

V.A. Вступ

Як відомо, на момент видачі реєстраційного посвідчення інформація про безпеку лікарського засобу досить обмежена. Це пов'язано з багатьма чинниками, зокрема, з відносно невеликою кількістю учасників клінічних випробувань, популяція яких обмежена за віком, статтю, етнічною приналежністю, супутніми захворюваннями, а також з обмеженим досвідом застосування супутніх лікарських засобів, обмеженими умовами застосування, порівняно нетривалим періодом застосування та статистичними проблемами, пов'язаними з аналізом різних результатів лікування.

Лікарський засіб може бути дозволений до медичного застосування на підставі того, що при його використанні у цільових групах відповідно до зазначених показань, на момент видачі реєстраційного посвідчення, співвідношення користь/ризик є позитивним. При цьому лікарський засіб може мати декілька пов'язаних з його застосуванням ризиків, а окремі ризики можуть змінюватися відносно тяжкості, впливу на окремих пацієнтів і впливу на здоров'я населення в цілому. Однак, на момент подання заяви про державну реєстрацію зазвичай виявлені не всі ризики. Багато з них буде виявлено і описано лише у післяреєстраційний період. Планування необхідної діяльності з фармаконагляду для характеристики профілю безпеки лікарського засобу буде покращуватися, якщо воно буде базуватися на специфічних проблемах з безпеки, виявлених на основі до- та післяреєстраційних даних та інформації властивої для певної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи лікарського засобу.

Однак, метою виявлення та характеристики ризику є його мінімізація завжди коли це можливо. Тому, управління ризиками має три взаємопов'язані циклічні стадії:

1. Характеристика профілю безпеки лікарського засобу, у тому числі того, що відомо і що невідомо.
2. Планування діяльності з фармаконагляду для опису ризиків і виявлення нових ризиків та підвищення рівня знань в цілому про профіль безпеки лікарського засобу.
3. Планування та реалізація заходів з мінімізації та зменшення негативних наслідків ризиків й оцінка ефективності цих заходів.

Розділ, присвячений системам управління ризиками лікарських засобів у томі 9А, що замінює дана настанова, базувався виключно на управлінні ризиками. Проте, для того, щоб дійсно оцінити співвідношення ризик/користь, ризики необхідно розуміти в контексті користі. При оцінці співвідношення ризик/користь під час реєстрації лікарського засобу робиться припущення, що виявлені користь та ризики поширюються на усю цільову популяцію. Однак, насправді можуть існувати підгрупи пацієнтів, у яких ризик може бути вищий ніж у цільовій групі в цілому, чи користь від його застосування є меншою, ніж у цільовій популяції. Крім того, ефективність, доведена в умовах клінічних випробувань, може не відображати справжню ефективність лікарського засобу в повсякденній медичній практиці, і тому співвідношення ризик/користь лікарського засобу, оцінене на момент реєстрації, неминуче зміниться у післяреєстраційному періоді.

Управління ризиками це глобальний процес. Проте, через відмінності у показаннях до

застосування та відмінності у системах охорони здоров'я, цільові групи населення можуть відрізнятися по всьому світі, і заходи з мінімізації ризиків повинні бути адаптовані для системи в тій чи іншій країні або частині світу. Крім того, відмінності, наприклад, у поширеності і тяжкості захворювання можуть означати, що користь від застосування лікарського засобу може відрізнятися у різних регіонах. Тому, версії плану управління ризиками (далі – ПУР) можуть відрізнятися, залежно від регіону, хоча основні елементи їх будуть загальними. Наприклад, специфікація безпеки у переважній більшості буде однаковою незалежно від того, де застосовується лікарський засіб, однак епідеміологія захворювання може відрізнятися, наприклад, у Африці та Європі, і може існувати більше або менше проблем безпеки залежно від цільової популяції та показань. Тому модульний формат плану управління ризиками сприяє його ефективній розробці та поданню до різних регуляторних органів.

Управління ризиками – це процес, що може застосовуватися до лікарських засобів в будь-який момент їх життєвого циклу. Однак, у даному модулі представлені підходи щодо перед- та післяреєстраційного управління ризиками стосовно всіх лікарських засобів, незалежно від типу заяви на реєстрацію лікарського засобу.

Ризики, описані у цій настанові, стосуються доклінічної і клінічної безпеки.. До них також можуть належати проблеми якості, якщо вони впливають на безпеку та/або ефективність препарату. До ризиків також належить утилізація лікарського засобу у випадку, якщо утилізація може становити небезпеку через залишки діючої речовини (наприклад, пластирі).

У цьому модулі описані принципи мінімізації ризиків та рутинні заходи з мінімізації ризиків. Більш детальну інформацію, зокрема, щодо додаткових інструментів мінімізації ризиків та оцінки ефективності процесів управління ризиками, представлені у модулі XVI.

V.B. Структури та процеси

V.B.1. Визначення

Визначення термінів, що вживаються у цьому модулі представлені у додатку 1 до цієї настанови «Термінологія»

V.B.2. Принципи управління ризиками

Основна мета управління ризиками – забезпечення якомога більшої переваги користі від застосування лікарського засобу над ризиками як у кожного окремого пацієнта, так і у цільової популяції в цілому. Це можливо забезпечити або шляхом збільшення користі, або зниження ризиків. Хоча основною метою ПУР є саме управління ризиками, однак оцінка необхідності досліджень ефективності (у тому числі пов'язаних з розділом щодо відсутньої інформації специфікації з безпеки) та їх інтеграція, у разі необхідності, в ПУР може забезпечити ефективніше використання ресурсів. Тому ПУР містить інформацію щодо планування таких досліджень.

Принципи управління ризиками однакові для усіх зацікавлених сторін та регіонів (рис.1).

Рисунок V.1. Цикл управління ризиками



Проте, діяльність та відповідальність на кожному етапі циклу буде змінюватися залежно від того, хто є зацікавленою стороною: заявник/власник реєстраційного посвідчення, уповноважений орган, спеціаліст з медичною чи фармацевтичною освітою чи пацієнт. До управління ризиком та корекції співвідношення користь/ризик можуть залучатися й інші зацікавлені сторони, такі як державні органи у сфері охорони здоров'я, безпеки, гігієни та екології, наукові установи/організації, фармацевтичні дистриб'ютори, об'єднання пацієнтів тощо, однак їх роль у цьому процесі, як правило, значно менша і лише доповнює роль основних зацікавлених сторін.

Заявники/власники реєстраційних посвідчень та уповноважений орган у своїй діяльності з управління ризиками керуються законодавством та нормативно-правовими актами України. Процес управління ризиками в Україні відповідає принципам Настанови E2E з планування фармаконагляду Міжнародної конференції з гармонізації (ICH). Спеціалісти з медичною або фармацевтичною освітою у своїй діяльності щодо призначення, видачі, лікування та управління користю й ризиками лікарських засобів керуються інструкцією для медичного застосування, протоколами лікування та іншими матеріалами, підготовленими власниками реєстраційних посвідчень, уповноваженим органом або органами системи охорони здоров'я. Що стосується управління користю та ризиками лікарських засобів з боку пацієнтів, то, в першу чергу, – це дотримання схеми лікування й рекомендацій, усвідомлення важливих ризиків та обізнаність щодо необхідних заходів, а також повідомлення лікаря, фармацевта та уповноваженого органу про будь-які побічні реакції. Оскільки пацієнти можуть приймати ліки без призначення лікаря, то вони повинні розуміти потенційну користь і ризики, пов'язані з лікарськими засобами, і яких умов вони повинні дотримуватись, щоб застосовувати лікарський засіб безпечно і ефективно. Пацієнти, які розуміють потенційну користь і ризики лікарського засобу, краще підготовлені до того, щоб вирішити, чи варто застосовувати лікарський засіб, і до того, щоб дотримуватися пропонованих заходів з мінімізації ризиків.

V.B.3. Відповідальність за управління ризиками в рамках організації

Заявники/власники реєстраційних посвідчень та регуляторний/уповноважений органи – основні зацікавлені сторони, що безпосередньо беруть участь у плануванні управління ризиками лікарських засобів.

V.B.3.1. Власники реєстраційних посвідчень та заявники

Заявник/власник реєстраційного посвідчення у частині управління ризиками своїми лікарськими засобами несе відповідальність за:

- забезпечення постійного моніторингу ризиків своїх лікарських засобів, відповідно до законодавства, та повідомлення про його результати до уповноваженого органу, відповідно до нормативно-правових вимог;
- вжиття всіх необхідних заходів для мінімізації ризиків лікарських засобів і максимізації користі, включаючи забезпечення точності всієї інформації, що створюється суб'єктом системи фармаконагляду стосовно його лікарських засобів, а також активне оновлення та оперативне повідомлення нової інформації до уповноваженого органу у разі її появи.

Даний модуль присвячений ПУР та його змісту, а всі інші аспекти зазначених вище вимог будуть розглянуті у відповідних модулях настанови.

Настанова ICH E2E визначає дві основні частини ПУР: специфікація з безпеки та план з фармаконагляду. Настанова ICH E2E не містить рекомендацій стосовно мінімізації ризиків. Однак, ще під час створення ICH-E2E було визнано, що мінімізація ризиків є невід'ємною частиною ПУР. Детальна інформація про те, як специфікація з безпеки та план з фармаконагляду інтегровані в ПУР, а також їх структура і формати представлені у розділах V.B.5 - V.B.7.

Розробка ПУР вимагає залучення до цього процесу спеціалістів різних структурних підрозділів суб'єкту системи фармаконагляду та/або залучення зовнішніх фахівців. Створення специфікації з безпеки може вимагати участі токсикологів, клінічних фармакологів, спеціалістів з клінічних досліджень, фармакоепідеміологів та експертів з фармаконагляду. А робота над планом з фармаконагляду може вимагати участі будь-кого з перелічених вище спеціалістів залежно від проблем безпеки, ідентифікованих в специфікації з безпеки, та видів запланованої діяльності для їх вирішення. У розробці заходів з мінімізації ризиків повинні брати участь спеціалісти, які мають досвід у сфері комунікацій та, якщо доцільно, пацієнти і/або спеціалісти з медичною або фармацевтичною освітою. Оскільки ПУР це насамперед документ з фармаконагляду, то доцільно, щоб його підготовкою займалися фахівці, які пройшли відповідне навчання з фармаконагляду у відділі фармаконагляду або в іншому регуляторному підрозділі, залежно від структури суб'єкта системи фармаконагляду. Незалежно від того, хто розробляє ПУР, відповідальність за його зміст і достовірність інформації несе заявник/власник реєстраційного посвідчення.

Детальніша інформація щодо заходів з мінімізації ризиків представлена в модулі XVI.

V.B.3.2. Уповноважений орган

Загальні обов'язки уповноваженого органу описані в модулі I. Основними обов'язками уповноваженого органу щодо управління ризиками є:

- постійний моніторинг користі та ризиків лікарських засобів, включаючи оцінку повідомлень, отриманих від фармацевтичних компаній, спеціалістів з медичною та

фармацевтичною освітою, пацієнтів та, якщо доцільно, з інших джерел інформації;

- вжиття належних регуляторних заходів з метою мінімізації ризиків лікарського засобу і максимізації користі/переваг, включаючи забезпечення достовірності та повноти всієї інформації щодо лікарських засобів, що надається заявником/власником реєстраційного посвідчення;
- забезпечення впровадження заходів з мінімізації ризиків на національному рівні;
- ефективна комунікація із зацікавленими сторонами у разі появи нової інформації. Це включає надання інформації у відповідному форматі пацієнтам, спеціалістам з медичною та фармацевтичною освітою, об'єднанням пацієнтів, науковим організаціям і т.д.;
- гарантування того, що заявники/власники реєстраційних посвідчень генеричних та/або біоподібних лікарських засобів вносять відповідні зміни до своїх заходів з мінімізації ризиків при внесенні змін до заходів з мінімізації ризиків заявниками/власниками реєстраційних посвідчень референтних/оригінальних лікарських засобів;
- надання інформації іншим регуляторним/уповноваженим органам, включно з повідомленнями про будь-які заходи з безпеки лікарського засобу, в тому числі зміни до інформації про оригінальний та/або референтний лікарський засіб.

Одним з основних завдань уповноваженого органу щодо управління ризиками є оцінка ПУР. Оскільки різні частини ПУР вимагають знань у різних галузях, тому доцільно, щоб оцінка ПУР проводилася багатопрофільною командою.

V.B.4. Цілі плану управління ризиками

ПУР повинен містити елементи, що:

- визначають чи характеризують профіль безпеки лікарського засобу;
- вказують як в подальшому аналізувати профіль безпеки лікарського засобу;
- документують заходи для запобігання чи мінімізації ризиків, пов'язаних з лікарським засобом, включаючи оцінку ефективності цих заходів;
- документують післяреєстраційні зобов'язання, що були умовою видачі реєстраційного посвідчення.

ПУР також повинен:

- описувати, що відомо і що невідомо про профіль безпеки лікарського засобу;
- відображати ступінь впевненості в тому, що ефективність, продемонстрована при проведенні клінічних випробувань, буде такою ж при широкому медичному застосуванні лікарського засобу в повсякденній медичній практиці у цільових популяціях, а також документувати необхідність проведення досліджень з ефективності у післяреєстраційному періоді;
- містити опис того, як саме буде оцінюватися ефективність заходів з мінімізації ризиків.

ПУР – це окремий документ, який повинен оновлюватись протягом усього життєвого циклу лікарського засобу. Для препаратів, що вимагають подання РОЗБ, деякі модулі або їх частини можуть використовуватися в обох випадках (див. V.B.14.).

V.B.5. Структура плану управління ризиками

ПУР складається з семи частин. Окремі частини ПУР, зокрема, специфікація з безпеки, діляться на модулі з тим, щоб зміст можна було адаптувати до специфіки лікарського засобу, а модулі можна було додавати/видаляти чи використовувати в інших документах (наприклад, РОЗБ). Модулі частини II ПУР в цілому відповідають назвам розділів специфікації з безпеки ICH-E2E, а частина III відповідає плану з фармаконагляду. У випадках, коли декілька лікарських засобів містять однакову діючу речовину, відмінності між їх показаннями, формами випуску і цільовими популяціями, необхідно зазначати у відповідних частинах ПУР, розділивши їх на модулі і/або розділи. Модульна структура ПУР також полегшує його оновлення. Деякі модулі та розділи ПУР з якогось моменту життєвого циклу лікарського засобу можуть не змінюватись, наприклад, можуть більше не проводитись доклінічні дослідження чи клінічні випробування. Крім того, деякі модулі ПУР можуть бути відсутні за ряду обставин (див. V.C.3.1.).

ПУР, що надається до уповноваженого органу, повинен бути складений відповідно до формату (див. додаток II). Об'єм інформації, викладеної, зокрема, в частині II ПУР, буде залежати від виду лікарського засобу та етапу його життєвого циклу, однак у цій настанові надається огляд необхідної інформації та її формат.

Система управління ризиками повинна бути пропорційною виявленим і потенційним ризикам лікарського засобу, а також післяреєстраційним даним з безпеки. Цього можна досягнути трьома способами:

шляхом зменшення кількості модулів, що повинні надаватися, для лікарських засобів, які відповідають певним умовам (наприклад, лікарські засоби, які мають добре вивчене медичне застосування/генеричні лікарські засоби, див. рис. V.3),

шляхом забезпечення того, що вимоги до післяреєстраційних досліджень відображають важливі відомі та потенційні ризики,

шляхом забезпечення того, що вимоги до заходів з мінімізації ризиків відображають важливі відомі та потенційні ризики.

Зміст частин та модулів ПУР наведено нижче:

Рис. V.2. Зміст частин та модулів ПУР

Частина I	Загальна інформація
Частина II	Специфікація з безпеки
Модуль SI	Епідеміологія захворювань, показань та цільова популяція
Модуль SII	Доклінічна частина специфікації з безпеки
Модуль SIII	Експозиція пацієнтів, які включені у клінічні випробування
Модуль SIV	Популяції, що не вивчались у клінічних випробуваннях
Модуль SV	Післяреєстраційний досвід
Модуль SVI	Додаткові вимоги
Модуль SVII	Виявлені та потенційні ризики
Модуль SVIII	Резюме проблем безпеки
Частина III	План з фармаконагляду
Частина IV	Післяреєстраційні дослідження ефективності

Частина V	Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою результативності заходів з мінімізації ризиків)
Частина VI	Резюме плану управління ризиками
Частина VII	Додатки

Якщо ПУР стосується більше ніж одного лікарського засобу, то для кожного лікарського засобу створюється окрема частина VI ПУР.

Інформація повинна викладатися достатньо детально для того, щоб експерт, який оцінюватиме її, міг зрозуміти представлені проблемні моменти. Слід уникати перехресних посилань на частини реєстраційного дос'є, крім випадків, спеціально зазначених у даній настанові, оскільки ПУР повинен бути переважно самостійним документом, та представляти собою науковий огляд відповідних розділів реєстраційного дос'є, підкреслюючи важливі клінічно пов'язані факти. Для сприяння узгодженості інформації, представленої у реєстраційному дос'є та ПУР, нижче наведена таблиця представлення інформації у дос'є та узагальнена у ПУР:

Таблиця V.1 Відповідність між модулями ПУР та реєстраційного дос'є

ПУР	Реєстраційне дос'є у форматі ЗТД
Частина I Інформація про діючу речовину	Модуль 2.3 Загальне резюме з якості Модуль 3 Якість
Модуль SI Епідеміологія цільової папуляції	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних
Модуль SII Доклінічна частина специфікації з безпеки	Модуль 2.4 Огляд доклінічних даних Модуль 2.6 Доклінічні письмові і табличні зведені дані Модуль 4 Звіти про доклінічні дослідження
Модуль SIII Експозиція пацієнтів, які включені у клінічні випробування	Модуль 2.7 Резюме клінічних даних – коротко Модуль 5 Звіти про клінічні випробування
Модуль SIV Популяції, що не вивчалися у клінічних випробуваннях	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних
Модуль SV Післяреєстраційний досвід	Модуль 2.5 Резюме клінічних даних – коротко
Модуль SVII Виявлені та потенційні ризики	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок "користь-ризик") Модуль 2.7 Огляд клінічних даних (SPC)
Модуль SVIII Резюме проблем безпеки	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок "користь-ризик")
Частина III Заходи з фармаконагляду	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок "користь-ризик")
Частина IV Плани післяреєстраційних досліджень ефективності (включно з представленням даних про ефективність)	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок "користь-ризик")
Частина V Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою результативності)	Модуль 2.5 Огляд клінічних даних (включаючи висновок "користь-ризик")

Копії літературних джерел в ПУР повинні бути включені до додатку 12 ПУР.

І.В.6. Детальний опис кожної частини плану управління ризиками

Опис частин і модулів ПУР містить вказівки щодо основних тем, що повинні бути в них висвітлені. Проте, деякі розділи ПУР можуть бути актуальними не для всіх лікарських засобів та можуть існувати додаткові розділи, що повинні бути включені до ПУР. ПУР є частиною наукового досьє лікарського засобу і як такий повинен бути науково обґрунтованим, а не рекламним.

Деякі препарати класифікуються як **лікарські засоби прогресивної терапії (високотехнологічні препарати)** (далі – ВТП). Зазвичай до таких лікарських засобів відносяться:

- лікарські засоби для генної терапії;
- лікарські засоби для терапії соматичними клітинами;
- препарати тканинної інженерії.

Таким препаратам, через їх походження, можуть бути притаманні ризики, які не завжди розглядаються у зв'язку з іншими лікарськими засобами, наприклад, ризики для живих донорів, ризики трансформації зародкової лінії та зміни векторів. Тому, для ВТП модуль VII ПУР «Виявлені та потенційні ризики» повинен бути замінений на «Виявлені та потенційні ризики ВТП», оскільки це забезпечує більшу гнучкість в урахуванні додаткових ризиків.

І.В.7. Частина I плану управління ризику «Загальна інформація»

У цій частині повинна надаватися загальна інформація про ПУР та загальні відомості про препарат(и), якого стосується даний ПУР.

Дана частина повинна включати наступну інформацію:

Інформація про діючу речовину:

- діюча речовина(и);
- фармакотерапевтична група(и) (код АТХ);
- назва власника реєстраційного посвідчення або заявника;
- дата і країна першої реєстрації у світі (якщо є);
- дата і країна першого надходження на фармацевтичний ринок у світі (якщо є);
- кількість лікарських засобів, яких стосується даний ПУР.

Загальна інформація про ПУР:

- дата завершення збору даних для ПУР;
- дата подання до уповноваженого органу та номер версії;
- список всіх частин та модулів ПУР з датою і версією ПУР, коли частину/модуль було востаннє (оновлено та) надано.

та

для кожного лікарського засобу, включеного до ПУР:

- процедура, за якою отримано реєстраційне посвідчення;
- торгова назва(и);
- короткий опис лікарського засобу, включаючи:
 - клас хімічних речовин;
 - короткий опис механізму дії;
 - важлива інформація про склад (наприклад, походження активної речовини біологічних препаратів, відповідні ад'юванти або залишкові речовини для вакцин);
- показання до застосування:
 - поточні (якщо є);
 - пропоновані (якщо є);
- дозування:
 - поточні (якщо є);
 - пропоновані (якщо є);
- лікарські форми і сила дії:
 - поточні (якщо є);
 - пропоновані (якщо є);
- чи є лікарський засіб об'єктом додаткового моніторингу в інших країнах.

V. В. 8. Частина II плану управління ризиками «Специфікація з безпеки»

Мета специфікації з безпеки полягає у наданні стислого опису профілю безпеки лікарського засобу(ів), із викладенням того, що відомо і що не відомо про лікарський засіб. Це має бути резюме важливих виявлених ризиків лікарського засобу, важливих потенційних ризиків і відсутньої інформації. Слід також враховувати групи населення, які є групою з потенційними ризиками (у яких лікарський засіб з великою вірогідністю буде застосовуватися як за показаннями, так і за межами показань до застосування), а також невирішені питання безпеки, що є підґрунтям для подальшого вивчення та оцінки профілю користь-ризик у післяреєстраційний період. У ПУР специфікація з безпеки формує основу плану з фармаконагляду та плану з мінімізації ризику.

Специфікація з безпеки складається з восьми модулів, з яких модулі SI-SV, SVII та SVIII відповідають назвам специфікації з безпеки ICH-E2E. Модуль SVI ПУР включає додаткові елементи.

Модуль SI	Епідеміологія показань до застосування і цільова популяція
Модуль SII	Доклінічна частина специфікації з безпеки
Модуль SIII	Експозиція пацієнтів, які включені у клінічні випробування
Модуль SIV	Популяції, що не вивчались в клінічних випробуваннях
Модуль SV	Післяреєстраційний досвід
Модуль SVI	Додаткові вимоги щодо умов безпеки

Модуль SVII Виявлені та потенційні ризики

Модуль SVIII Резюме проблем безпеки

Модулі SIII-SV ПУР є складовими частини «Обмеження бази даних з безпеки» специфікації з безпеки ICH-E2E і разом з модулями SI та SVII ПУР утворюють клінічну частину специфікації з безпеки. Модулі SVI та ВТЛЗ-версія SVII специфічні для ЄС, хоча можуть застосовуватися на будь-якій території.

Рекомендується, щоб заявники/власники реєстраційних посвідчень при створенні специфікації з безпеки дотримувались структури елементів, наведених нижче. Специфікація з безпеки, залежно від походження лікарського засобу та програми його розвитку, може містити й додаткові елементи. Елементами, що можуть вимагати включення у специфікацію з безпеки, є:

- аспекти якості, якщо пов'язані з безпекою та ефективністю лікарського засобу,
- утилізація лікарського засобу, якщо вона може становити небезпеку через залишки діючої речовини (наприклад, пластирі),
- інноваційні лікарські форми чи
- застосування лікарського засобу з медичним приладом.

V.B.8.1. Модуль SI плану управління ризиками «Епідеміологія показань до застосування і цільова популяція»

У цьому модулі необхідно розглянути епідеміологію показань до застосування. Слід представити аналіз даних про захворюваність, поширеність, смертність та відповідні можливі супутні захворювання, які, за можливості, повинні бути розподілені за віком, статтю, расовою та/або етнічною належністю. Якщо доцільно, слід також представити відмінності в епідеміології в різних регіонах (оскільки епідеміологія показань може відрізнятися, залежно від регіону), однак акцент слід робити на епідеміології показань для застосування в Україні.

Слід надати інформацію про важливі супутні захворювання у цільовій популяції. Наприклад, якщо лікарський засіб призначений для лікування раку передміхурової залози, ймовірно, що цільову популяцію становитимуть чоловіки віком старші ніж 50 років. Чоловіки старші ніж 50 років також мають підвищений ризик інфаркту міокарда. Щоб визначити, чи може лікарський засіб бути причиною підвищення ризику інфаркту міокарда, важливо знати, скільки випадків його розвитку можна було б очікувати у пацієнтів з раком простати (в ідеалі) або у чоловіків тієї ж вікової групи, які не застосовують даний лікарський засіб. Оцінка ризику в цільовій популяції, порівняно з аналогічною за віком/статтю групою в загальній популяції, може бути особливо важливою, якщо саме захворювання підвищує ризик якихось небажаних явищ.

ПУР повинен містити відомості про призначення та вплив лікарського засобу, наприклад, лікарський засіб призначений для профілактики захворювання, для запобігання деяким серйозним наслідкам, пов'язаним зі станом хворого, або для сповільнення прогресування хронічного захворювання.

V.B.8.2. Модуль SII плану управління ризиками «Доклінічна частина специфікації з безпеки»

Цей модуль ПУР повинен містити стислу інформацію про важливі доклінічні дані з

безпеки, наприклад:

- токсичність (ключові дані, виявлені, наприклад, з токсичності повторних доз, репродуктивної токсичності/токсичної дії на внутрішньоутробний розвиток, нефротоксичності, гепатотоксичності, генотоксичності, канцерогенності);
- фармакологічні дані (наприклад, вплив на серцево-судинну систему, у тому числі подовження інтервалу QT, чи вплив на центральну нервову систему, включаючи появу психічних розладів (марення, галюцинації));
- взаємодія лікарських засобів;
- інша інформація або дані, пов'язані з токсичністю.

Що саме складатиме важливі дані з безпеки, залежатиме від лікарського засобу цільової популяції та досвіду застосування інших аналогічних сполук чи лікарських засобів того ж класу. Зазвичай, предметом розгляду повинні бути значні зони токсичності (за системою органу-мішені) і актуальність отриманих результатів для застосування у людини. Крім того, слід розглянути аспекти якості, що мають відношення до безпеки (наприклад, важлива інформація про діючу речовину або її домішки, наприклад, генотоксичні домішки). У випадку, якщо лікарський засіб призначений для застосування у жінок дітородного віку, необхідно вказати дані про репродуктивну токсичність/токсичну дію на внутрішньоутробний розвиток, і розглянути наслідки застосування в цій групі населення. Якщо виявлені доклінічні дані з безпеки можуть становити важливий ризик для цільової популяції, їх необхідно зазначити в якості проблем з безпеки у модулі SVIII ПУР.

Слід також визначити, чи існує потреба у специфічних доклінічних даних для інших спеціальних популяцій, залежно від показань для застосування і цільової популяції.

V.B.8.3. Модуль SIII плану управління ризиками «Експозиція пацієнтів, які включені у клінічні випробування»

Для оцінки обмежень бази даних з безпеки необхідно надати дані про пацієнтів, одержані в ході в клінічних випробувань. Ці дані повинні бути представлені в найбільш наглядному форматі, наприклад, у таблицях/графіках. Досліджувана популяція повинна вказуватися як у кількості пацієнтів, так і, за необхідності, у пацієнто-часі (пацієнто-років, пацієнто-місяців), протягом якого пацієнти піддавалися впливу лікарського засобу. Ці дані слід розподілити по відповідних категоріях та за видами випробувань (тільки популяція рандомізованого сліпого дослідження і всі популяції клінічного випробування). Розподіл, як правило, відбувається за наступними критеріями:

- вік і стать;
- показання;
- доза;
- расова приналежність (див. також V.B.8.4).

Тривалість експозиції повинна бути представлена у вигляді графіка, або таблиці.

За необхідності слід представити інформацію про застосування лікарського засобу у спеціальних популяціях (вагітні, жінки, які годують груддю, пацієнти з нирковою недостатністю, печінковою недостатністю, серцевою недостатністю, субпопуляції з відповідними генетичними поліморфізмами, з ослабленим імунітетом). При цьому необхідно зазначити ступінь ниркової, печінкової або серцевої недостатності та

генетичний поліморфізм.

Розподіл даних повинен здійснюватись, залежно від лікарського засобу, тому запропонований вище розподіл з урахуванням критеріїв є лише прикладом. Наприклад, показання для застосування не може бути критерієм стратифікації для лікарського засобу, у якого досліджувалося лише одне показання до застосування, однак важливими критеріями можуть бути спосіб введення, кількість курсів/щеплень чи повторних введень.

При розподілі даних за віком слід обирати категорії, що відповідають цільовій популяції. Слід уникати розподілу на великі штучні клінічно не значущі групи, наприклад, <65 і >65 років. Дані, отримані у педіатричній популяції, також слід розділяти на категорії (наприклад, ICH-E11). Дані про літніх пацієнтів можна розподілити на такі категорії як 65-74, 75-84 і 85+, проте вікові групи повинні відповідати віку цільової популяції. Для препаратів, що мають тератогенні ефекти, розподіл з урахуванням вікових категорій, може бути доцільний для жінок дітородного віку.

Окрім випадків коли це дійсно необхідно, дані не слід представляти за окремими випробуваннями, а потрібно об'єднати. Де доцільно, у кожній таблиці/графіку слід надавати підсумкові дані. У випадках, коли пацієнти брали участь в більше ніж одному дослідженні (наприклад, дослідження нового показання з відкритим дизайном після проведення клінічного випробування), їх слід включати в таблиці за віком/статтю/етнічним походженням тільки один раз. Якщо дані у таблицях відрізняються за загальною кількістю пацієнтів, такі таблиці повинні супроводжуватись поясненнями причин розбіжностей.

Коли ПУР подається разом із заявою на нове показання для застосування, нову лікарську форму або спосіб введення, дані клінічних випробувань, специфічні для заяви, повинні бути представлені окремо на початку даного модуля, а також включені у зведені таблиці (як описано вище), що представляють дані, об'єднані по всіх показаннях.

V.B.8.4. Модуль SIV плану управління ризиками «Популяції, які не вивчалися в клінічних випробуваннях»

У модулі SIV ПУР необхідно представити дані про те, які групи пацієнтів в межах цільової популяції не вивчалися у клінічних випробуваннях або про які наявні лише обмежені дані. Обмеження клінічних випробувань повинні бути представлені, відповідно до критеріїв включення і виключення пацієнтів у випробування. Це особливо важливо, коли критерії виключення не пропонуються в якості протипоказань до застосування препарату. Потрібно представити переліки критеріїв включення/виключення не по кожному випробуванню, а у вигляді резюме їх впливу на загальну програму розробки по відношенню до цільової популяції. При аналізі відмінностей між цільовою та досліджуваною популяціями в ході клінічних випробувань, слід зазначити, що деякі відмінності можуть бути обумовлені місцем проведення випробування (наприклад, в умовах стаціонару чи в амбулаторних умовах), а не критеріями включення/виключення.

Необхідно детально обговорити наслідки застосування лікарського засобу у будь-якій з цих популяцій з обмеженими даними чи які не вивчалися у клінічних випробуваннях у зв'язку з прогнозуванням безпеки лікарського засобу. Крім того, потрібно розглянути обмеженості бази даних щодо виявлення побічних реакцій через:

- кількість пацієнтів, які були включені у дослідження;
- кумулятивний вплив (наприклад, токсичність для окремого органу);
- тривале застосування (наприклад, виникнення злоякісного новоутворення).

Якщо відсутня інформація може становити важливий ризик для цільової популяції, її необхідно включити в якості проблеми безпеки у модуль SVIII ПУР.

Популяції, які слід розглянути в даному модулі ПУР, включають, однак не обмежуються наступними:

- Діти

Діти (від народження до 18 років з урахуванням різних вікових категорій згідно з ICH-E11 або, якщо виправдано, іншого розподілу по групах за розвитком, тобто з урахуванням зрілості окремих органів). Якщо досвід застосування лікарського засобу обмежено певними віковими категоріями, то потрібно розглянути наслідки його застосування у інших дитячих вікових групах.

- Особи літнього віку

Слід зазначити наслідки застосування у пацієнтів віком старше 65 років. Наслідки окремих порушень, наприклад, хвороб нирок, печінки або супутніх захворювань чи одночасного застосування лікарських засобів розглядаються у відповідних розділах нижче, проте у цьому розділі слід відобразити той факт, що у літніх людей багато з цих факторів можуть комбінуватись. Потрібно розглянути кумулятивний ефект різних порушень і застосування багатьох препаратів. Слід порушити питання про доцільність регулярного лабораторного скринінгу перед застосуванням лікарського засобу(ів) у літніх пацієнтів. Необхідно також вивчити будь-яку побічну реакцію, яка може становити особливу проблему у літніх людей, наприклад, запаморочення або вплив на центральну нервову систему.

- Вагітні та жінки, які годують груддю

Якщо цільова популяція включає жінок дітородного віку, необхідно розглянути наслідки застосування лікарського засобу у вагітних та/або жінок, які годують груддю. Якщо лікарський засіб не призначений спеціально для застосування під час вагітності, слід описати усі випадки вагітності та її наслідків, що мали місце під час програми розробки лікарського засобу. Для препаратів, при застосуванні яких слід уникати вагітності з міркувань безпеки, аналіз випадків вагітності повинен також включати аналіз причин, з яких засоби контрацепції, що використовувались під час клінічних випробувань, виявились неефективними, а також наслідки застосування таких лікарських засобів у менш контрольованих умовах в повсякденній медичній практиці.

- Пацієнти з порушенням функції печінки

- Пацієнти з порушенням функції нирок

- Пацієнти з іншими значимими супутніми захворюваннями (наприклад, серцево-судинні захворювання або ослаблений імунітет, включаючи трансплантацію органів)

- Пацієнти з тяжкістю захворювання, що відрізняється від досліджуваної при проведенні клінічних випробувань

Слід представити будь-який досвід застосування лікарського засобу у пацієнтів з різними ступенями тяжкості хвороби, зокрема, якщо пропоновані показання обмежуються певним ступенем тяжкості захворювання.

- Субпопуляції з відомим і значимим генетичним поліморфізмом

Слід розглянути ступінь фармакогенетичного впливу і наслідки застосування для генетичних біомаркерів у цільовій популяції. Якщо рекомендоване показання до застосування лікарського засобу стосується як пацієнтів з-, так і без специфічних генетичних маркерів, або клінічне випробування проводилося у пацієнтів із специфічною мутацією, власник реєстраційного посвідчення повинен розглянути наслідки застосування такого лікарського засобу для цільової популяції та з'ясувати, чи може застосування цього препарату у пацієнтів з невідомим або іншим генотипом становити проблему безпеки.

Якщо було виявлено потенційно клінічно значущий генетичний поліморфізм, що не був повною мірою вивчений в програмі клінічних випробувань, його слід розглядати як відсутню інформацію та/або потенційний ризик. Це потрібно відобразити у специфікації з безпеки та плані з фармаконагляду. Чи буде він входити до проблем безпеки, які вимагають мінімізації ризиків, залежатиме від важливості можливих клінічних наслідків.

- Пацієнти різної расової приналежності та/або етнічного походження

Різні варіанти генів можуть впливати на фармакодинаміку і фармакокінетику, і в результаті цього на ефективність та/або безпеку лікарського засобу. Міжетнічні відмінності в ефективності та безпеці лікарських засобів були відзначені у різних етнічних групах, наприклад, внаслідок генетичного поліморфізму.

Одним із прикладів таких міжетнічних відмінностей може бути різниця у частоті алелю HLA-B*1502. Цей алель, що пов'язується з розвитком тяжких побічних реакцій з боку шкіри при застосуванні карбамазепіну, зустрічається у близько 10% деяких азіатських популяцій, проте майже не зустрічається у осіб європейського походження. Саме тому перед призначенням карбамазепіну пацієнтам азіатського походження рекомендується проводити генетичний аналіз.

Основні міжетнічні відмінності у фармакокінетиці препаратів можуть бути пов'язані із типами і/або частотою варіантів гена, що кодує ферменти метаболізму препарату. Наслідком таких міжетнічних відмінностей може бути коливання частки суб'єктів з корисною дією або побічними реакціями, що призведе до зміни профілю користь-ризик і розробки спеціальних рекомендацій для цих етнічних популяцій.

Крім того, залежно від расового походження може відрізнятися ефективність лікарського засобу. Наприклад, інгібітори АПФ менш ефективні у темношкірих пацієнтів африканського та карибського походження, ніж у білих.

Тому інформація про расове походження може бути актуальною і корисною для оцінки ефективності й безпеки та для запобігання розвитку побічних реакцій у цільовій популяції.

Досвід застосування лікарських засобів у хворих з різною расовою та/або етнічною приналежністю повинен розглядатися з урахуванням наслідків для ефективності та безпеки на основі фармакокінетики та фармакодинаміки в цільовій популяції. Якщо існує ймовірність того, що ефективність або безпека може залежати від расової приналежності чи етнічного походження, слід

розглянути необхідність віднесення цього питання до проблем безпеки або включення у частину IV ПУР. Слід також розглянути необхідність проведення післяреєстраційних досліджень ефективності та/або безпеки.

V.B.8.5. Модуль SV плану управління ризиками «Післяреєстраційний досвід»

Мета даного модуля ПУР – надання інформації про експозицію пацієнтів, які застосовували лікарський засіб у післяреєстраційному періоді; про те, як лікарський засіб застосовувався у медичній практиці, його використання за показаннями та за межами показань для застосування, а також застосування у спеціальних популяціях, зазначених у модулі SIV ПУР. Цей розділ також повинен містити коротку інформацію про кількість пацієнтів, включених до завершених обсерваційних (наглядових) досліджень, що проводилися як з метою з'ясування будь-якого питання безпеки, так і з метою вивчення застосування препарату. У цьому модулі також потрібно надати детальну інформацію про вжиті значні заходи для оновлення інформації про безпеку лікарського засобу.

V.B.8.5.1. Модуль SV плану управління ризиками, розділ «Заходи з безпеки, вжиті регуляторними органами та/або власниками реєстраційних посвідчень»

Перелік усіх значущих регуляторних заходів (у тому числі з ініціативи власника реєстраційного посвідчення) у будь-якій країні, вжитих у зв'язку з будь-якою проблемою безпеки. Значущий регуляторний захід включає: обмеження затверджених показань для застосування, нові протипоказання, нове або посилене застереження в інструкції для медичного застосування або будь-які дії з призупинення або відкликання реєстраційного посвідчення. Цей перелік повинен бути кумулятивним із зазначенням країн, вжитих заходів та дат. Впровадження в декількох країнах нового заходу з безпеки з ініціативи власника реєстраційного посвідчення може бути представлене як один захід.

При оновленні ПУР необхідно надати короткий опис причин, що призводять до будь-яких значущих заходів з моменту останнього подання ПУР. У випадку якщо вжиті регуляторні заходи не застосовуються до певних лікарських засобів/форм випуску, дозволених до медичного застосування в Україні, доцільно додати відповідні коментарі.

V.B.8.5.2. Модуль SV плану управління ризиками, розділ «Експозиція у післяреєстраційному періоді за виключенням досліджень»

Після розміщення лікарського засобу на фармацевтичному ринку заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен надавати узагальнені дані про пацієнтів, які застосовували даний лікарський засіб у післяреєстраційному періоді. Де можливо, інформація повинна бути розподілена по відповідних змінних. Такі зміни можуть включати вік, стать, показання, дози та регіон (ЄС в порівнянні з не ЄС). Залежно від лікарського засобу можуть бути доречними інші змінні, такі як, наприклад, кількість курсів вакцинації, шлях введення або тривалість лікування.

Вирішуючи у яких одиницях вимірювання надавати дані про експозицію, важливо враховувати шлях як застосовується лікарський засіб. Дані про експозицію у кілограмах реалізованого лікарського засобу, розподілені на середню дозу, можна використовувати тільки якщо лікарський засіб застосовується в однаковій дозі протягом однакового періоду часу, що не прийнятно для більшості лікарських засобів. У педіатричній популяції або змішаній популяції з різними показаннями або віковими

групами використання тільки цього способу вимірювання буде недоречним, тому повинні використовуватися інші способи. Наприклад, для лікарських засобів, які застосовуються для лікування хронічних захворювань, належною одиницею вимірювання експозиції будуть пацієнто-роки. Однак, у випадках застосування лікарського засобу протягом обмеженого часу, і коли застосування визначається кількістю доз лікарського засобу в упаковці (наприклад, курс антибіотиків), більш доречним буде простий підрахунок реалізованих упаковок.

Дані про експозицію лікарського засобу з різними шляхами введення, наприклад, підшкірно чи перорально, по можливості слід представляти окремо. Уповноважений орган може вимагати додаткового розподілу даних про експозицію, наприклад, дані про експозицію у вікових групах або для різних затверджених показань. Однак, якщо препарат застосовується для різних показань з різними схемами дозування чи іншими факторами, що підходять для розмежування, власники реєстраційних посвідчень повинні розглянути можливість розподілу даних про експозицію за цими факторами, якщо це можливо.

По можливості, слід робити точніший розподіл експозиції лікарського засобу на основі аналізу ринку.

Якщо було проведено дослідження споживання лікарських засобів, наприклад для реімбурсації чи з інших причин, слід надати його результати, оскільки вони відображають застосування лікарського засобу в реальних умовах.

V.B.8.5.3. Модуль SV плану управління ризиками, розділ «Післяреєстраційний досвід застосування в популяціях, що не вивчалися у клінічних випробуваннях»

За наявності даних про післяреєстраційний досвід застосування лікарського засобу у спеціальних популяціях, визначених у модулі SIV ПУР, потрібно підрахувати кількість таких пацієнтів та надати інформацію про метод підрахунку незалежно від того, чи здійснювалося застосування за затвердженими показаннями чи ні. При застосуванні в педіатричній популяції слід зробити перехресні посилання на розділ «Специфічні питання педіатрії» модуля SVI ПУР (див V.B.8.6.6.). Потрібно також надати інформацію про профіль безпеки лікарського засобу у специфічних популяціях, порівняно з рештою цільової популяції. Зокрема, повинна бути представлена будь-яка інформація, що стосується збільшення або зменшення переваг від застосування лікарського засобу у специфічних популяціях. Якщо виявлено, що будь-які специфічні популяції, перебувають під вищим чи меншим ризиком у зв'язку з якоюсь проблемою безпеки, її потрібно розглянути як специфічний ризик в модулі SVII ПУР, однак у цьому розділі повинно бути зроблене посилання на те, які ризики і які популяції зазнають впливу.

V.B.8.5.4. Модуль SV плану управління ризиками, розділ «Застосування не за показаннями у післяреєстраційному періоді»

У післяреєстраційному періоді оновлені версії специфікації з безпеки повинні містити інформацію про застосування лікарського засобу, у тому числі в Україні не за показаннями, тобто навмисне застосування лікарського засобу з лікувальною метою за незазначеними в інструкції для медичного застосування показаннями (Ситуації, коли лікарський засіб навмисно застосовується в медичній практиці не відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування). Застосування не за показаннями включає і застосування у педіатричній популяції, для якої даний лікарський засіб не показаний. Якщо спеціально не вимагається, у цей розділ не слід включати

застосування за показаннями, затвердженими в інших країнах, які не затверджені в Україні. Застосування в клінічних випробуваннях, що проводяться в рамках програми досліджень власника реєстраційного посвідчення, повинні бути включені тільки в модуль SIII ПУР, а не в цей розділ.

У разі наявності інформації про застосування не за показаннями, її слід надати у цьому розділі. У випадках, коли застосування не за показаннями є проблемою безпеки, або коли уповноважений орган підняв питання застосування не за показаннями, власники реєстраційних посвідчень повинні спробувати кількісно оцінити таке застосування та описати методи, що використовувались для отримання цих даних.

V.B.8.5.5. Модуль SV плану управління ризиками, розділ «Експозиція у епідеміологічних дослідженнях»

У цьому розділі власники реєстраційних посвідчень повинні надати переліки епідеміологічних досліджень, що проводяться або проводились з метою вивчення питань безпеки, ефективності, споживання лікарських засобів чи ефективності заходів з мінімізації ризиків. Цей список повинен включати дослідження як ті, що проводилися власником реєстраційного посвідчення самостійно, так фінансовані ним через грант. У перелік також потрібно включити дослідження, що проводяться комерційним партнером, або якщо власник реєстраційного посвідчення одержав дані про результати таких досліджень від третьої сторони. У переліку повинна міститися інформація про назву дослідження, вид дослідження (наприклад, когортне, випадок-контроль), досліджувану популяцію (включно з країною та іншими відповідними критеріями популяції), тривалість дослідження, кількість осіб у кожній категорії (наприклад, випадки, контроль, експозиція), захворювання, пацієнто-років (якщо доцільно) і статус дослідження (завершене або поточне). Якщо дані дослідження були опубліковані, у цьому розділі потрібно надати посилання на публікації, короткий опис дослідження включити до додатку 5 ПУР, а саму публікацію надати в додатку 12 ПУР.

V.B.8.6. Модуль SVI ПУР «Додаткові вимоги до специфікації безпеки»

Деякі питання безпеки не були включені у ICH-E2E, однак становлять особливий інтерес у зв'язку із законодавством чи з досвідом проблем з безпеки.

V.B.8.6.1. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Потенціал для завдання шкоди здоров'ю в результаті передозування»

У цьому розділі особливу увагу потрібно приділити лікарським засобам, що мають підвищений ризик небезпеки для здоров'я в результаті навмисного чи випадкового передозування. Прикладами таких лікарських засобів можуть бути ті, що мають вузький терапевтичний інтервал або потенціал для значної дозозалежної токсичності, та/або препарати з високим ризиком навмисного передозування в цільовій популяції (наприклад, антидепресанти). Слід чітко вказати усі виявлені випадки передозування під час проведення клінічних випробувань. У цьому розділі потрібно також розглянути потенціал для завдання шкоди здоров'ю в результаті передозування і, якщо доречно, включити передозування як проблему безпеки в модуль SVIII ПУР, а відповідні заходи мінімізації ризиків – в частину V ПУР.

V.B.8.6.2. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Потенціал для передачі збудників інфекцій»

Заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен проаналізувати потенціал

лікарського засобу для передачі інфекційних агентів. Це може бути викликано особливостями процесу виробництва лікарського засобу або використовуваних матеріалів. У випадку вакцин необхідно проаналізувати будь-який потенціал передачі живих вірусів. У випадку ВТП може бути необхідним зробити перехресне посилання на модуль SVII ПУР.

V.B.8.6.3. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Потенціал для неналежного використання з незаконною метою» Незаконна мета (Illegal purposes)
Див. зловживання в незаконних цілях

У цьому розділі необхідно розглянути потенціал для неналежного використання лікарського засобу з незаконною метою. Зловживання, як визначено в модулі VI ПУР, означає ситуації, коли лікарський засіб навмисно та неправильно застосовується, не у відповідності зі схваленою інформацією про лікарський засіб. До неналежного використання з незаконною метою також відноситься намір неналежного застосування лікарського засобу для спричинення ефекту у іншій особі. Поміж іншого, воно включає продаж лікарських засобів іншим особам для застосування з розважальною метою і використання лікарських засобів для полегшення нападу. Якщо доцільно, слід розглянути яким чином обмежити неналежне використання, наприклад, шляхом використання в лікарській формі барвників та/або ароматизаторів, обмеження розміру упаковки/(кількості доз в упаковці) та контрольоване розповсюдження.

V.B.8.6.4. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Потенціал для лікопов'язаних помилок»

Лікопов'язана помилка – будь-яка ненавмисна помилка працівника з медичною чи фармацевтичною освітою, пацієнта або споживача при призначенні, видачі або застосуванні лікарського засобу. Лікопов'язані помилки – серйозна причина захворюваності та смертності, переважної більшості з них можна було б уникнути або полегшити. Вони поділяються на 4 узагальнені категорії:

1. Помилковий (не той, що потрібно) лікарський засіб
2. Не відповідна (помилкова) доза (у тому числі дозування, форма, концентрація, кількість)
3. Неправильний (невідповідний) спосіб введення
4. Помилковий (не той, що потрібен) пацієнт

Заявники/власники реєстраційних посвідчень повинні регулярно розглядати ймовірність лікопов'язаних помилок. Зокрема, ще до початку реалізації лікарських засобів, вони повинні оцінити розповсюджені джерела лікопов'язаних помилок. На стадії розробки лікарського засобу і при плануванні його запуску на фармацевтичний ринок, заявник повинен враховувати потенційні причини лікопов'язаних помилок. Особливу увагу слід приділити торговій назві лікарського засобу (з урахуванням Інструкції з прийнятності торгових назв для лікарських засобів для людини, зареєстрованих за централізованою процедурою¹), його презентації (наприклад, розмір, форма і забарвлення лікарської форми та упаковки), інструкції для медичного застосування (наприклад, щодо розчинення, парентерального шляху введення, розрахунок дози) та маркуванню. Крім того, слід дотримуватись Інструкції зі зручності

¹ Див останню версію CPMP/328/98, доступну на сайті ЕМА <http://www.ema.europa.eu>.

читання етикеток і упаковок лікарських засобів для людини².

Якщо лікарський засіб може завдати серйозної шкоди здоров'ю при веденні його неправильним шляхом (не дозволеним інструкцією для медичного застосування даного лікарського засобу), слід подумати як запобігти його неправильному введенню. Це особливо важливо, коли у медичній практиці цей лікарський засіб застосовується одночасно з іншими медикаментами, які вводяться саме таким небезпечним шляхом. У такій ситуації, лікопов'язана помилка повинна бути включена до проблем безпеки.

Потрібно також проаналізувати необхідність у візуальному (або фізичному) розрізненні між різними дозуваннями одного лікарського засобу, а також з іншими лікарськими засобами, що зазвичай вводяться або застосовуються одночасно з лікарським засобом, що є предметом даного ПУР. Крім того, якщо на фармацевтичному ринку наявні інші препарати, що містять таку ж діючу речовину, у лікарських формах з недоведеною біоеквівалентністю, необхідно розглянути заходи для уникнення такої лікопов'язаної помилки та запропонувати відповідні заходи з мінімізації ризику.

Особливу увагу слід приділити потенційним лікопов'язаним помилкам у випадках, коли лікарський засіб з великою вірогідністю буде застосовуватися слабозорими пацієнтів. У разі необхідності, лікопов'язана помилка повинна бути включена до проблем безпеки, і повинні бути запропоновані відповідні заходи з мінімізації ризиків, спрямовані на усунення можливості помилки, пов'язаної з порушенням зору.

Необхідно також приділити увагу запобіганню випадкового проковтування або іншого ненавмисного застосування лікарського засобу дітьми.

Слід проаналізувати лікопов'язані помилки, виявлені в ході розробки лікарського засобу, в тому числі при проведенні клінічних випробувань, навести відомості про них, їх потенційні причини і способи усунення. У разі необхідності потрібно включити інформацію про те, як вони були враховані після розробки лікарського засобу.

Якщо у післяреєстраційному періоді виявляється, що побічні реакції виникають в результаті лікопов'язаних помилок, їх потрібно розглянути в оновленому ПУР і запропонувати шляхи для зниження кількості таких помилок.

У випадку, якщо змінюється склад чи дозування лікарського засобу, якщо доцільно, лікопов'язана помилка повинна бути включена як проблема безпеки, а заходи, що власник реєстраційного посвідчення вживає для уникнення плутанини між «старим» і «новим» лікарським засобом, повинні бути розглянуті в плані заходів з мінімізації ризиків. Також може бути доцільним розглянути заходи з мінімізації ризиків у зв'язку зі змінами оформлення, розміру упаковки, способу введення або характеристик лікарського засобу.

Якщо лікарський засіб вводиться за допомогою виробу медичного призначення (незалежно, інтегрованого чи ні), слід врахувати будь-які проблеми безпеки, які можуть становити ризик для пацієнта (несправність виробу медичного призначення).

V.B.8.6.5. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Потенціал для застосування не за показаннями»

Необхідно оцінити потенціал застосування лікарського засобу не за показаннями. Застосування не за показаннями стосується випадків, коли лікарський засіб навмисно

² Див. ENTR/F/2/SF/jr (2009)D/89 Eudralex Volume 2C - Regulatory Guidance; доступний на <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex>

застосовується з медичною метою не відповідно до показань, зазначених в інструкції для медичного застосування (коли лікарський засіб навмисно застосовується в медичній практиці не відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування). Це, зокрема, стосується випадків коли лікарський засіб показаний тільки для обмеженої підгрупи пацієнтів або існують ситуації, коли лікарський засіб не повинен застосовуватися з міркувань безпеки. Якщо доречно, слід також оцінити потенціал для застосування лікарського засобу для лікування інших захворювань.

У разі необхідності, можна порівняти дані про фактичне застосування лікарського засобу та застосування в межах затверджених показань на інших фармацевтичних ринках та проаналізувати наслідки цього для перебування ЛЗ на ринку України.

V.B.8.6.6. Модуль SVI плану управління ризиками, розділ «Специфічні питання застосування лікарського засобу в педіатричній популяції»

У цьому розділі розглядаються аспекти застосування лікарського засобу в педіатричній популяції, не розглянуті у модулі SIV ПУР.

Проблеми, виявлені у планах досліджень у дітей

Слід детально описати будь-які рекомендації для довгострокового відстеження питань безпеки або ефективності, пов'язаних із застосуванням у педіатрії, що згадуються в плані досліджень у дітей. У цьому розділі слід уточнити, чи були ці питання враховані у модулі SVII ПУР і як саме. Потрібно також розглянути і пояснити проблеми, що були вирішені або більше не вважаються такими, що чинять вплив, достатній для включення їх до переліку проблем безпеки.

На момент подачі заяви про реєстрацію педіатричних показань слід проаналізувати необхідність проведення специфічних довгострокових досліджень у дітей, а у разі відсутності потреби у проведенні таких досліджень, необхідно надати відповідне обґрунтування. Якщо заява на реєстрацію показань у дорослих передуватиме заяві для педіатричного застосування, то при створенні будь-яких реєстрів для збору даних із застосування лікарського засобу в повсякденній медичній практиці потрібно уникати вікових критеріїв виключення з тим, щоб можна було включати в них будь-яке потенційне застосування не за показанням у дітей.

У деяких випадках, питання безпеки, ідентифіковані у плані дослідження у дітей, можуть стосуватися всієї цільової популяції. У цих випадках слід проаналізувати необхідність поширення деяких заходів з фармаконагляду та/або заходів з мінімізації ризиків, зазначених у плані досліджень у дітей, на всю цільову популяцію. Для таких проблем безпеки, даний розділ ПУР повинен містити інформацію про те, яким чином будуть вирішені специфічні педіатричні аспекти та розглядати всі рекомендації плану дослідження у дітей. Можуть бути зроблені перехресні посилання на модулі SIV, SVII і SVII ПУР.

Потенціал застосування не за показаннями у педіатрії

У випадках, коли захворювання або стан здоров'я, для лікування чи профілактики якого призначений лікарський засіб, зустрічається також і в педіатричній популяції, проте даний лікарський засіб зареєстрований для застосування не у всіх дитячих вікових групах, необхідно проаналізувати потенціал його застосування не за показаннями у не затверджених вікових групах. У разі обмеженого вибору лікування такого захворювання чи стану, лікарі можуть не дотримуватися затверджених показань, а тому необхідно проаналізувати потенційні педіатричні проблеми. Усі випадки фактичного застосування не за показаннями повинні обговорюватися в розділах

«Експозиція у післяреєстраційному періоді за виключенням пацієнтів з досліджень» (див. V.B.8.5.2.) та «Післяреєстраційний досвід застосування у популяції, що не вивчалися у ході клінічних випробувань» (див. V.B.8.5.3.) модуля SV ПУР.

V.B.8.7. Модуль SVII ПУР «Виявлені та потенційні ризики»

Цей модуль ПУР повинен містити інформацію про важливі виявлені та потенційні ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу. До цього розділу необхідно включати тільки важливі виявлені та потенційні побічні явища/реакції, важливі виявлені і потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами, продуктами харчування та іншими речовинами, а також важливі ефекти, властиві для певної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи лікарських засобів, до якої належить лікарський засіб.

У зв'язку з необхідністю різних додаткових категорій ризиків, що повинні розглядатися для ВТП, для ВТП використовується інша версія модуля SVII ПУР. У ПУР повинна надаватися лише одна версія (розділи V.B.8.7.1- V.B.8.7.5 або розділи V.B.8.8.1 - V.B.8.8.3) модуля SVII ПУР.

V.B.8.7.1. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Нещодавно виявлені проблеми безпеки»

У цьому розділі слід перерахувати проблеми безпеки (важливі виявлені та важливі потенційні ризики), виявлені з моменту останнього подання ПУР, та розглянути їх більш детально у відповідному розділі нижче. Необхідно зазначити джерело проблем безпеки, незалежно від того, це важливий ідентифікований чи важливий потенційний ризик, і чи пропонуються нові дослідження або заходи з мінімізації ризиків (з більш детальним описом у відповідних частинах ПУР).

V.B.8.7.2. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Нещодавні звіти з досліджень з наслідками для проблем безпеки»

Необхідно проаналізувати звіти про дослідження (проміжні або заключні, з будь-яких досліджень) отримані з моменту останнього ПУР, результати яких істотно впливають на існуючу проблему безпеки. Висновки слід включити в інші відповідні розділи специфікації безпеки (наприклад, модуль SII ПУР, розділи V.B.8.7.3; V.B.8.7.4; V.B.8.7.5; модуль SVI ПУР і модуль SVIII ПУР).

V.B.8.7.3. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Детальний опис важливих виявлених та потенційних ризиків, отриманих при проведенні клінічних досліджень і післяреєстраційного досвіду»

У цьому розділі ПУР необхідно надати більше інформації про важливі виявлені і потенційні ризики. Даний розділ ПУР повинен бути стислим і не повинен бути масивом таблиць або переліків побічних реакцій, виявлених при проведенні клінічних випробувань або пропонованих чи зазначених у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування та/або короткої характеристики лікарського засобу.

Що саме становить важливий ризик, залежатиме від декількох факторів, включаючи вплив на пацієнта, серйозність ризику, а також вплив на здоров'я населення (див. також V.B.1). Зазвичай, до даного розділу слід включити будь-який ризик, що має клінічне значення, та, з великою ймовірністю, буде включений до протипоказань чи застережень інструкції для медичного застосування та/або короткої характеристики лікарського

засобу. Крім того, слід включити ризики, що не вважаються достатньо серйозними щоб вимагати спеціальних попереджень або вжиття застережних заходів, однак вони стосуються значної групи споживачів, та впливають на якість їх життя і можуть призвести до серйозних наслідків за відсутності лікування, наприклад, сильна нудота і блювання при хіміотерапії.

Для деяких лікарських засобів проблему безпеки може становити утилізація використаного препарату, наприклад, трансдермальні пластирі, на яких при утилізації може залишатись значна кількість діючої речовини. Можуть існувати також випадки, коли екологічна утилізація неможлива через відомий шкідливий вплив на навколишнє середовище, наприклад, речовини, особливо небезпечні для водної флори та фауни, які не слід викидати на звалища.

Представлення даних про ризики:

Детальна інформація про ризики повинна включати наступну:

- частота;
- вплив на здоров'я населення (тяжкість і серйозність/зворотність/наслідки);
- вплив на окремого пацієнта (вплив на якість життя);
- фактори ризику (включно з факторами пацієнта, дозою, періодом ризику, адитивними чи синергічними чинниками);
- можливість запобігання (тобто передбачуваність ризику, можливість визначення факторів ризику або можливість його виявлення на ранній стадії, що може пом'якшити серйозність);
- потенційний механізм;
- джерела і сила доказів.

Частота важливих виявлених ризиків повинна бути виражена з урахуванням джерела даних. Показник частоти повідомлень, що базується на кількості отриманих спонтанних повідомлень про побічні явища/реакції (у чисельнику) і даних про продажі (у знаменнику), скоріше за все, недооцінюватиме частоту розвитку побічних реакцій, а тому його слід уникати. Якщо для важливого виявленого ризику необхідно визначити точну частоту, її завжди слід отримувати із систематичних досліджень (наприклад, клінічних випробувань або епідеміологічних досліджень), в яких відома як кількість пацієнтів, що піддаються впливу лікарського засобу, так і кількість пацієнтів, у яких виявлені відповідні ризики.

У знаменнику слід вказати відповідні одиниці вимірювання: наприклад, кількість пацієнтів або пацієнто-часу чи еквівалентних одиниць (курси лікування, призначення і т.д.). Слід чітко зазначити, який саме частотний параметр використовується: наприклад, кількісне співвідношення захворюваності (кількість пацієнтів в знаменнику) або коефіцієнт захворюваності (пацієнто-час в знаменнику). Необхідно також наводити довірчі інтервали. При використанні пацієнто-часу базовим припущенням є те, що функція безпеки повинна бути майже постійною у часі подальшого відстеження. Інакше вона повинна бути розділена на відповідні категорії, для яких виконується припущення про сталість. Це особливо важливо у випадку, коли фактором ризику є тривалість лікування. За необхідності, слід визначити період значного ризику. Коефіцієнт захворюваності для виявлених ризиків необхідно обчислити як для усієї популяції, так і для відповідних категорій популяції.

Для важливих виявлених ризиків повинно бути вказано перевищення норми (відносна частота у порівнянні зі специфічною групою порівняння). Час до розвитку явища повинен узагальнюватись з використанням аналізу виживання. Можна також використовувати кумулятивні функції небезпеки для представлення кумулятивної ймовірності виникнення побічних реакцій у присутності конкуруючих подій.

Для визначення потенційного ризику, необхідно надати фонову захворюваність/поширеність в цільовій популяції.

У більшості випадків коли ПУР складається для одного лікарського засобу, ризику, що стосуються безпосередньо показань чи лікарської форми, зазвичай розглядаються як окремі проблеми безпеки, наприклад, випадкове внутрішньовенне введення може бути проблемою безпеки для лікарського засобу з пероральною та підшкірною формами випуску.

У ПУР, що охоплюють кілька лікарських засобів, коли можуть існувати істотні відмінності у виявлених і потенційних ризиках для різних препаратів, може бути доцільним класифікувати ризики таким чином, щоб уточнити, які з них пов'язані з яким конкретно препаратом. При цьому ризики можна розподілити на наступні категорії:

- Ризики, пов'язані з діючою речовиною

До цієї категорії слід включити важливі виявлені чи потенційні ризики, що властиві для всіх форм випуску, шляхів введення та цільових популяцій. Цілком імовірно, що для більшості лікарських засобів більшість ризиків потрапить саме до цієї категорії.

- Ризики, пов'язані з лікарською формою чи способом застосування

Прикладом можуть служити ПУР, що включають два лікарські засоби: один для внутрішньом'язового, а другий – для перорального застосування. Ризики, пов'язані з випадковим внутрішньовенним застосуванням, явно не стосуються препарату для перорального застосування.

- Ризики, пов'язані із специфічною цільовою популяцією

Педіатрична популяція може служити наглядним прикладом цільової популяції, для якої можуть існувати додаткові ризики, пов'язані з фізичним, психічним і статевим розвитком, однак вона не буде стосуватися лікарського засобу, показаного виключно для дорослих пацієнтів.

- Ризики, пов'язані з переходом до безрецептурного відпуску.

Розподіл виявлених і потенційних ризиків на категорії слід проводити тільки у випадку, якщо окремі ризики явно не стосуються певних лікарських засобів і відсутність поділу може призвести до плутанини.

V.B.8.7.4. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Виявлена та потенційна взаємодія, що включає взаємодію лікарського засобу з продуктами харчування та іншими лікарськими засобами»

У цьому розділі слід проаналізувати виявлені та потенційні фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії як стосовно лікування захворювання, так і щодо найбільш часто використовуваних у цільовій популяції лікарських засобів. Для кожної з них необхідно коротко надати докази, що підтверджують взаємодію та її можливий механізм, а також розглянути потенційні ризики для здоров'я при різних показаннях і в

різних популяціях. Клінічно важливі взаємодії повинні бути включені в якості проблеми безпеки до модуля SVIII «Резюме проблем безпеки» ПУР.

V.B.8.7.5. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Ефекти, властиві для певної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи лікарських засобів»

У цьому розділі слід розглянути важливі ризики, що не були включені в розділ «Детальний опис важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, виявлених у клінічних дослідженнях та з післяреєстраційного досвіду» модулю SVII ПУР (див. вище), однак властиві певній хіміко-терапевтичній або фармакологічній групі. Аналіз повинен включати механізм, вплив (інтенсивність та тривалість), частоту, виявлені для інших представників тієї ж або аналогічної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи лікарських засобів.

Для ризиків, що були включені до розділу «Детальний опис важливих ідентифікованих і потенційних ризиків, виявлених у клінічних дослідженнях та з післяреєстраційного досвіду» модулю SVII ПУР, у цьому розділі ПУР слід тільки порівняти їх частоту, визначену для лікарського засобу, якого стосується даний ПУР, у порівнянні з їх частотою у інших лікарських засобів тієї ж або аналогічної хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи.

Якщо існують докази того, що ризик, притаманний іншим представникам хіміко-терапевтичної або фармакологічної групи, не становить проблему безпеки для даного лікарського засобу, необхідно надати обґрунтування та докази цього.

V.B.8.8. Модуль SVII ПУР «Виявлені та потенційні ризики» (версія для лікарських засобів прогресивної терапії (високотехнологічних препаратів))

ВТП в силу свого походження можуть мати певні ризики, що, як правило, не властиві для інших не-ВТП (див. Настанова з подальшого відстеження безпеки та ефективності – управління ризиками високотехнологічних лікарських засобів)³. З цієї причини, для ВТП дана версія модулю ПУР замінює стандартний модуль SVII ПУР.

Хоча не всі з ризиків, перелічених в розділі V.B.8.8.3., властиві лише для ВТП чи стосуються усіх ВТП, вони все ж найбільш релевантні до них, а тому їх необхідно проаналізувати.

V.B.8.8.1. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Нещодавно виявлені проблеми безпеки (лікарські засоби прогресивної терапії (високотехнологічні препарати))»

У цьому розділі потрібно перерахувати проблеми безпеки (важливі ідентифіковані і важливі потенційні ризики), виявлені з моменту останнього подання ПУР, та проаналізувати їх більш детально у відповідному розділі нижче. Необхідно зазначити джерело проблем безпеки, незалежно від того, це важливий ідентифікований чи важливий потенційний ризик, і чи пропонуються нові дослідження або заходи з мінімізації ризиків (з більш детальним описом у відповідних частинах ПУР).

V.B.8.8.2. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Нещодавні звіти з дослідження з наслідками для проблем безпеки (ВТЛЗ)» (лікарські засоби

³ EMEA/149995/2008; доступна на веб-сайті ЕМА <http://www.ema.europa.eu>

прогресивної терапії (високотехнологічні препарати)

Необхідно проаналізувати звіти про дослідження (проміжні або заключні), отримані з моменту останнього ПУР, що містять результати, які істотно впливають на існуючу проблему безпеки. Висновки слід включити в інші відповідні розділи специфікації безпеки (наприклад, модуль SII ПУР, розділ V.B.8.8.3; модулі SVI і SVIII ПУР).

V.B.8.8.3. Модуль SVII плану управління ризиками, розділ «Детальний опис важливих виявлених та потенційних ризиків, отриманих з клінічних досліджень і післяреєстраційного досвіду (лікарські засоби прогресивної терапії (високотехнологічні препарати))»

У цьому розділі ПУР необхідно надати більше інформації про найбільш важливі виявлені і потенційні ризики. Даний розділ має бути селективним і не повинен бути набором таблиць чи переліків побічних реакцій, виявлених при проведенні клінічних випробувань або пропонуваніх чи зазначених у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування та/або короткої характеристики лікарського засобу..

Що саме становить важливий ризик, залежатиме від декількох факторів, включаючи вплив на пацієнта, серйозність ризику, а також вплив на здоров'я населення. Зазвичай, до даного розділу слід включити будь-який ризик, що має клінічне значення, та з великою ймовірністю може бути включений до протипоказань чи застережень інструкції для медичного застосування. Крім того, слід включити ризики, що не вважаються достатньо серйозними, щоб вимагати спеціальних попереджень або вжиття застережних заходів, однак вони стосуються значної частини пацієнтів чи донорів, впливають на якість їх життя і можуть призвести до серйозних наслідків за відсутності лікування. Нижче наведені додаткові ризики, характерні для ВТП:

- ризик для живих донорів, наприклад:
 - ризики для живих донорів, пов'язані з їх станом до відбору (наприклад, імуносупресія, цитотоксичні агенти, фактори росту);
 - ризики для живих донорів, пов'язані з хірургічними/медичними процедурами, що використовуються під час або після відбору, незалежно від того, чи була зібрана тканина;
- ризик для пацієнта, пов'язаний з характеристиками якості лікарського засобу, зокрема:
 - походження і характеристики клітин (і пов'язаних рідин організму, біоматеріалу, біомолекул), що використовуються у процесі виробництва та перевірки безпеки;
 - характеристики векторів для лікарських засобів для генної терапії;
 - біологічно активні речовини, що використовуються у виробництві (наприклад, ферменти, антитіла, цитокіни, сироватки, фактори росту, антибіотики);
 - контроль якості і характеристики готового лікарського засобу в перерахунку на склад, стабільність, біологічну активність і чистоту з посиленням на нефізіологічні білки та їх фрагменти;
 - ризик, пов'язаний з інфекційними захворюваннями (наприклад, вірусні, бактеріальні, паразитарні інфекції та інвазії, а також злоякісні захворювання);

- ризик для пацієнта, пов'язаний зі зберіганням лікарського засобу, наприклад:
 - ризики, пов'язані зі зберіганням, заморожуванням та розморожуванням;
 - ризики порушення холодового ланцюга або іншого типу контрольованих умов температури;
 - ризики, пов'язані зі стабільністю лікарського засобу;
- ризики для пацієнтів, пов'язані з процедурами застосування, наприклад:
 - біологічно активні речовини, що використовуються для підготовки лікарського засобу до застосування (наприклад, ферменти, антитіла, цитокіни, сироватки, фактори росту, антибіотики);
 - ризики, пов'язані зі станом пацієнта;
 - ризики, пов'язані з медичними чи хірургічними процедурами (наприклад, анестезія, інфузія, переливання, імплантація, трансплантація або інше);
 - ризики, пов'язані з подальшим клінічним відстеженням (наприклад, імуносупресія як супутнє лікування або за необхідності для лікування ускладнень, діагностичні процедури, госпіталізація);
 - ризики, пов'язані з помилками або порушеннями стандартних процедур застосування лікарського засобу (наприклад, різні процедури введення, що використовуються різними установами охорони здоров'я/медичними працівниками, що призводять до різних результатів);
- ризики, пов'язані із взаємодією лікарського засобу з пацієнтом, наприклад:
 - небажана імуногенність та її наслідки (включаючи, наприклад анафілаксію, реакція трансплантат проти господаря, відторгнення трансплантата, реакцію гіперчутливості, імунодефіцит);
 - ризики, пов'язані із запланованими і незапланованими генетичними модифікаціями клітин пацієнта (апоптоз, зміна функції, зміна росту та/або диференціювання, злоякісні пухлини);
 - ранні та пізні наслідки хомінгу, щеплення, диференціації, міграції та проліферації;
 - ризики, пов'язані з векторами інфекції, що використовуються в лікарських засобах для генної терапії (тип вектора клітини-мішені, персистенція, потенціал затримки і реактивації, потенціал інтеграції генетичного матеріалу в геном господаря, тривала експресія трансгену, змінена експресія генів господаря);
- ризики, пов'язані з підложками, матрицями і біоматеріалами (наприклад, біодеградація, механічні фактори);
- ризики, пов'язані із персистенцією лікарського засобу у пацієнта, наприклад:
 - наявність рятувальних процедур або антидотів та їх ризики;
 - пізні ускладнення, зокрема, злоякісні пухлини та аутоімунність;
 - потенційний вплив попередньої, супутньої або майбутньої терапії, типової для даного діагнозу, чи лікування захворювання, що розвинулось внаслідок застосування лікарського засобу, або, навпаки, вплив лікарського засобу на перебіг іншого лікування (наприклад, імуноглобулінова терапія пізніше може

вплинути на експресію введеного гена через взаємодію з антитілом);

- ризики, пов'язані з повторним введенням, наприклад:
 - імунні реакції – анафілаксії, нейтралізуючі антитіла;
 - ризики, пов'язані з повторними хірургічними процедурами або введенням;
- ризик тісного контакту, наприклад:
 - виходячи з оцінки ризиків для навколишнього середовища, вірусовиділення та його наслідків;
- спеціальні ризики батьки-дитина, наприклад:
 - ризик інтеграції трансгенів до зародкової лінії або інших генетичних перетворень зародкової лінії;
 - передача плоду (наприклад, векторів, біологічно активних речовин, клітин, інфекційних агентів);
 - трансмамарний вплив на дітей у годуючих жінок вплив на дітей під час годування дитини материнським молоком (наприклад, векторів, біологічно активних речовин, клітин, інфекційних агентів).

V.B.8.9. Модуль SVIII плану управління ризиками «Резюме проблем безпеки»

Наприкінці специфікації безпеки потрібно надати резюме проблем безпеки. Проблемою безпеки може бути:

- важливий виявлений ризик;
- важливий потенційний ризик;
- відсутня інформація⁴.

Для ПУР, що охоплюють кілька лікарських засобів, для яких можуть існувати значні відмінності у важливих виявлених і важливих потенційних ризиках, може бути доцільним виділити в резюме проблем безпеки заголовки з відповідними виявленими і потенційними ризиками під кожним заголовком, подібно до представлення ризиків у модулі SVII ПУР. Такими заголовками можуть бути:

- проблеми безпеки, пов'язані з діючою речовиною;
- проблеми безпеки, пов'язані з лікарською формою чи шляхом введення;
- проблеми безпеки, пов'язані з цільовою популяцією;
- ризики, пов'язані з переходом на безрецептурний статус.

Розподіл проблем безпеки на окремі категорії слід розглядати тільки у випадках, коли ризики явно не стосуються окремих лікарських засобів і включення їх у вигляді одного

⁴ Згідно з визначенням ICH, проблема безпеки – це важливий виявлений ризик, важливий потенційний ризик чи важлива відсутня інформація (див. настанову ICH-E2C(R2)). У настанові ICH-E2E терміни «safety issue» та «safety concern» (проблема безпеки) вживаються як синоніми.

У ЄС замість терміну «важлива відсутня інформація» використовується термін «відсутня інформація» з тим, щоб підкреслити, що реєстраційне посвідчення не може бути отримане, якщо відсутня клінічно значуща інформація, пов'язана з безпекою та ефективністю лікарського засобу.

списку може призвести до плутанини.

V.B.9. Частина III плану управління ризиками «План з фармаконагляду»

Мета плану з фармаконагляду – розглянути, яким чином заявник/власник реєстраційного посвідчення планує виявляти і/або характеризувати ризики, зазначені у специфікації з безпеки. Це структурований план для:

- виявлення нових проблем безпеки;
- подальшої характеристики відомих проблем безпеки, в тому числі з'ясування факторів ризику;
- дослідження того, чи реальною є потенційна проблема безпеки;
- яким чином буде відбуватись пошук відсутньої інформації.

План з фармаконагляду **НЕ** включає заходи щодо зниження, запобігання або зменшення ризиків.

План з фармаконагляду повинен базуватись на проблемах безпеки, підсумованих в модулі SVIII специфікації з безпеки. Рекомендується проводити попередні консультації з уповноваженим органом та власником реєстраційного посвідчення або заявником для визначення необхідності додаткових заходів з фармаконагляду. Важливо відзначити, що лише деякі з ризиків можна передбачити, а тому виявлення сигналу, що є частиною рутинного фармаконагляду, є дуже важливим елементом у процесі виявлення нових ризиків для всіх лікарських засобів.

Заходи з фармаконагляду можна розділити на рутинні заходи з фармаконагляду і додаткові заходи з фармаконагляду. Для кожної проблеми безпеки, заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен перелічити заплановані заходи з фармаконагляду для даної проблеми безпеки. Плани заходів з фармаконагляду повинні бути пропорційні ризикам лікарських засобів. Якщо достатньо тільки рутинних заходів з фармаконагляду для післяреєстраційного моніторингу безпеки без додаткових заходів (наприклад, дослідження з безпеки), то навпроти проблеми безпеки повинна стояти позначка «рутинні заходи з фармаконагляду».

V.B.9.1. Частина III плану управління ризиками, розділ «Рутинні заходи з фармаконагляду»

Рутинні заходи з фармаконагляду – це комплекс заходів, необхідних для дотримання нормативно-правових вимог з фармаконагляду. Мастер-файл системи фармаконагляду (див. модуль II) містить детальну інформацію про систему та процеси, які кожен заявник/власник реєстраційного посвідчення для цього має. Тому в ПУР не вимагається подання інформації про рутинні заходи з фармаконагляду.

У певних ситуаціях уповноважений орган може надавати рекомендації щодо специфічних видів заходів, пов'язаних зі збором, перевіркою, оцінкою та поданням спонтанних повідомлень про побічні реакції, які відрізняються від звичайних вимог до рутинних заходів з фармаконагляду (див. модуль I). Якщо такі рекомендації включають реєстрацію даних лабораторних досліджень (у тому числі в структурованому форматі), які є частиною рутинної клінічної практики для пацієнта, у якого виникає побічна реакція, то дану вимогу слід розглядати як рутинну. У таких випадках у даному розділі плану заходів з фармаконагляду щодо рутинних заходів з фармаконагляду слід пояснити, яким чином заявник буде змінювати свої рутинні заходи з фармаконагляду

щоб виконати будь-які спеціальні рекомендації уповноваженого органу щодо рутинних заходів з фармаконагляду.

Однак, якщо рекомендація передбачає подання тканини або крові на аналіз у спеціальну лабораторію (наприклад, для тестування на антитіла), що не передбачено повсякденною клінічною практикою, то це буде додатковим заходом з фармаконагляду.

Анкети для подальшого відстеження (follow-up) специфічних побічних реакцій

Якщо заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен або планує використовувати спеціальні анкети для отримання структурованої інформації про повідомлені побічні реакції, що становлять особливий інтерес, копії таких форм необхідно представити у додатку 7 ПУР, а також надавати на вимогу. Заявникам/власникам реєстраційних посвідчень слід використовувати однакові чи подібні анкети для однакових небажаних явищ з тим, щоб зменшити навантаження на медичних працівників.

Використання спеціальних анкет для подальшого відстеження повідомлених підозрюваних побічних реакцій вважається рутинними заходами з фармаконагляду.

V.B.9.2. Частина III плану управління ризиками, розділ «Додаткові заходи з фармаконагляду»

Додатковими заходами з фармаконагляду можуть бути доклінічні дослідження, клінічні випробування або неінтервенційні дослідження. Проблема безпеки, залежно від її природи, того, у якій мірі вона охарактеризована, й доцільності її дослідження може не вимагати або вимагати додаткових заходів з фармаконагляду. Заявники/власники реєстраційних посвідчень повинні проаналізувати ситуації, коли необхідні додаткові заходи з фармаконагляду. Наприклад, для лікарського засобу, призначеного для лікування хронічних захворювань, на момент видачі реєстраційного посвідчення можуть бути наявними тільки порівняно короткострокові дані щодо тривалого застосування. Тривале спостереження за пацієнтами з популяції клінічних випробувань або когортного дослідження може надати додаткові дані щодо тривалого застосування лікарського засобу. Якщо існують суперечливі доклінічні дані, наприклад, канцерогенність лікарського засобу виявлена тільки в одного виду досліджуваних тварин, може виникати потреба довгострокового спостереження за когортою пацієнтів для підтвердження відсутності підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань у людини. Іншим прикладом, коли слід розглядати додаткові заходи з фармаконагляду, є ситуація, коли потенційний ризик лікарського засобу є в значній мірі і фоновим захворюванням в цільовій популяції, що призводить до труднощів у розрізненні між впливом лікарського засобу і «нормальною» захворюваністю. При виникненні будь-яких сумнівів щодо необхідності додаткових заходів з фармаконагляду, заявник/власник реєстраційного посвідчення можливість консультуватися з уповноваженим органом.

Мета додаткових заходів з фармаконагляду, як правило, залежить від проблем безпеки, які потрібно вирішити. Для важливих виявлених і потенційних ризиків метою таких заходів може бути визначення рівня захворюваності в більшій чи іншій популяції, визначення відносного ризику або величини різниці в порівнянні з референтним лікарським засобом, вивчення того, як ризик змінюється в залежності від дози і тривалості застосування лікарського засобу, визначення факторів ризику або оцінка причинно-наслідкового зв'язку. Для відсутньої інформації метою може бути вивчення вірогідності ризику або отримання доказів відсутності ризику.

Гранична межа, коли необхідно дослідження проблеми безпеки залежатиме від показань, цільової популяції, а також можливого впливу на здоров'я населення. Наприклад, проблема безпеки, пов'язана з вакциною, може мати нижчу границю для її дослідження, ніж та ж сама проблема в лікарського засобу, що застосовується в паліативному лікуванні метастатичного раку.

Дослідження в плані з фармаконагляду повинні стосуватися проблем безпеки, описаних у специфікації з безпеки незалежно від того проводяться дослідження з метою виявлення та характеристики ризиків, чи для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків. Заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен включити усі дослідження, що проводяться з метою вирішення проблеми безпеки або оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, включно з усіма післяреєстраційними дослідженнями з безпеки, що ініційовані, управляються або фінансуються власником реєстраційного посвідчення добровільно чи проводяться на вимогу уповноваженого органу. Необхідно також включити дослідження, що вимагаються іншими регуляторними органами для розгляду специфічних проблем безпеки. Якщо у заявника/власника реєстраційного посвідчення є маркетинговий партнер, то, якщо можливо, до плану заходів з фармаконагляду слід також включити дослідження, що проводяться з метою вирішення специфічної проблеми безпеки, що ініційовані, управляються чи фінансуються партнером.

Якщо після перегляду протоколу дослідження виявляється, що це дослідження не зорієнтовано на виконання однієї із з цілей післяреєстраційних досліджень з безпеки (як описано в модулі VIII) чи післяреєстраційних досліджень з ефективності лікарських засобів, або вважається, що дослідження не дозволить досягти заявлених наукових цілей, заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен змінити його або видалити з плану заходів з фармаконагляду і повторно подати ПУР.

Фармакоепідеміологічні дослідження, включені до плану заходів з фармаконагляду, повинні розроблятися і проводитись відповідно до чинного законодавства і рекомендацій, що містяться в Настанові з належної практики фармакоепідеміології (GPP)⁵ і Настанові ENCePP з методологічних стандартів у фармакоепідеміології⁶. Для досліджень за участю дітей, слід керуватись Настановою з фармаконагляду за лікарськими засобами, що застосовуються у дитячій популяції⁷. Настійно рекомендується при розробці і проведенні будь-яких досліджень консультуватися з експертами шляхом процедури наукової консультації чи шляхом консультації у провідних експертів у відповідній області. Відповідальність за наукову цінність протоколів дослідження несуть заявники/власники реєстраційних посвідчень, навіть якщо вони попередньо узгоджували їх з уповноваженим органом.

Більш детальна настанова з проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки надана в модулі VIII.

Для деяких проблем безпеки можуть вимагатися інші додаткові заходи з фармаконагляду, наприклад, фармакокінетичні дослідження, клінічні випробування або

⁵ Міжнародне товариство з фармакоепідеміології. Настанова з належних практик фармакоепідеміології (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005; 14 (8): 589-595; доступне на сайті ISPE <http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines/08027.cfm>.

⁶ Настанові ENCePP з методологічних стандартів у фармакоепідеміології EMA/95098/2010; доступна на <http://www.encepp.eu>

⁷ EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005; доступна на http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document%20listing/document%20listing_000087.jsp&mid=WC_0b01ac0580025b90&jsenabled=true

подальша доклінічна робота. При проведенні цих досліджень потрібно дотримуватися відповідних настанов та нормативно-правових вимог.

Протоколи досліджень у плані з фармаконагляду повинні надаватися в додатку 6 ПУР і знаходитися до завершення дослідження та подання заключного звіту про дослідження до уповноваженого органу.

Для досліджень, що проводяться на вимогу уповноваженого органу, власник реєстраційного посвідчення повинен представити протокол дослідження українською мовою за винятком досліджень, які проводяться тільки в інших країнах. Для інших досліджень, якщо протокол дослідження або звіт дослідження написаний англійською мовою, слід зробити переклад українською мовою назви, резюме протоколу дослідження та резюме заключного звіту дослідження (див. також модуль VIII).

Синопис звітів з досліджень, що проводились у якості додаткових заходів з фармаконагляду, повинні бути включені до додатку 9 ПУР. Необхідно ретельно оцінювати вплив нових даних на співвідношення ризик/користь лікарського засобу і відповідним чином оновлювати специфікацію з безпеки, план з фармаконагляду та заходи з мінімізації ризиків.

V.B.9.2.1. Окремі ситуації, що мають відношення до проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки

Даний розділ слід розглядати разом з модулем VIII «Післяреєстраційні дослідження з безпеки».

a. Дослідження з оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків

Поняття «післяреєстраційне дослідження з безпеки» включає у себе також дослідження з оцінки ефективності заходів з управління ризиками. Дослідження, що вивчають ефективність заходів з мінімізації ризиків, слід включати в план заходів з фармаконагляду навпроти специфічних проблем безпеки, а також детально описати їх у плані заходів з мінімізації ризиків. Настанова з оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків представлена в модулі XVI.

b. Дослідження споживання лікарських засобів

У деяких випадках уповноважений орган може вимагати проведення досліджень споживання лікарських засобів, наприклад, для моніторингу споживання лікарських засобів у країні, або у зв'язку з реімбурсацією. Такі дослідження хоч і можуть не мати на меті збір даних з безпеки, можуть надавати інформацію про ефективність заходів з мінімізації ризиків, а також демографічні дані цільової популяції. Вимоги уповноважених органів щодо проведення дослідження споживання лікарських засобів повинні бути включені до плану з фармаконагляду. Однак, такі дослідження іноді вимагаються після видачі реєстраційного посвідчення органами, що не беруть приймають участі у реєстрації лікарських засобів. В такому випадку, ці дослідження повинні бути включені в наступну редакцію ПУР.

c. Спільні дослідження

Якщо проблема безпеки стосується більше ніж одного лікарського засобу, уповноважений орган повинен заохочувати власників реєстраційних посвідчень проводити спільні післяреєстраційні дослідження з безпеки. Проведення спільних досліджень також може бути доречним у випадках обмеженої кількості пацієнтів (рідкісні захворювання) або рідкісних побічних реакцій. Уповноважений орган повинен сприяти домовленостям між власниками реєстраційних посвідчень щодо розробки

єдиного протоколу дослідження і проведенню таких досліджень. Якщо протягом обґрунтованого періоду, визначеного уповноваженим органом, зацікавлені власники реєстраційного посвідчення не змогли домовитися про спільний протокол, уповноважений орган може зобов'язати провести післяреєстраційне дослідження з безпеки і призначити загальний протокол або ключові елементи протоколу, який власники реєстраційного посвідчення повинні будуть реалізувати протягом терміну, вказаного у запиті на проведення дослідження. Таким чином, проведення дослідження буде умовою реєстраційного посвідчення і буде відображено в ПУР. У деяких випадках, вимога щодо проведення спільних досліджень може бути пов'язана з діючою речовиною, якщо декілька власників реєстраційного посвідчення представляють одну і ту ж діючу речовину.

d. Реєстри

Реєстр – це організована система, що використовує обсерваційні методи для збору стандартних даних щодо специфічних результатів у популяції з певним захворюванням, станом або експозицією. Реєстр може використовуватися як джерело даних, в рамках якого можуть проводитись дослідження. Занесення даних пацієнта до реєстру як правило визначається діагнозом (реєстр захворювань) або призначенням препаратом (реєстр експозиції).

Реєстри, в ідеалі, повинні включати групу порівняння, таким чином, реєстр захворювань, як правило, буде більш корисним, ніж реєстр, що обмежується застосуванням специфічного лікарського засобу. Однак, якщо заявник/власник реєстраційного посвідчення створює реєстр як частину узгодженого ПУР, протокол для ведення реєстру дозволить внести до реєстру дані про всіх пацієнтів, яким призначається діюча речовина або які страждають на одне й те ж захворювання. Якщо немає чітких наукових підстав для цього, внесення даних до реєстру не повинно залежати від торгової назви лікарського засобу або власника реєстраційного посвідчення. Ці вимоги стосуються також препаратів біологічного походження.

Крім випадків існування першочергових проблем охорони здоров'я чи наукових проблем, що вимагають включення до реєстру, відмова від включення до реєстру не повинна бути підставою для відмови в доступі до лікарського засобу.

V.B.9.3. Частина III плану управління ризиками, розділ «Плани заходів з проблем безпеки з додатковими вимогами з фармаконагляду»

План заходів для вирішення кожної проблеми безпеки з додатковими вимогами з фармаконагляду необхідно представити  у відповідності до наступної структури:

- проблема безпеки;
- пропонувані заходи;
- цілі пропонованих заходів окремо для кожної проблеми безпеки (тобто, які аспекти проблеми безпеки вони будуть характеризувати);

Для кожного заходу:

- основні дані про кожний захід
 - o етапи;
 - o строки (у тому числі, очікувані дати).

Крім переліку будь-яких додаткових заходів з фармаконагляду, перелічених у якості

«пропонованих заходів», у додатку 6 ПУР необхідно надати протоколи (в тому числі проекти, якщо протоколи не затверджені) будь-яких формальних досліджень. Заявники/власники реєстраційних посвідчень повинні дотримуватись вимог, зазначених у модулі VIII. При виборі дизайну епідеміологічного протоколу слід керуватися положеннями Керівництва з методологічних стандартів у фармакоепідеміології ENCePP (Європейська мережа центрів з фармакоепідеміології та фармаконагляду)⁸, включаючи Контрольний перелік протоколів дослідження ENCePP⁹.

V.B.9.4. Частина III плану управління ризиками, розділ «Зведена таблиця додаткових заходів з фармаконагляду»

ПУР описує заходи з фармаконагляду, спрямовані на виявлення та характеристику ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Деякі з них можуть бути умовою видачі реєстраційного посвідчення, оскільки є ключовими для оцінки профілю користь/ризик лікарського засобу, або тому, що є спеціальними зобов'язаннями в контексті видачі реєстраційного посвідчення за виняткових обставин. Якщо таким зобов'язанням є проведення неінтервенційного післяреєстраційного дослідження з безпеки, проведення такого дослідження буде контролюватися та матиме формат та зміст, що визначені нормативно-правовими вимогами.

План заходів з фармаконагляду також включає дослідження, що проводяться чи фінансуються власником реєстраційного посвідчення для вирішення специфічних проблем безпеки, тобто дослідження, які не є зобов'язаннями як зазначено вище. Ці дослідження можуть бути поточними або запланованими, могли вимагатися іншим регуляторним та/або уповноваженим органом або запропоновані заявником/власником реєстраційного посвідчення і погоджені з уповноваженим органом як частина плану з фармаконагляду. Такі дослідження також можуть проводитися з метою оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків.

У плані з фармаконагляду необхідно також надати загальну інформацію про дослідження, які, хоча і не є частиною формально узгодженого плану виявлення та характеристики специфічних проблем безпеки, все ж повинні бути відомі уповноваженому органу. Ці дослідження, як правило, вимагаються уповноваженим органом у післяреєстраційному періоді у зв'язку з реімбурсацією, наприклад, дослідження споживання лікарських засобів.

Зведена таблиця плану з фармаконагляду повинна бути складена таким чином, щоб забезпечити ясність для всіх зацікавлених сторін щодо того, до якої категорії відноситься захід в плані з фармаконагляду, а саме:

- 1) Зобов'язання, включені в якості умови видачі реєстраційного посвідчення.
- 2) Спеціальні зобов'язання в рамках видачі реєстраційного посвідчення за виняткових обставин. Ці дослідження також повинні бути відображені в додатку II до реєстраційного посвідчення (або місцевого еквіваленту).
- 3) Заходи, необхідні для дослідження проблеми безпеки в ПУР або для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків.
- 4) Інші дослідження, що проводяться власником реєстраційного посвідчення, які

⁸ Настанові ENCePP з методологічних стандартів у фармакоепідеміології EMA/95098/2010; доступна на <http://www.encepp.eu>

⁹ Контрольний перелік протоколів дослідження ENCePP (Європейська мережа центрів з фармакоепідеміології та фармаконагляду) EMEA/540136/2009; доступний на <http://www.encepp.eu>

можуть бути джерелом інформації з безпеки, але не вважаються важливими для дослідження проблеми безпеки або ефективності заходів з мінімізації ризиків.

Таблиця V.2: Атрибути різних заходів з фармаконагляду

	Вид заходу	У Додатку II Висновку (тільки CAP)	Категорія у зведеній таблиці заходів з ФН	Статус	Контролюється відповідно до Статті 107m	Контролюється відповідно до статті 107 n-q
Обов'язкове ПДБЛЗ	Інтервенційне *	X	1	Обов'язкове з накладенням санкцій		
	Неінтервенційне	X	1	Обов'язкове з накладенням санкцій	X	X
Специфічне зобов'язання	Інтервенційне *	X	2	Обов'язкове з накладенням санкцій		
	Неінтервенційне	X	2	Обов'язкове з накладенням санкцій	X	X
Вимагається	Інтервенційне *		3	Юридично зобов'язане		
	Неінтервенційне		3	Юридично зобов'язане	X	
Заявлене	Інтервенційне *		4	Добровільне		
	Неінтервенційне		4	Добровільне	X	

* Клінічні інтервенційні дослідження проводяться відповідно до вимог наказу МОЗ Доклінічні інтервенційні дослідження є предметом правових та етичних норм, що стосуються захисту лабораторних тварин та належної лабораторної практики.

Для заходів категорій 1-3 необхідно використовувати наступну підсумкову таблицю:

Опис заходу	Основні етапи (може бути декілька на захід)	Дата виконання (може бути декілька на захід)

Для заходів категорії 4 необхідно використовувати наступну підсумкову таблицю:

Опис заходу	Очікувана дата, коли будуть доступні результати

V.B.10. Частина IV плану управління ризиками «Плани післяреєстраційних досліджень ефективності»

На момент реєстрації лікарського засобу його ефективність оцінюється на відносно

обмежених у часі даних клінічних досліджень (зазвичай, від 6 місяців до 3 років). При цьому співвідношення користь(ефективність)/ризик лікарського засобу повинне бути позитивним. Стосовно ризиків лікарського засобу визнається, що багато з них будуть виявлені в післяреєстраційному періоді, що ж стосується ефективності, то прийнято вважати, що вона відносно постійна весь час. Однак, насправді це не завжди так.

Для більшості лікарських засобів не буде необхідності проведення післяреєстраційних досліджень ефективності. Однак, можуть існувати обставини, коли ефективність може змінюватися з часом, а також пацієнти, у яких ефективність може бути іншою, а тому будуть необхідні довгострокові дані з ефективності у післяреєстраційному періоді.

Нормативно-правові вимоги щодо лікарських засобів у педіатрії (Постанова (ЄС) No 1901/2006)¹⁰, та ВТП (Постанова (ЄС) No 1394/2007)¹¹ забезпечують правову основу і визначають потенційну необхідність довгострокового спостереження за ефективністю лікарських засобів як складову післяреєстраційного нагляду у наступних випадках:

- заява на реєстрацію лікарського засобу, що містить показання для застосування у педіатричній популяції;
- заява на внесення показання для застосування у педіатричній популяції для зареєстрованого лікарського засобу;
- заява на реєстрацію лікарського засобу для застосування у педіатрії;
- ВТП.

Крім того, проведення післяреєстраційних досліджень ефективності лікарських засобів необхідне, якщо виникають сумніви щодо ефективності, які можуть бути вирішені тільки після появи лікарського засобу на фармацевтичному ринку, або коли знання про захворювання чи клінічну методологію, що використовувалася для дослідження ефективності, вказують, що проведена оцінка ефективності може потребувати суттєвого перегляду.

Вимога щодо проведення досліджень ефективності у післяреєстраційному періоді стосується тільки зареєстрованих показань, а не досліджень для вивчення додаткових показань.

V.V.10.1. Частина IV плану управління ризиками, розділ «Резюме наявних даних з ефективності»

В якості підґрунтя для будь-яких запропонованих післяреєстраційних досліджень ефективності та з метою узагальнення інформації для резюме ПУР, необхідно надати резюме ефективності лікарського засобу, дослідження та кінцеві критерії оцінки, на яких воно ґрунтується. Якщо ПУР охоплює більше ніж один лікарський засіб, інформація повинна надаватися окремо для кожного лікарського засобу з метою полегшення її вставки у резюме ПУР. Аналогічно, лікарські засоби з більш ніж одним показанням повинні мати окреме резюме даних з ефективності для кожного з них.

Резюме даних з ефективності (максимум одна сторінка на показання/популяцію) повинне бути викладене зрозумілою мовою, і при його складанні слід враховувати наступне:

¹⁰ Регламент (ЄС) No 1901/2006 Європейського парламенту і Ради від 12 грудня 2006 про лікарські засоби для педіатрії

¹¹ Регламент (ЄС) № 1394/2007 Європейського парламенту і Ради від 13 листопада 2007 року про лікарські засоби для передової терапії (ATMPs)

- поточні (золоті) стандарти лікування;
- місце лікарського засобу у терапевтичному арсеналі (тобто, 1-а лінія лікування, рецидив і т.д.);
- короткий опис стандарту, з яким порівнювали лікарський засіб;
- кількість пацієнтів у базових дослідженнях і схеми лікування;
- результати зрозумілою мовою.

Слід коротко оцінити необхідність проведення подальших післяреєстраційних досліджень та проаналізувати наступне:

- обґрунтованість кінцевих критеріїв оцінки, на яких базується оцінка ефективності;
- застосовність даних з ефективності до всіх пацієнтів цільової популяції;
- фактори, що можуть впливати на ефективність лікарського засобу в повсякденній медичній практиці;
- варіабельність користі лікування у субпопуляціях.

В оновлених версіях ПУР, слід представляти усі подальші дані, що впливають на ефективність, та аналізувати їх вплив на користь лікарського засобу.

V.B.10.2 Таблиці післяреєстраційних досліджень ефективності

Необхідно представити зведену таблицю, що містить огляд запланованих досліджень із зазначенням термінів та етапів проведення, а також протоколів (проектів протоколів) цих досліджень, включених у додаток 8 ПУР.

У цю таблицю потрібно також включити дослідження ефективності, що є спеціальним зобов'язанням та/або умовою видачі реєстраційного посвідчення.

Дослідження ефективності, що є спеціальними зобов'язаннями та/або умовою видачі реєстраційного посвідчення:

Опис дослідження	Основні етапи (може бути декілька на одне дослідження)	Дата виконання (може бути декілька на одне дослідження)

Інші дослідження ефекту/ефективності:

Опис дослідження	Основні етапи (може бути декілька на одне дослідження)	Дата виконання (може бути декілька на одне дослідження)

V.B.11. Частина V плану управління ризиками «Заходи з мінімізації ризиків»

Заявник/власник реєстраційного посвідчення на основі специфікації з безпеки повинен оцінити, які заходи з мінімізації ризиків необхідні для вирішення кожної проблеми безпеки. План мінімізації ризиків повинен містити детальну інформацію про заходи з мінімізації ризиків, що будуть вжиті для зниження ризиків, пов'язаних з кожною проблемою безпеки. Неможливо розробити точну інструкцію щодо того, які заходи з мінімізації ризиків слід застосовувати в кожній ситуації, оскільки кожна проблема безпеки повинна розглядатися в індивідуальному порядку і залежатиме від серйозності ризику, умов закладів охорони здоров'я, показань, лікарської форми та цільової популяції. Для вирішення проблеми безпеки може використовуватися більш ніж один захід з мінімізації ризиків.

У випадках, коли лікарські засоби, що містять однакову діючу речовину суттєво відрізняються за показаннями або цільовими популяціями, може бути доцільним розробити окремий ПУР для кожного з таких лікарських засобів. Приклади ситуацій, що можуть вимагати кілька ПУР, включають:

- лікарські засоби з однією й тією ж діючою речовиною мають рецептурні та безрецептурні умови відпуску;
- лікарські засоби зі значними ризиками, показання для застосування яких перетинають зони медичного досвіду. У цьому випадку можуть існувати різні потреби у додаткових освітніх заходах для різних фахівців, оскільки області їх спеціальних знань будуть відрізнятися. Наприклад, діюча речовина, що викликає подовження QT інтервалу, швидше за все, не потребуватиме навчального матеріалу з поясненням його наслідків, та взаємодією з іншими лікарськими засобами, якщо препарат призначений для застосування виключно лікарем-кардіологом в умовах стаціонару. Проте, якщо такий лікарський засіб призначений для застосування в загальній медичній практиці або в ортопедичній хірургії, коли мало ймовірно, що лікар має відповідні спеціальні знання, то можуть бути необхідні навчальні матеріали;
- лікарські засоби з однаковою діючою речовиною, для яких існують серйозні ризики, що відрізняються в залежності від цільової популяції.

Заходи з мінімізації ризиків можуть бути рутинними або додатковими (наприклад, пряме повідомлення спеціалістами з медичною чи фармацевтичною освітою, навчальні матеріали, системи контролюваного розподілу). Всі заходи з мінімізації ризиків повинні мати чітко визначені цілі.

Всі заходи з мінімізації ризиків необхідно регулярно переглядати та оцінювати їх ефективність (див. V.B.11.4).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків та оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків більш детально будуть розглянуті в модулі XVI.

V.B.11.1. Розділ «Рутинні заходи з мінімізації ризиків» частини V ПУР

Рутинні заходи з мінімізації ризиків – це заходи, що застосовуються для усіх лікарських засобів. Вони стосуються:

- інструкції для медичного застосування лікарського засобу;
- маркування;
- розміру упаковки;

– умов відпуску.

Інструкція для медичного застосування – важливий інструмент мінімізації ризику, оскільки вона являє собою контрольований і стандартизований формат інформування про лікарський засіб працівників з медичною та фармацевтичною освітою і пацієнтів. Настанова щодо короткої характеристики лікарського засобу (SmPC)¹² містить інструкції щодо представлення даної інформації. Як уже зазначалося в розділі V.B.8.6.4., дизайн упаковки, і навіть форма випуску можуть відігравати важливу роль у запобіганні лікопов’язаних помилок.

а. Розмір упаковки

Оскільки розмір упаковки лікарського засобу реєструється, планування кількості «дозованих форм» в кожній упаковці і діапазон розмірів упаковки можна вважати однією з форм рутинних заходів з управління ризиками. Контроль кількості доз в упаковці означає, що пацієнти через певні проміжки часу будуть звертатися до лікарів, і це дасть можливість частіше спостерігати пацієнта. У крайніх випадках, можна обмежити доступність препарату тільки одним розміром упаковки і, таким чином, спробувати пов’язати призначення з необхідністю проведення медичного огляду.

Обмеження кількості доз в упаковці може бути корисним у випадках, коли існує значний ризик передозування або якщо потребує контролю доступність лікарського засобу для загальної популяції.

б. Умови відпуску

Усі лікарські засоби мають умови відпуску. Контролюючи умови, за яких лікарський засіб може бути призначений чи застосований, можна знизити ризики, пов’язані з його правильним або неправильним застосуванням.

Реєстраційне посвідчення повинно містити інформацію про будь-які умови чи обмеження на поставки чи застосування лікарських засобів, у тому числі й умови, за яких лікарський засіб може надаватися пацієнтам. Умови, за яких лікарський засіб може надаватися, зазвичай називають «правовим статусом» лікарського засобу. Як правило, він містить інформацію про те, чи вимагає придбання лікарського засобу наявності рецепта. Він може також обмежувати де лікарський засіб може застосовуватись (наприклад, тільки в стаціонарі) або хто може вводити лікарський засіб (наприклад, тільки спеціалісти).

Для лікарських засобів, що наявні лише за рецептом, можуть висуватися додаткові умови, класифікуючи лікарські засоби як такі, що наявні лише або за обмеженим рецептом, або спеціальним рецептом

Обмежений рецепт (ограниченное выписывание рецепта)

Це може використовуватися для контролю того, хто може розпочинати лікування, прописувати лікарський засіб, та закладу, в якому препарат може призначатися або використовуватися. Для вирішення питання чи підлягає лікарський засіб обмеженому застосуванню, слід враховувати наступні чинники:

- лікарський засіб, через його фармацевтичні характеристики або новизну чи в інтересах охорони здоров’я, може застосовуватись тільки в умовах стаціонару;
- лікарський засіб застосовується для лікування захворювань, що повинні діагностуватись в умовах стаціонару або у закладах охорони здоров’я з належним

¹² http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpe_guideline_rev2_en.pdf

діагностичним обладнанням, хоча застосування та спостереження можуть здійснюватися в іншому місці; або

- лікарський засіб призначений для амбулаторного застосування, однак може призвести до дуже серйозних побічних реакцій, а тому вимагає рецепта лікаря чи особливого нагляду за пацієнтом протягом усього лікування [Стаття 71(3)].

Хоча умови відпуску не є заходом, який заявник може безпосередньо використовувати з метою зниження ризиків, заявник може звернутися до уповноваженого органу про надання особливих умов відпуску для його лікарському засобу.

Однак, трактування поняття «спеціаліст» відрізняється у різних країнах. Так, на практиці, термін «спеціаліст», як правило, вживається у розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування/короткої характеристики на препарат як: «лікування здійснюється лікарем, який має досвід у лікуванні <назва хвороби>». Хоча таке обмеження як застосування лікарського засобу в умовах стаціонару на практиці може гарантувати, що лікарський засіб завжди призначається спеціалістом, воно все ж повинно врівноважуватися з незручностями для пацієнтів, оскільки вони будуть вимушені відвідувати стаціонарний медичний заклад для одержання кожного рецепту. Необхідно також уважно проаналізувати в яких саме закладах охорони здоров'я лікарський засіб можна безпечно застосовувати. Оскільки, наприклад, термін «клініка» має різні конотації в залежності від країни, тому слід зазначати вид необхідного обладнання, а не заклад охорони здоров'я, наприклад «застосування в закладах охорони здоров'я, у яких наявне реанімаційне обладнання».

Спеціальне медичне застосування (Special medical prescription – спеціальний медичний рецепт)

При включенні лікарського засобу до категорії спеціального медичного застосування, слід враховувати наступні фактори:

- лікарський засіб містить у підконтрольній кількості речовину, що визначається міжнародними конвенціями, такими як конвенції ООН 1961 і 1971 років, як наркотичний засіб або психотропна речовина;
- лікарський засіб при його неправильному застосуванні з великою ймовірністю може становити значну загрозу зловживань, формування залежності чи застосування не за призначенням з незаконною метою; або
- лікарський засіб містить речовину, яку, в силу її новизни або властивостей, можна в якості запобіжного заходу віднести до групи, зазначеної у попередньому пункті.

Більшість проблем безпеки можна належним чином вирішити шляхом рутинних заходів з мінімізації ризиків. Однак, для деяких ризиків тільки рутинних заходів може бути недостатньо і необхідні додаткові заходи з мінімізації ризиків.

V.B.11.2. Розділ «Додаткові заходи з мінімізації ризиків» частини V ПУР

Додаткові заходи з мінімізації ризиків – це діяльність з мінімізації ризиків, що не належить до рутинних заходів, перерахованих вище. Додаткові заходи з мінімізації ризиків слід застосовувати тільки тоді, коли вони дійсно необхідні для безпечного і ефективного застосування лікарського засобу. Такі заходи повинні бути науково обґрунтованими і розроблятися та реалізовуватися кваліфікованими особами. Якщо пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризиків, необхідно надати їх детальний опис та обґрунтування доцільності.

Багато додаткових заходів з мінімізації ризиків базуються на комунікації, що

спрямована на доповнення інформації, що міститься в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці на препарат. Будь-які комунікативні матеріали повинні зосереджуватися на меті мінімізації ризиків і не повинні виглядати так, щоб їх можна було переплутати з рекламними матеріалами або містити рекламні матеріали. Більш детальний опис та настанова з додаткових заходів з мінімізації ризиків буде надано в модулі XVI.

Дуже важливо до розробки заходів з мінімізації ризиків залучати відповідних фахівців/експертів. Якщо існує ймовірність, що специфічні заходи з мінімізації ризиків потребуватимуть адаптації до різних систем охорони здоров'я, заявникам/власникам реєстраційних посвідчень рекомендується обговорювати плани мінімізації ризиків з уповноваженими органами якомога раніше. У випадку необхідності запровадження дуже складних заходів з мінімізації ризиків може бути доцільно зв'язатися з уповноваженими органами в країнах, де планується реалізовувати лікарський засіб, ще до надання пропозицій з мінімізації ризиків або під час процедури оцінки. Якщо можливо і доцільно, то пропоновані заходи з мінімізації ризиків слід обговорити з пацієнтами і працівниками з медичною чи фармацевтичною освітою у випадках, коли заходи з мінімізації ризиків будуть спрямовані саме на них.

У разі необхідності, повна інформація про додаткові заходи з мінімізації ризиків (у тому числі макети) повинна бути представлена в додатках 10 і 11 ПУР.

Навчальні матеріали

Будь-який навчальний матеріал не може носити рекламний характер. При розробці навчального матеріалу рекомендується консультуватися з експертами з комунікацій, пацієнтами та працівниками з медичною і фармацевтичною освітою. За необхідності, можна розробити пілотну версію навчальних матеріалів.

Остаточна версія навчального матеріалу повинна бути затверджена уповноваженим органом.

Уповноважений орган може зобов'язати заявників/власників реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що містять однакові діючі речовини, мати навчальний матеріал з якомога більш близьким оформленням, змістом, кольором і форматом для уникнення заплутування пацієнта. Ця вимога може бути поширена і на інші матеріали для пацієнтів, такі як картки оповіщення пацієнтів і картки моніторингу пацієнтів. З цієї причини заявникам/власникам реєстраційних посвідчень наполегливо рекомендується уникати використання логотипів компанії або торгових марок чи запатентованого матеріалу в навчальних матеріалах.

Більш детальна настанова з додаткових заходів з мінімізації ризиків буде надана в модулі XVI.

V.B.11.3. Формат плану з мінімізації ризиків

Необхідно вирішити кожну проблему безпеки, визначену в резюме специфікації з безпеки. Якщо не пропонуються заходи з мінімізації ризику, то навпроти мети повинна стояти позначка «не запропоновано».

Для кожної проблеми безпеки необхідно надати наступну інформацію:

- цілі ПУР;
- рутинні заходи з мінімізації ризиків;
- додаткові заходи з мінімізації ризиків (якщо такі є), відповідні цілі і обґрунтування

необхідності;

- як ефективність кожного (або всіх) заходів з мінімізації ризиків буде оцінюватися з точки зору досягнення поставлених цілей;
- яка мета мінімізації ризиків, тобто які критерії оцінки успішності;
- основні етапи оцінки та звітності.

Для рутинних заходів з мінімізації ризиків слід надати пропонований текст у інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці лікарського засобу або його коротке викладення разом з інформацією про будь-які інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, пропоновані для вирішення даної проблеми безпеки.

V.B.11.4. Частина V плану управління ризиками, розділ «Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків»

Заходи з мінімізації ризиків – це діяльність у сфері охорони здоров'я, спрямована на запобігання або зниження ймовірності розвитку побічних реакцій, пов'язаних з впливом лікарського засобу, чи зменшення їх тяжкості/впливу на пацієнта. В належній практиці фармаконагляду терміни «заходи з мінімізації ризиків» та «діяльність з мінімізації ризиків» використовуються як синоніми. Успішність заходів з мінімізації ризиків повинна оцінюватись протягом життєвого циклу лікарського засобу з тим, щоб звести до мінімуму тягар побічних реакцій і, таким чином, оптимізувати загальний показник користь/ризик.

Після оновлення ПУР, план з мінімізації ризиків повинен містити оцінку впливу рутинних та/або додаткових заходів з мінімізації ризиків. Якщо доречно/актуально, така інформація може бути представлена в регіонах. Необхідно також включити результати будь-яких досліджень з оцінки впливу заходів з мінімізації ризиків або інших досліджень заходів з мінімізації ризиків якщо такі проводились. При проведенні такої оцінки власник реєстраційного посвідчення повинен досліджувати фактори, що сприяють успіху чи недолікам заходів з мінімізації ризиків. Якщо якась стратегія мінімізації ризиків виявляється неефективною або стає причиною надмірного навантаження на пацієнтів чи систему охорони здоров'я, то необхідно запровадити альтернативні заходи. Власник реєстраційного посвідчення повинен завжди коментувати чи потрібні додаткові або інші заходи з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

У деяких випадках може бути вирішено, що мінімізація ризиків не може забезпечити необхідне позитивне співвідношення користь/ризик і, що лікарський засіб або повинен бути відкликаний з ринку, або застосовуватися лише у пацієнтів, у яких користь переважає над ризиками.

Більш детальна настанова щодо моніторингу ефективності заходів з мінімізації ризиків буде надана у модулі XVI.

V.B.11.5. Частина V плану управління ризиками, розділ «Резюме заходів з мінімізації ризиків»

Необхідно надати підсумкову таблицю рутинних і додаткових заходів з мінімізації ризиків з розподілом по проблемах безпеки.

V.B.12. Частина VI плану управління ризиками «Резюме заходів в плані

управління ризиками для кожного лікарського засобу»

Резюме ПУР для кожного лікарського засобу повинно бути оприлюднено. Резюме повинно містити ключові елементи ПУР з особливим акцентом на заходи з мінімізації ризиків. Що стосується специфікації з безпеки лікарського засобу, то вона повинна містити важливу інформацію про потенційні і виявлені ризики та відсутню інформацію.

Може виникнути необхідність надання резюме ПУР різним зацікавленим сторонам у різних форматах. Базуючись на інформації, що міститься у частині VI ПУР, уповноважений орган вважає прийнятними два формати публічного резюме ПУР: у вигляді резюме звіту з оцінки (EPAR), а також більш детальне резюме ПУР у вигляді окремого документу. Щодо публічного резюме ПУР передбачена його послідовна імплементація. Який саме формат буде використовуватися залежатиме від виду лікарського засобу.

Уся необхідна для створення цих двох документів інформація міститься у частині VI «резюме ПУР» і описана у розділах V.B.12.1-V.B.12.7. Резюме ПУР необхідно створювати для всіх лікарських засобів, для яких розробляється ПУР, незалежно від процедури реєстрації.

Написане заявником/власником реєстраційного посвідчення резюме ПУР повинно оцінюватися в процесі експертизи ПУР. Остаточний формат резюме і процеси для його підготовки та публікації все ще є предметом обговорення. Як тільки буде доступна більш детальна інформація, – вона буде опублікована на веб-сайті уповноваженого органу.

V.B.12.1. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Формат і зміст резюме ПУР»

Резюме ПУР – це наукове резюме, написане для пересічного читача. У випадках, коли ПУР розробляється для більше ніж одного лікарського засобу, необхідно створити окремі резюме ПУР для кожного лікарського засобу. З метою надання збалансованої інформації, описані в ПУР ризики, повинні розглядатися разом з основними перевагами лікарського засобу. Необхідно уникати технічних термінів, аббревіатур і скорочень, якщо ж вони необхідні – потрібно їх розтлумачити.

Резюме частини VI ПУР повинне містити наступну інформацію, ґрунтовану на модулях SI, SVIII і частин IV і V ПУР:

- огляд епідеміології хвороби;
- резюме переваг лікування;
- невідома інформація, пов'язана з перевагами лікування;
- резюме проблем безпеки:
 - важливі виявлені ризики;
 - важливі потенційні ризики;
 - відсутня інформація;
- резюме заходів з мінімізації ризиків з розбивкою по проблемах безпеки;
- запланована план програма проведення післяреєстраційних досліджень;
- дослідження, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення (див. розділи V.B.9.4

та V.B.10.2);

– важливі зміни у ПУР.

V.B.12.2. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Огляд епідеміології хвороби»

Заявник/власник реєстраційного посвідчення повинен узагальнити епідеміологічні дані щодо хвороби/стану організму, для лікування і профілактики яких призначений лікарський засіб (як описано у модулі SI ПУР), та викласти їх у спокійній манері, доступною для цільової популяції мовою. Якщо лікарський засіб застосовується для лікування захворювання різної тяжкості, у цьому розділі слід наголосити про це та проаналізувати. Дані щодо захворюваності та смертності слід висвітлювати обережно, при цьому зберігаючи їх фактичну точність. Якщо для оцінки результативності лікування використовується показник виживання, то необхідно підкреслити, що, за визначенням, показники виживання (наприклад, 5-річне виживання) відносяться до середньостатистичних показників.

Для лікарських засобів, що застосовуються з діагностичною метою чи використовуються для анестезії або з іншою подібною метою, не пов'язаною із захворюванням/станом організму, цю частину можна опустити.

V.B.12.3. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Резюме переваг лікування»

У цьому розділі слід дуже стисло представити ключову інформацію про результати базових досліджень і будь-які додаткові важливі докази користі від лікування. Текст не повинен перевищувати 200 слів (300 слів для лікарських засобів з багатьма показаннями).

V.B.12.4. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Невідома інформація, пов'язана з користю від лікування»

У цьому розділі слід коротко охарактеризувати чи однакова ефективність лікарського засобу у всіх пацієнтів цільової популяції. Необхідно стисло описати субпопуляції, у яких досвід застосування лікарського засобу обмежений, або очікується, що ефективність у них буде іншою (наприклад, з урахуванням таких факторів як вік, стать, раса та органа недостатність).

V.B.12.5. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Резюме проблем безпеки»

У цьому розділі необхідно стисло описати проблеми безпеки зрозумілою широкому загалу мовою. Розділ повинен включати дані про частоту і тяжкість проблем безпеки для важливих виявлених ризиків та можливості їх запобігання.

Ризик	Що відомо	Можливість запобігання
Ризик 1		
Ризик 2 і т.д.		

Необхідно пояснити причини, чому важливі потенційні ризики вважаються потенційними ризиками (наприклад, токсикологія в дослідженнях на тваринах, відомий ефект, що властивий іншим лікарським засобам певної хіміко-терапевтичної або

фармакологічної групи лікарських засобів), разом з факторами невизначеності, наприклад, «зустрічається при застосуванні інших лікарських засобів цього ж класу, однак не виявлено у клінічних випробуваннях даного лікарського засобу, в яких досліджувалось 3761 осіб».

Ризик	Що відомо
Ризик 1	
Ризик 2 і т.д.	

Стосовно відсутньої інформації, слід зазначити (використовуючи описаний вище формат), що вона не була вивчена, вказати її актуальність для цільової групи і надати рекомендації, наприклад, протипоказання, необхідність використовувати з обережністю і т.п.

V.B.12.6. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Резюме заходів з мінімізації ризиків по кожній проблемі безпеки»

Детальна інформація про рутинні заходи з мінімізації ризиків буде представлена в опублікованому резюме у формі посилання на інформацію про лікарський засіб.

Для кожної проблеми безпеки, для якої передбачені додаткові заходи з мінімізації ризиків, необхідно надати короткі відомості про ці заходи. Необхідно зазначити мету і обґрунтування для кожного пропонованого заходу, наприклад:

Додаткові заходи з мінімізації ризику передбачені для наступних ризиків:

Тромбоемболічні явища

Навчання працівників з медичною і фармацевтичною освітою та пацієнтів

Мета і обґрунтування

Для розуміння пацієнтами та працівниками з медичною і фармацевтичною освітою ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень і відповідного управління цим ризиком.

Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, і фармацевтам будуть надані навчальні матеріали з попередженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Буклет для пацієнтів буде інформувати пацієнтів про симптоми тромбоемболічних ускладнень, і про важливість при їх появі негайного звернення по медичну допомогу
- Пряма комунікація з працівниками з медичною та фармацевтичною освітою перед виходом на ринок (лист «Шановні працівники з медичною та фармацевтичною освітою»).

У разі наявності проблем безпеки, специфічних для конкретного показання або популяції, або у випадку ВТП, може бути доцільним структурувати ризики відповідно до заголовків, запропонованих в модулі SVII.

V.B.12.7. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Запланована програма проведення післяреєстраційних досліджень»

Дані повинні бути представлені у вигляді таблиці із зазначенням запланованої діяльності щодо досліджень ефективності та подальшого вивчення проблем безпеки. У цій таблиці повинні бути об'єднані дані з розділів V.B.9.4. та V.B.10.2. Таблиця повинна включати назву дослідження, цілі дослідження, проблеми безпеки або питання ефективності, що розглядаються, статус і плановані дати надання результатів.

Перелік досліджень плану післяреєстраційних досліджень

Дослідження	Цілі	Проблема безпеки/питання ефективності, що розглядається	Статус	Планована дата надання (проміжних і заключних) результатів
Дослідження 1				
Дослідження 2 і т.д.				

Дослідження, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення

Інформація про те, які дослідження, зазначені у вищенаведеній таблиці є умовою видачі реєстраційного посвідчення, наприклад, «Жодне з перерахованих вище досліджень не є умовою видачі реєстраційного посвідчення».

V.B.12.8. Частина VI плану управління ризиками, розділ «Резюме змін до плану управління ризиками»

Інформацію слід надати у вигляді таблиці. Така таблиця повинна містити перелік усіх істотних змін до ПУР у хронологічному порядку. У таблицю потрібно включити, наприклад, дату і номер версії ПУР коли були додані нові проблеми безпеки, видалені або змінені існуючі, дату і версію ПУР коли були додані або завершені нові дослідження, а також короткий опис змін до заходів з мінімізації ризиків і відповідні дати, коли ці зміни були узгоджені. Оскільки зміни до заходів з мінімізації ризиків, пов'язані із подачею заяв на зміни, дати змін до заходів з мінімізації ризиків повинні співпадати з рішенням уповноваженого органу. Датою проблем безпеки і досліджень є дата ПУР, в якому вони вперше були описані.

V.B.13. Частина VII плану управління ризиками, розділ «Додатки до плану управління ризиками»

ПУР повинен містити перераховані нижче додатки. Додатки 1-3, 10 і 11 повинні надаватися для кожного лікарського засобу в ПУР. Якщо інформація, що повинна бути зазначена у додатку, не доступна, про це необхідно зазначити у відповідному додатку. Якщо одне дослідження стосується питань III і IV частин ПУР, його необхідно включити у додаток 6 ПУР з перехресним посиланням на додаток 8 ПУР.

Додаток 1 ПУР:	Інтерфейс між ПУР і EudraVigilance / EPITT (тільки електронна версія) Див. http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/EURiskManagementPlans.asp
Додаток 2 ПУР:	Діюча (або пропонована, якщо лікарський засіб не зареєстрований) інструкція для медичного застосування/коротка характеристика

	лікарського засобу. Якщо існує декілька версій інструкції для медичного застосування/короткої характеристики на лікарський засіб, необхідно вказувати, в якій країні вони діють. По можливості слід надати основну/базову інструкцію для медичного застосування/коротку характеристику лікарського засобу разом зі змінами до неї в кожній з країн.
Додаток 3 ПУР:	Світовий статус реєстраційного посвідчення з розбивкою по країнах (в тому числі, Європейська економічна зона (ЄЕЗ)) із зазначенням наступної інформації: – поточний стан реєстрації (zareєстровано/відмовлено/розглядається/призупинено/закінчився термін дії реєстраційного посвідчення/призупинено) – дата (дати) реєстрації/відмови/призупинення/закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення/призупинення – дата виходу на ринок/вилучення з ринку – торгова назва(и) – будь-які пояснювальні коментарі.
Додаток 4 ПУР:	Синопис поточних і завершених програм клінічних випробувань
Додаток 5 ПУР:	Синопис поточних і завершених програм фармакоепідеміологічних досліджень
Додаток 6 ПУР:	Протоколи пропонованих і поточних досліджень категорій 1-3 розділу «Зведена таблиця додаткових заходів з фармаконагляду» частини III ПУР
Додаток 7 ПУР:	Форми для подальшого відстеження (follow-up) специфічних побічних реакцій
Додаток 8 ПУР:	Протоколи пропонованих та поточних досліджень в частині IV ПУР
Додаток 9 ПУР:	Синопис нещодавніх звітів з досліджень для частин III-IV ПУР
Додаток 10 ПУР:	Детальна інформація про пропоновані додаткові заходи з мінімізації ризиків (якщо є)
Додаток 11 ПУР:	Макети-приклади українською мовою матеріалів для медичних і фармацевтичних працівників і пацієнтів
Додаток 12 ПУР:	Інші дані (включаючи довідкові матеріали)

IV.B.14. Зв'язок між планом управління ризиками та регулярно оновлюваним звітом з безпеки

У післяреєстраційному періоді основними документами з фармаконагляду є ПУР та РОЗБ. Хоча зазначені документи певною мірою перекривають одне одного, їх основні цілі різні, а ситуації коли вимагається їх надання не завжди однакові. Основною метою створення РОЗБ є комплексна оцінка співвідношення користь/ризик у післяреєстраційному періоді, а основною метою ПУР – до- та післяреєстраційне управління користю/ризиком та планування. Це два взаємодоповнюючі документи. Що стосується їх подання до уповноважених органів, то в той час як для великої кількості лікарських засобів повинні бути представлені обидва документи, для інших лікарських засобів вимагається тільки один в залежності від того, на якій стадії життєвого циклу такий лікарський засіб знаходиться. Тому ці документи повинні бути самостійними, проте певні модулі можуть бути однаковими для запобігання дублювання зусиль.

РОЗБ оцінює загальний профіль безпеки лікарського засобу як частину комплексної оцінки користь/ризик лікарського засобу за визначені періоди часу і як такий розглядає загальний профіль користі та ризику лікарського засобу (і набагато більш широкий діапазон (підозрюваних) побічних реакцій). Вважається, що лише невелика частина з них буде класифікована як важливі виявлені або важливі потенційні ризики, що становитимуть проблеми безпеки та будуть обговорені у ПУР. Рішення про внесення побічної реакції до розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування/короткої характеристики лікарського засобу не є достатньою підставою для включення такої побічної реакції в якості проблеми безпеки до ПУР (див. V.B.8.7.2.).

У випадку коли РОЗБ і ПУР повинні надаватися одночасно, ПУР повинен відображати висновки РОЗБ. Наприклад, якщо новий сигнал оцінюється в РОЗБ як важливий виявлений або важливий потенційний ризик, цей ризик повинен бути включений в якості проблеми безпеки в оновлену версію ПУР, що подається разом із РОЗБ. План з фармаконагляду і план з мінімізації ризиків повинні оновлюватись для того, щоб відображати пропозиції власника реєстраційного посвідчення щодо подальшого вивчення проблем безпеки і мінімізації ризиків.

V.B.14.1. Модулі розділи), спільні для регулярно оновлюваного звіту з безпеки та плану управління ризиками

Модульний формат РОЗБ та ПУР запроваджений з метою мінімізації дублювання та дозволяє використовувати спільні (розділи) модулі як взаємозамінні для обох документів. Спільні модулі (розділи) РОЗБ та ПУР наведено у таблиці нижче.

Таблиця V.3: Спільні модулі (розділи) ПУР та РОЗБ (можуть бути не в однаковому форматі)

Модуль (розділ) ПУР	Модуль (розділ) РОЗБ
Частина II, модуль SV – «Післяреєстраційний досвід», розділ «Заходи з безпеки, що прийняті регуляторними органами та/або власниками реєстраційних посвідчень»	Розділ 3 – «Заходи з безпеки, прийняті протягом звітного періоду»
Частина II, модуль SV – «Післяреєстраційний досвід», розділ «Експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді за виключенням пацієнтів, які були включені у дослідження»	Підрозділ 5.2 – «Кумулятивна та інтервальна експозиція у післяреєстраційному періоді»
Частина II, модуль SVII – «Виявлені та потенційні ризики»	Підрозділ 16.4 – «Характеристика ризиків»
Частина II, модуль SVIII – «Резюме проблем безпеки» (у версії ПУР на початок звітного періоду РОЗБ)	Підрозділ 16.1 – «Резюме проблем безпеки»
Частина V – «Заходи з мінімізації ризиків», розділ «Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків»	Підрозділ 16.5 - «Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовується)»

V.B.15. Принципи оцінки планів управління ризиками

Принциповими моментами, які необхідно враховувати при підготовці чи оцінці ПУР лікарського засобу, є:

а. Специфікація з безпеки

- Чи включені усі відповідні розділи до специфікації з безпеки?
- Чи всі відповідні дані були оцінені при складанні специфікації з безпеки, тобто чи є важливі (не вирішені) питання з інших частин досьє, що не розглядалися в специфікації з безпеки?
- Якщо якісь субпопуляції з цільової популяції не досліджувалися, чи включені відповідні проблеми безпеки, пов'язані з можливими ризиками та відсутньою інформацією?
- Які існують обмеження бази даних з безпеки і які гарантії вона надає щодо профілю безпеки лікарського засобу?
- Чи існують специфічні ризики крім розглянутих в рамках ICH-E2E, наприклад, застосування не за показанням, неправильне застосування та зловживання, передача інфекційних захворювань, лікопов'язана помилка тощо?
- Чи справжні проблеми безпеки (тобто важливі виявлені ризики, важливі потенційні ризики та відсутня інформація) лікарського засобу розглянуті у специфікації з безпеки?
- Чи всі проблеми безпеки референтного лікарського засобу були включені до специфікації безпеки у випадку подання заяви на реєстрацію генеричного чи гібридного лікарського засобу?
- Чи відповідає показанням та сучасній медичній практиці місце лікарського засобу в терапевтичному арсеналі, як воно описане?

b. План з фармаконагляду

- Чи всі проблеми безпеки із специфікації з безпеки включені до плану з фармаконагляду?
- Чи достатньо застосування рутинних заходів з фармаконагляду чи необхідні додаткові заходи з фармаконагляду?
- Чи чітко визначені й описані та придатні для виявлення чи характеристики ризиків або отримання відсутньої інформації заходи, представлені в плані з фармаконагляду?
- Чи чітко ідентифіковані дослідження з безпеки, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення?
- Чи наявні у ПУР відповідні пропозиції для моніторингу лікопов'язаної помилки, у разі якщо лікопов'язана помилка є проблемою безпеки?
- Чи необхідні та/або корисні пропоновані додаткові дослідження?
- Чи достатньо проведення досліджень, пропонованих у плані з фармаконагляду, для вирішення наукових питань і чи доцільні ці дослідження, у разі якщо надаються проекти протоколів досліджень?
- Чи визначено належні терміни та етапи для пропонованих заходів, надання їх результатів і оновлень плану заходів з фармаконагляду?

c. План післяреєстраційних досліджень ефективності

- Чи відповідає змісту досьє опис ефективності лікарського засобу, і на яких дослідженнях та кінцевих точках на яких він базувався?

- Чи всі пропонувані дослідження мають за основну мету відповідь на наукове питання і чи не планується будь-яке з них для зростання застосування лікарського засобу?

d. Заходи з мінімізації ризиків

- Чи відображені усі важливі виявлені ризики і відсутня інформація в інформації про лікарський засіб?
- Чи існують якісь достатньо значимі потенційні ризики для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу, інформація про які повинна бути включена в інформацію про лікарський засіб?
- Чи належним чином сформульована та чи у відповідних розділах інструкції для медичного застосування лікарського засобу/короткій характеристиці на препарат розміщена пропонувана редакція інформації про ризик?
- Чи розглянув власник реєстраційного посвідчення шляхи зниження лікопов'язаних помилок?
- Чи було це відображено у інформації про лікарський засіб (у тому числі, розробка пристрою у разі потреби) та дизайні упаковки?
- Чи відповідні та адекватні запропоновані заходи з мінімізації ризиків?
- Чи запропоновані додаткові заходи з мінімізації ризиків, і якщо так, то чи пропорційні вони ризикам, достатньо вмотивовані?
- Чи належно описані методології для оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків та чи є такі методології відповідними?
- Чи визначені апріорі критерії оцінки успішності додаткових заходів з мінімізації ризику?

e. Резюме плану управління ризиками

- Чи є резюме ПУР правдивим відображенням ПУР?
- Чи представлені належним чином факти?
- Чи відповідає зміст, формат і формулювання резюме ПУР цільовій аудиторії?
- Чи були дотримані всі необхідні формати?

f. При експертизі оновлень ПУР

- Чи включені нові дані у специфікацію з безпеки?
- Чи внесені відповідні зміни до плану з фармаконагляду (якщо необхідно у розрізі нових даних)?
- Чи наявна оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків?
- Чи були запропоновані відповідні зміни до заходів з мінімізації ризиків, якщо вони необхідні?
- Чи передбачають нові дані необхідність офіційної оцінки співвідношення ризик/користь (якщо така оцінка ще не була зроблена у РОЗБ)?

V.B.16. Системи якості та управління записами

У підготовці ПУР можуть брати участь багато експертів, однак остаточна відповідальність за його якість, точність та наукову цілісність лежить на заявнику/власнику реєстраційного посвідчення. Таким чином, уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, (контактна особа з фармаконагляду на національному рівні, підпорядкована УОВФ) повинна бути в курсі, і мати достатні повноваження для контролю його змісту. Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за оновлення ПУР у випадку появи нової інформації, та повинен застосовувати принципи якості, викладені у модулі I. Власник реєстраційного посвідчення повинен реєструвати факти надання ПУР уповноваженим органам, а також значних змін у ПУР. Ці записи, ПУР, а також будь-які документи, що стосуються інформації, представленої в ПУР, можуть бути предметом аудиту та інспекцій з боку інспекторів з фармаконагляду.

V.C. Функціонування системи управління ризиками в Україні

Управління ризиками історично зосереджувалось лише на зниженні ризиків. Однак, для того щоб оцінити співвідношення користь/ризик, ризики необхідно розглядати в контексті користі від застосування лікарського засобу.

V.C.1. Правова основа для запровадження управління ризиками

Директива 2001/83/ЕС та Постанова (ЕС) № 726/2004 із змінами, містять багато вимог з фармаконагляду і, зокрема, управління ризиками. Наступні статті містять головні посилання на правові основи управління ризиками.

Директива 2001/83/ЕС

Стаття 8(3), стаття 21а, Стаття 22а, Стаття 22С, Стаття 104, Стаття 106 (С), Стаття 127а
Імплементатійна постанова Комісії (ЕУ) № 520/512

Стаття 30, Стаття 31, Стаття 32, Стаття 33, Додаток 1

Постанова (ЕС) № 726/2004

Стаття 6, Стаття 9(4), стаття 10а, Статті 23(3), стаття 26(с)

Постанова (ЕС) № 1901/2006

Стаття 34

Постанова (ЕС) № 1394/2007

Стаття 14

V.C.2. Управління ризиками в Україні

Основна мета управління ризиками – забезпечення того, щоб користь від застосування лікарського засобу якомога більше перевищувала ризики від його застосування у кожного окремого пацієнта і у цільовій популяції в цілому

Заявник/власник реєстраційного посвідчення, повинен включати у ПУР усі лікарські засоби, що містять однакову діючу речовину, крім випадків, коли подання даних окремо вимагається уповноваженим органом або погоджене з ним на прохання заявника/власника реєстраційного посвідчення. Потребу в об'єднаних чи окремих ПУР потрібно визначати виходячи з прагматичних та практичних міркувань.

V.C.3. Ситуації, коли повинен надаватись план управління ризиками

Надання ПУР або його оновленої версії може вимагатися в будь-який момент життєвого циклу лікарського засобу, тобто, як у перед-, так і у післяреєстраційний період.

Відповідно до діючого законодавства ПУР, що описує систему управління ризиками, яку заявник запровадить для лікарського засобу, разом з резюме ПУР повинен надаватися у складі документів, що подаються на реєстрацію.

Крім того, ПУР чи його оновлена версія повинні надаватися у наступних випадках:

- у складі документів про поданні заяви про внесення значних зміни до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб:

- нова лікарська форма;
- новий спосіб введення;
- новий процес виробництва лікарського засобу біотехнологічного походження;
- педіатричні показання;
- інші суттєві зміни в показаннях;

Значними змінами в показаннях є зміна затверджених показань лікарського засобу, коли нова цільова популяція істотно відрізняється від тієї, для якої препарат був зареєстрований до цього. Це включає, однак не обмежується наступним: нові показання до застосування, нова вікова група (наприклад, педіатричні показання) або перехід від лікування популяції з більш тяжким захворюванням до менш тяжкого. Це може також включати перехід з 2-го ряду лікування чи іншої терапії або у випадку онкологічних препаратів зміна на супутнє лікування, зазначене в показаннях.

- на вимогу уповноваженого органу, коли існує небезпека ризику, що впливає на співвідношення ризик/користь;
- разом із заключним звітом про дослідження, результати якого впливають на ПУР;
- разом з РОЗБ для окремого зареєстрованого лікарського засобу, якщо зміни в ПУР є результатом оцінки даних, представлених у РОЗБ.

Необхідність надання ПУР чи його оновленої версії потрібно обговорити з уповноваженим органом задовго до подачі заяви про внесення значних зміни до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб.

Оновлену версію ПУР необхідно надавати завжди у випадках, якщо існує значний ризик зміни співвідношення ризик/користь одного або декількох лікарських засобів, включених до ПУР.

V.C.3.1. Вимоги у специфічних ситуаціях

Зазвичай повинні подаватися усі частини ПУР. Однак, за обставин, описаних нижче, деякі частини або модулі ПУР можуть бути пропущені (див. табл. V.3), якщо уповноважений орган не вимагає іншого. Проте, будь-які проблеми безпеки, ідентифіковані для референтного/оригінального лікарського засобу в модулі, пропущеному у ПУР генеричного лікарського засобу, повинні бути включені у модуль SVIII ПУР, крім випадків коли вони більше не актуальні.

а. Заяви на реєстрацію генеричних лікарських засобів

У ПУР, що подається разом з матеріалами на реєстрацію генеричного лікарського засобу, модулі SI-SVII можуть бути пропущені. Модуль SVIII ПУР повинен базуватися на проблемах безпеки референтного/оригінального лікарського засобу, крім випадків коли генеричний лікарський засіб суттєво відрізняється за характеристиками, що можуть стосуватися безпеки, або якщо уповноважений орган вимагає інше. Якщо референтний/оригінальний лікарський засіб не має ніяких додаткових заходів з фармаконагляду або досліджень ефективності, що були умовою видачі реєстраційного посвідчення, частини III і IV ПУР генеричного лікарського засобу можуть бути пропущені. Частина VI повинна базуватись на відповідній публічній версії резюме референтного/оригінального лікарського засобу.

Подальші інструкції щодо ситуацій, коли референтний/оригінальний лікарський засіб не має ПУР, будуть надані окремо.

Оновлені версії ПУР генеричних лікарських засобів повинні містити модуль SV ПУР.

б. Заяви на реєстрацію лікарських засобів за процедурою інформованої згоди

У цьому випадку ПУР повинен бути аналогічним ПУРу лікарського засобу, на який здійснюється посилання. ПУР вимагається навіть, якщо лікарський засіб, на який здійснюється посилання, не має ПУР.

с. Заяви на реєстрацію гібридних лікарських засобів або фіксованих комбінацій

В модулях SII і SIII таких ПУР слід представити тільки дані про фіксовану комбінацію або дані, що стосуються відмінностей з референтним/оригінальним лікарським засобом.

д. Заяви на реєстрацію лікарських засобів, які мають добре вивчене медичне застосування

Модулі SI-SVII ПУР можуть бути пропущені.

е. Заяви на реєстрацію лікарського засобу за новими показаннями, коли у заявника вже є зареєстровані протягом 10 і більше років лікарські засоби з такою ж діючою речовиною

У випадку подання заяви на реєстрацію нового лікарського засобу з діючою речовиною, на яку заявник вже має зареєстрований один або декілька лікарських засобів та якщо

- 1) лікарський засіб не підпадає під тип заяви на лікарський засіб, який має добре вивчене медичне застосування; і
- 2) заявник не має ПУР для жодного з уже зареєстрованих лікарських засобів з тією ж діючою речовиною; і
- 3) уже зареєстровані лікарські засоби знаходяться на ринку України протягом 10 та більше років до подання заяви.

Дані клінічних випробувань, що стосуються уже зареєстрованих лікарських засобів, можуть бути виключені з модуля SIII ПУР, а модуль SIV ПУР повинен містити дані лише щодо цільових груп, яких стосується нова заява, якщо інше не вимагається уповноваженим органом. Проте можна включити дані щодо досвіду застосування вже зареєстрованих лікарських засобів в спеціальних популяціях, які є предметом модуля SIV ПУР.

Таблиця V.4. Вимоги для нових заяв про державну реєстрацію лікарського засобу

Вид нової заяви	Частина I	Частина II – Модуль SI	Частина II – Модуль SII	Частина II – Модуль SIII	Частина II – Модуль SIV	Частина II – Модуль SV	Частина II – Модуль SVI	Частина II – Модуль SVII	Частина II – Модуль SVIII	Частина III	Частина IV	Частина V	Частина VI	Частина VII
Нова діюча речовина	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Біоподібний лікарський засіб	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Інформована згода	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	*	✓	*	✓
Генеричний лікарський засіб	✓								✓	*	*	✓	*	✓
Гібридні лікарські засоби	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Фіксовані комбінації	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
«Добре вивчене медичне застосування»	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
«Така ж діюча речовина»	✓	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

^ Може бути пропущено за певних обставин

* Модифіковані вимоги

f. Первинний план управління ризиками на лікарські засоби, що знаходяться на ринку протягом 10 і більше років

Якщо інше не вимагається уповноваженим органом, власники реєстраційних посвідчень, від яких вимагається подати первинні ПУР для зареєстрованих лікарських засобів, можуть пропустити модулі SIII і SIV у випадку, якщо:

- лікарський засіб до вимоги надання ПУР знаходився на фармацевтичному ринку протягом 10 і більше років, та
- вимога надання ПУР не пов'язана із заявою про внесення значних зміни до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб.

Якщо умова 2 не виконується, то дані клінічних випробувань, пов'язані зі змінами, повинні бути надані в модулі SIII ПУР, а модуль SIV ПУР може бути пропущений. У модулі SV ПУР слід детально проаналізувати існуючі післяреєстраційні дані та можливість їх застосування для цільової популяції.

V.C.4. Подання плану управління ризиками

ПУР повинен подаватися у вигляді PDF-файлів у форматі ЗТД. Після прийняття регуляторним органом рішення по процедурі, що вимагає подання ПУР, власники реєстраційних посвідчень повинні у вказаний термін подати додаток I до ПУР у електронному вигляді. Додаток I до ПУР містить у структурованому електронному

форматі ключову інформацію, яка, після валідації, завантажується в базу даних уповноваженого органу.

Уповноважений орган повинен створити і підтримувати репозиторій для РОЗБ, що міститиме модуль ПУР. У перехідний період, інформація про вимоги щодо подачі та електронного формату буде надаватися на веб-сайті уповноваженого органу.

V.C.5. Оновлення плану управління ризиками

Якщо заявник/власник реєстраційного посвідчення вже подавав ПУР для активної речовини, кожна наступна подача ПУР повинна здійснюватися у формі оновленої версії ПУР, якщо не вимагається інше. Кожний ПУР, що подається до уповноваженого органу, повинен мати номер версії і дату. Ця умова застосовується як до надання повної версії ПУР, так і до надання тільки його окремих частин чи модулів. Якщо можливо, слід разом із супровідним листом, що описує зміни з моменту подання останньої версії, надати чітку історію змін версій ПУР.

Регулярне оновлення ПУР не вимагається, крім виняткових випадків, коли зважаючи на характер ризику уповноважений орган може визначити дату надання наступного ПУР як умову видачі та дії реєстраційного посвідчення.

Власник реєстраційного посвідчення зобов'язаний проводити моніторинг профілю безпеки лікарських засобів та оновлювати і надавати ПУР у випадку значних змін у співвідношенні ризик/користь одного чи більше лікарських засобів, включених у ПУР. До значних змін, зокрема, відносяться розширення показань, клінічно важливі зміни в інформації про лікарський засіб, досягнення важливих етапів у фармаконагляді, а також окремі нові дозування та форми випуску.

Оновлені версії ПУР повинні надаватися:

- на вимогу уповноваженого органу;
- при змінах в системі управління ризиками, особливо внаслідок отримання нової інформації, що може призвести до значних змін у співвідношенні ризик/користь, або в результаті досягнення важливих етапів у фармаконагляді чи в мінімізації ризиків.

Якщо при підготовці РОЗБ виникає необхідність змін у ПУР (внаслідок нових проблем безпеки чи нових даних), тоді разом з РОЗБ повинна бути надана оновлена версія ПУР. У цьому випадку не потрібно подавати окрему заяву на зміни для подачі ПУР.

Якщо терміни подачі обох цих документів співпадають, однак зміни не пов'язані одна з одною, ПУР повинен подаватися у вигляді окремої заяви на зміни.

План мінімізації ризиків оновленої версії ПУР повинен містити оцінку впливу рутинних та/або додаткових заходів з мінімізації ризиків (див. V.B.11.4.).

V.C.5.1. Оновлення до плану управління ризиками, внесені протягом процедури

Лікарський засіб може мати тільки одну поточну версію ПУР. Якщо лікарський засіб перебуває одночасно в процесі більше однієї процедури, котрі вимагають подання ПУР, необхідно подати комбінований ПУР з відповідним поділом даних у модулі SIII. У окремих випадках, коли це неможливо або нераціонально, може одночасно оцінюватись більше ніж одна версія ПУР.

Якщо під час процедури подається декілька оновлень до ПУР, поточною версією для майбутніх оновлень і відстеження змін, повинна бути остання надана до завершення

процедури версія ПУР. Наприклад, в останні тижні до надання остаточного висновку уповноваженим органом, ПУР може оновлюватися з тим, щоб врахувати коментарі уповноваженого органу, наприклад, змінені показання, редагування тексту в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці на препарат, що впливає на мінімізацію ризиків.

Після завершення процедури, остаточна версія ПУР повинна бути надана у формані ЗТД. Узгоджена на момент остаточного висновку уповноваженого органу версія ПУР також повинна бути надана у вигляді документу word протягом 15 днів після остаточного висновку. ПУР повинен відображати результат процедури – тобто він не повинен містити посилань та даних, що були предметом негативного висновку. Винятком до цієї вимоги може бути тільки те, що популяції, які досліджувалися в клінічних випробуваннях, пов'язаних з негативним висновком, можуть бути включені до належним чином анотованих даних експозиції у модулі SIII ПУР.

Якщо не вимагається інше, для ПУР, оновленого під час (після початку) процедури, відстеження змін повинне вказувати зміни, внесені з моменту початку процедури, тоді як супровідна записка повинна містити зміни, внесені з моменту подачі останньої версії ПУР.

І.С.6. Процедура оцінки плану управління ризиками

Уповноважений орган під час оцінки ПУР може консультуватися з працівниками з медичною чи фармацевтичною освітою та пацієнтами для отримання їх думки щодо пропонуваного заходів з мінімізації ризиків.

І.С.7. Впровадження додаткових заходів з мінімізації ризиків для зареєстрованого/дозволеного до медичного застосування лікарського засобу

Власник реєстраційного посвідчення та уповноважений орган несуть відповідальність за забезпечення дотримання всіх умов та обмежень щодо безпечного застосування лікарського засобу з додатковими заходами з мінімізації ризиків з попереднім запуском лікарського засобу на окремій території.

Власники реєстраційних посвідчень несуть відповідальність за забезпечення дотримання умов реєстраційного посвідчення на свої лікарські засоби.

І.С.8. Прозорість

Уповноважений орган буде публікувати резюме ПУР зареєстрованих лікарських засобів.

З метою сприяння охороні здоров'я, уповноважений орган надаватиме (на запит або через свій веб-сайт):

- будь-які анкети, включені до ПУР, що використовуються для одержання інформації про специфічних побічних реакцій;
- дані, котрі можуть включати копії навчальних матеріалів або інших додаткових заходів з мінімізації ризиків, що є умовою видачі реєстраційного посвідчення.