системи:</u> - утруднення дихання*		1		
Всього		6		Кількість невідома

Примітка: зірочкою “*” – позначається непередбачений та/або не зазначений, та/або не конкретизований в інструкції прояв ПР на підзвітний ЛЗ

У разі, якщо неможливо виразити цифрою загальну кількість повідомлень про ПР за даними переліку, так і слід зазначити – “Кількість невідома”.

У разі недостатньої інформації для складання зведеної таблиці, дані викладають довільно в описовій формі.

Після заповнення зведеної таблиці ПР за звітний період слід привести сумуючу зведену таблицю, де представити дані про серйозні непередбачені ПР ЛЗ (SU), починаючи з *дати першої реєстрації підзвітного ЛЗ в Україні як першій країні світу*, або з моменту *міжнародної дати народження підзвітного ЛЗ*.

6.5 Аналіз індивідуальних історій хвороби виробником/заявником (при необхідності) – в цьому розділі проводиться аналіз індивідуальних історій хвороб, зокрема конкретних серйозних (особливо летальних) або

непередбачених проявів ПР ЛЗ (значущість з медичної точки зору, механізм, частота випадків, тощо) і надається коментар виробника. Аналіз слід здійснювати відповідно до обраної класифікації у підпункті 6.4.

Наприклад:

Серцево-судинна система:

Інфаркт міокарда.

У наданому РОЗБ вказано, що за умов застосування препарату Е спостерігалось 5 випадків інфаркту міокарда. В Інструкції для медичного застосування зазначено, що хворим на стенокардію застосовувати препарат Е потрібно під контролем частоти серцевих скорочень та АТ, адже ішемію міокарда може спровокувати тахікардія, яка є відомою ПР препарату Е.

Коментарі можуть відрізнятися, адже ПР можуть бути: а) внесеними в Інструкцію для медичного застосування; б) не внесеними в Інструкцію для медичного застосування.

Якщо ПР зазначена в Інструкції для медичного застосування, то потрібно зазначити: “Ішемія міокарда зазначена в Інструкції з медичного застосування препарату Е”.

Якщо ПР не зазначена в Інструкції для медичного застосування, то потрібно зазначити: “Ішемія міокарда на теперішній час не зазначена в Інструкції для медичного застосування, але, як обговорювалось в розділі 4, ця інформація буде внесена до нової редакції Інструкції для медичного застосування”.

7 Дослідження – в цьому розділі проводиться обговорення всіх завершених досліджень (клінічних, доклінічних та епідеміологічних), результати яких дозволяють отримати інформацію про безпеку підзвітного ЛЗ, їх можливий вплив на вже відому інформацію про підзвітний ЛЗ; спеціальних досліджень або досліджень, які тривають, а також опублікованих даних про дослідження, які мають відношення до безпеки застосування підзвітного ЛЗ.

У разі, якщо при проведенні таких досліджень протягом звітнього періоду виникли ПР і вони розцінені виробником як серйозні асоційовані (пов’язані) із

застосуванням підзвітного ЛЗ (SA), то про це також потрібно зазначити у підрозділах 6.1. (у таблиці загальних положень), 6.2. (у переліку), 6.3. (аналіз переліків) та 6.4 (у зведеній таблиці) РОЗБ як **отримані дані при проведенні дослідження** (тобто, в цих підрозділах слід відмітити **джерело повідомлення – дослідження**).

7.1. Заново проаналізовані дослідження з безпеки – проводиться опис усіх досліджень, які містять важливу інформацію щодо безпеки підзвітного ЛЗ, а також знову проаналізованих досліджень, які були проведені протягом звітного періоду, включаючи дані епідеміологічних, токсикологічних, клінічних або лабораторних досліджень. План та результати дослідження повинні бути представлені в доступній та лаконічній формі з урахуванням звичайних стандартів аналізу та описом їх використання в звітах про дослідження. Копії повних звітів повинні додаватись до РОЗБ тільки в тих випадках, коли це є доцільним в кожному конкретному випадку.

7.2. Нові дослідження з безпеки – проводиться опис нових досліджень з питань безпеки підзвітного ЛЗ, спеціально запланованих, та/або тих, що вже проводяться протягом звітного періоду.

Якщо дослідження завершилося під час періоду спостереження, потрібно надати коментарі щодо безпеки підзвітного ЛЗ. У разі, якщо дослідження продовжується, і у цьому фрагменті дослідження виявлено ПР, якщо це можливо та доцільно, а також план дослідження передбачав проміжний аналіз, то його результати слід представити у цьому звіті, а остаточні підсумки дослідження повинні бути надані у наступному РОЗБ.

7.3. Опубліковані дані про дослідження – наводяться зведені дані повідомлень в науковій та медичній літературі, включаючи відповідні опубліковані тези доповідей наукових конференцій, семінарів тощо, які містять важливі результати проведених досліджень (як позитивні, так і негативні), що мають відношення до безпеки ЛЗ з наведенням посилань на відповідні публікації.

8. Інша інформація.

8.1. Інформація щодо ефективності лікарського засобу – цей розділ повинен містити інформацію про випадки відсутності ефективності підзвітного ЛЗ, які виникли при лікуванні життєво небезпечних станів, невідкладних станів, які становили загрозу життю пацієнта, а також про всі інші ідентифіковані випадки відсутності ефективності підзвітного ЛЗ протягом звітного періоду. Наведені дані про відсутність ефективності підзвітного ЛЗ слід проаналізувати та пояснити причину їх виникнення.

8.2. Інформація отримана пізніше – в цьому розділі наводиться та інформація з безпеки, яка надійшла до виробника після призупинення збору даних для складання РОЗБ за звітний період, який у ньому відображений. Цю інформацію слід приймати до уваги при проведенні загальної оцінки безпеки ЛЗ та, зважаючи на важливість інформації, включати до цього звіту чи у наступний звіт.

9. Загальна оцінка безпеки – в цьому розділі проводиться короткий аналіз наведених даних стосовно безпеки застосування підзвітного ЛЗ та проводиться оцінка їх значущості, враховуючи інформацію з безпеки, яка надійшла до виробника після призупинення збору даних для складання РОЗБ.

Подається оновлена інформація щодо перерахованого нижче:

9.1. Дані про побічні реакції лікарського засобу – у цьому підрозділі у першу чергу надаються та коментуються такі дані стосовно підзвітного ЛЗ:

- зміни в характеристиках передбачених ПР ЛЗ, наприклад, їх тяжкості наслідків, цільової групи населення;

- кількість серйозних непередбачених ПР ЛЗ (**SU**) – зазначається кількість серйозних непередбачених ПР ЛЗ;

- кількість несерйозних непередбачених ПР ЛЗ (**NSU**) – зазначається кількість несерйозних непередбачених ПР ЛЗ;

- збільшення частоти повідомлень про передбачені ПР ЛЗ, разом з коментарем з приводу того, чи можна вважати, що ці дані відображають суттєво важливі зміни в оцінці безпеки ЛЗ;

Також у РОЗБ надаються та коментуються такі дані:

- кількість серйозних передбачених ПР ЛЗ (**SL**) – зазначається кількість серйозних передбачених ПР ЛЗ;

- кількість несерйозних передбачених ПР ЛЗ (**NSL**) – зазначається кількість несерйозних передбачених ПР ЛЗ.

Наступні підрозділи повинні докладно висвітлювати будь-яку нову проблему, пов'язану з безпекою застосування як підзвітного ЛЗ, так і інших препаратів, які містять ту ж саму діючу речовину, з коментарями та оцінкою значущості нової інформації з таких питань:

9.2. Взаємодія лікарських засобів – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про наслідки взаємодії підзвітного ЛЗ з іншими препаратами. Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо взаємодії підзвітного ЛЗ з іншими препаратами, то це також слід зазначити.

Також окремо слід зазначити випадки розвитку ПР унаслідок взаємодії підзвітного ЛЗ з іншими препаратами. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи. Якщо за звітний період не були отримані повідомлення про ПР унаслідок взаємодії підзвітного ЛЗ з іншими препаратами, то це також слід зазначити.

9.3. Випадки передозувань – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про випадки передозувань підзвітного ЛЗ (навмисно або помилково) та їх відповідне лікування. Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо випадків передозувань підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Також окремо слід зазначити випадки розвитку ПР унаслідок передозувань підзвітного ЛЗ. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи. Якщо за звітний період не були отримані повідомлення про ПР унаслідок передозувань підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити.

9.4. Випадки зловживання, помилкового, нерационального застосування ЛЗ – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про випадки зловживання, помилкового, нерационального застосування підзвітного ЛЗ. Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо випадків зловживання, помилкового, нерационального застосування підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Також окремо слід зазначити випадки розвитку ПР унаслідок зловживання, помилкового, нерационального застосування підзвітного ЛЗ. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи. Якщо за звітний період не були отримані повідомлення про ПР унаслідок зловживання, помилкового, нерационального застосування підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити.

9.5. Випадки застосування ЛЗ в період вагітності та лактації – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про випадки застосування підзвітного ЛЗ в період вагітності та лактації. Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо випадків застосування підзвітного ЛЗ в період вагітності та лактації, то це також слід зазначити. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Також окремо слід відзначити випадки розвитку ПР при застосуванні підзвітного ЛЗ в період вагітності та лактації. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Якщо за звітний період не були отримані повідомлення про ПР при застосуванні підзвітного ЛЗ в період вагітності та лактації, то це також слід зазначити.

9.6. Випадки застосування ЛЗ в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем) – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про випадки застосування підзвітного ЛЗ в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем). Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо випадків застосування підзвітного ЛЗ в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем), то це також слід зазначити. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Також окремо слід відзначити випадки розвитку ПР при застосуванні ЛЗ в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем). Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи. Якщо за звітний період не були отримані повідомлення про ПР при застосуванні підзвітного ЛЗ в особливих групах пацієнтів (діти, старша вікова група, групи з порушенням функцій органів і систем), то це також слід зазначити.

9.7. Ефекти тривалого застосування ЛЗ – в цьому підрозділі слід представити аналіз та коментар виробника щодо існуючих даних про ефекти тривалого застосування підзвітного ЛЗ. Якщо за звітний період не були отримані нові дані щодо випадків тривалого застосування підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи.

Також окремо слід відзначити випадки розвитку ПР при тривалому застосуванні підзвітного ЛЗ. Якщо ці випадки вже були описані у попередніх розділах, то слід зробити посилання на відповідні розділи. Якщо за звітний

період не були отримані повідомлення про ПР при тривалому застосуванні підзвітного ЛЗ, то це також слід зазначити.

10. Висновок. У цьому розділі потрібно:

зазначити, які наявні дані з безпеки не відповідають тим, що були отримані раніше та інформації з безпеки лікарського засобу, яка є складовою “Переліку основних даних, складених виробником”;

- зазначити і обґрунтувати кожну рекомендовану чи розпочату дію;
- зробити загальний висновок щодо безпеки підзвітного ЛЗ при медичному застосуванні протягом звітного періоду.

У разі прийняття рішення про внесення змін в Інструкцію для медичного застосування виробник повинен подати копію заявки на внесення змін одночасно з РОЗБ, а якщо це є неможливим, надати графік подання цих документів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.–К.: МОРИОН, 2007.–240 с.
2. CDER 2003. Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs // <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003-3.htm>
3. Безопасность препаратов – главная забота производителя. Практические рекомендации по становлению системы фармаконадзора на предприятиях // Аптека. - 2006.-№34(555) -С.8-9.
4. Фармаконадзор: обеспечение безопасного использования лекарственных средств // Рациональная фармакотерапия. - 2006.- №1 (01). С.7-14.
5. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под ред. А.В.Стефанова и др. -К.: МОРИОН, 2003. - 216 с.
6. Полякова Д., Артеменко Е. Фармаконадзор – забота каждого // Аптека. - № 36 (557).

Термінологія

1. Відсутність ефективності лікарського засобу – відсутність сприятливої лікувальної дії препарату на перебіг і тривалість захворювання.

2. Виробник лікарського засобу – юридична особа, яка здійснює хоча б один з етапів виробництва лікарського засобу, включаючи пакування.

3. Дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування – фармакоепідеміологічне або клінічне дослідження, що проводиться виробником/власником реєстраційного посвідчення (або його уповноваженим представником) відповідно до умов видачі реєстраційного посвідчення з метою ідентифікації або кількісної оцінки щодо безпеки зареєстрованого лікарського засобу.

3.1. Фармакоепідеміологічне дослідження – дослідження ефективності та/або безпеки медичного застосування лікарського засобу, яке спрямоване на виявлення або підтвердження його клінічних, токсикологічних, фармакодинамічних та/або фармакокінетичних властивостей, притаманних йому побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами, яке може проводитись як неінтервенційне дослідження.

3.2. Неінтервенційне дослідження – дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до умов, зазначених у реєстраційному досьє. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу диктується сучасною практикою та 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.

3.2.1. Дослідження “випадок-контроль” – вид фармакоепідеміологічного дослідження, яке проводиться на двох групах пацієнтів, в однієї з яких присутні конкретні ятрогенні захворювання чи побічні

реакції, а в другій – немає подібних захворювань чи побічних реакцій, з метою виявлення кумулятивних ефектів при тривалому застосуванні лікарських засобів та серйозних побічних реакцій.

3.2.2. Когортне дослідження – вид фармакоепідеміологічного дослідження при проведенні якого протягом певного часу ведеться спостереження за двома підібраними великими групами хворих, одна з яких отримує досліджуваний препарат, а друга – його не отримує, з метою виявлення побічних реакцій.

3.3. Клінічне дослідження – будь-яке дослідження за участю людини як досліджуваного, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів, та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності та/або ефективності.

4. Досліджуваний – пацієнт, який бере участь у клінічному дослідженні або у складі групи, якій призначають досліджуваний лікарський засіб, або у складі групи, якій призначають препарат порівняння.

5. Досліджуваний лікарський засіб – лікарська форма активної субстанції або плацебо, що визначається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях чи для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу.

6. Дослідник – лікар, який має відповідну наукову підготовку та досвід лікування пацієнтів. Дослідник несе відповідальність за проведення клінічного випробування чи дослідження з безпеки лікарського засобу у лікувально - профілактичному закладі. Якщо дослідження в одному лікувально-профілактичному закладі проводиться групою осіб, то дослідником є керівник дослідницької групи, який може називатися також відповідальним дослідником.

7. Заявник/власник реєстраційного посвідчення – юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ефективність, якість та безпеку лікарського засобу в порядку, визначеному чинним законодавством.

8. Звіт про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах (за формою, наведеною у додатку 3) – щорічний звіт про всі випадки побічних реакцій лікарських засобів складають та подають усі лікувально-профілактичні заклади охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності: Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

9. Звіт про дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування – надані в письмовій формі результати дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, та їх аналіз.

10. Інформація, яка ідентифікує випадок побічної реакції лікарського засобу – відомості про джерело отримання інформації, підозрюваний лікарський засіб, хворого, опис побічної реакції.

11. Карта-повідомлення про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні (за формою, наведеною у додатку 1) – форма, за якою лікарі всіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності повідомляють про будь-які випадки побічних реакцій лікарських засобів.

12. Мета – аналіз – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, у якому використовується статистичний аналіз для інтеграції даних декількох незалежних досліджень з метою моніторингу лікарських засобів і побічних реакцій, зокрема тих, які виникають через тривалий період часу. При цьому враховуються всі медичні записи про хворого, зроблені протягом усього його життя з різних джерел інформації (лікарні, де він лікувався, пологового будинку, виписані рецепти тощо), що є підґрунтям для створення досьє пацієнта та наступного аналізу.

13. Міжнародна дата народження лікарського засобу – дата видачі заявнику першої ліцензії на продаж лікарського засобу у будь-якій країні світу.

14. Моніторинг рецептів – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, оснований на обліку призначень препарату, коли за встановлений період часу визначається кількість зареєстрованих побічних реакцій і кількість хворих, які застосовували препарат, що дозволяє виявити взаємозв'язок між побічною реакцією і застосуванням лікарського засобу за допомогою обліку виписаних рецептів.

15. Моніторинг стаціонару(ів) - метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, який дозволяє визначити частоту побічних реакцій та виявити особливості взаємодії лікарських засобів у хворих одного чи декількох стаціонарів, коли протягом певного періоду часу під контролем знаходяться усі хворі стаціонару(ів), враховуються всі лікарські засоби, які призначаються, і усі підозрювані побічні реакції, які виникають.

16. Непередбачена побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з листком-вкладишем/інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

17. Передбачена побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з листком-вкладишем/інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

18. Первинні документи – вихідні документи, дані і записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні карти, лабораторні записи, службові записки, щоденники досліджуваних або опитувальники, журнали видачі лікарських препаратів, роздруківки приладів, верифіковані та засвідчені копії або розшифровки фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи, записи, що

зберігаються в аптеці, лабораторії та у відділенні інструментальної діагностики лікувально-профілактичних закладів, що беруть участь у дослідженні).

19. Підозрюваний лікарський засіб – лікарський засіб, при призначенні якого існує причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та його медичним застосуванням.

20. Побічна реакція – будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів у звичайних дозах, рекомендованих для профілактики, діагностики та лікування захворювань, або з метою модифікації фізіологічних функцій організму.

21. Повідомлення про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні – форма, за якою виробник/заявник повідомляє про будь-які серйозні побічні реакції при медичному застосуванні лікарського засобу його виробництва.

22. Представник – фізична чи юридична особа, яка має право вчинити правочин від імені другої сторони, яку вона представляє, за її дорученням.

23. Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та медичним застосуванням лікарського засобу – ступінь, який визначається за певними критеріями та вказує на взаємопов'язаність реакції, що спостерігається, із застосуванням лікарського засобу.

23.1. Визначена побічна реакція – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що виникає під час приймання лікарського засобу, але не може бути пояснений наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів та хімічних речовин. Прояв регресує після відміни лікарського засобу і виникає при його повторному призначенні (якщо повторне призначення лікарського засобу можливе).

23.2. Імовірна побічна реакція – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що пов'язаний в часі з прийманням лікарського засобу, але не має відношення до супутніх

захворювань або інших факторів та регресує після відміни лікарського засобу. Відповідь на повторне призначення лікарського засобу невідома.

23.3. Можлива побічна реакція – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що пов'язаний у часі з прийманням лікарського засобу, але який можна пояснити наявністю супутніх захворювань або застосуванням інших лікарських засобів чи хімічних речовин. Інформація про реакцію на відміну лікарського засобу неясна.

23.4. Сумнівна побічна реакція – несприятливий клінічний прояв (який включає також зміни лабораторних показників), що виникає при відсутності чіткого зв'язку в часі з прийманням лікарського засобу. Присутні інші фактори (лікарські засоби, захворювання, хімічні речовини), які також можуть бути причиною виникнення побічної реакції.

23.5. Умовна побічна реакція – несприятливий клінічний прояв, а також зміни лабораторних показників, які важко оцінити. Необхідно отримати додаткові дані для оцінки або ці отримані дані у нинішній час аналізуються.

23.6. Побічна реакція, яка не підлягає класифікації – повідомлення про побічну реакцію не можна оцінити через недостатність інформації про побічну реакцію або вона суперечлива.

24. Протокол дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування – документ, який описує завдання, методологію, процедури, статистичні аспекти та організацію дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, а також, зазвичай, раніше отримані дані щодо досліджуваного лікарського засобу та обґрунтування дослідження.

25. Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування – письмовий звіт, який містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу.

26. Реєстраційне посвідчення – документ, який видається заявнику і є підставою для медичного застосування лікарського засобу в Україні.

27. Серйозна побічна реакція – 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 вродженої аномалії чи вади розвитку.

28. Співвідношення “ризик/користь” – співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів позитивного впливу лікарського засобу на серйозність та тяжкість перебігу захворювання у хворих та проявів відомих 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 хворого.

28.1. Користь – сукупність ступенів позитивного впливу лікарського засобу на зменшення тяжкості перебігу або вираженості симптомів захворювання та інтенсивності позитивної фармакологічної реакції на введення лікарського засобу та її тривалості.

28.2. Ризик – сукупність даних, підтверджених причинно-наслідковим зв'язком, щодо розвитку побічної реакції лікарського засобу внаслідок прояву небезпечних властивостей лікарського засобу та небезпечних факторів у когорті, яка застосовувала лікарський засіб.

29. Термінове повідомлення – це повідомлення про випадок серйозної (передбаченої або непередбаченої) побічної реакції лікарського засобу, що стався на території України, наслідком якого є смерть пацієнта.

30. Узагальнюючий звіт – письмовий звіт, який узагальнює інформацію з безпеки лікарського засобу, що міститься у двох або більше регулярно оновлюваних звітах з безпеки лікарського засобу.

31. Фармакологічний нагляд – державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції лікарських засобів в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих в країні лікарських засобів.

32. Частота випадків побічної реакції лікарського засобу –

співвідношення кількості пацієнтів, у яких в певний час виникла побічна реакція при застосуванні лікарського засобу до кількості пацієнтів, які в той самий час застосовували цей лікарський засіб, виражене у відсотках.

32.1. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу:

понад 10% – дуже часті;

1-10% – часті;

0,1 – 1% – нечасті;

0,01 – 0,1% – поодинокі;

менше 0,01% – рідкісні.