

СТРУКТУРА

регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, вакцини, туберкуліну

Титульна сторінка

Загальні положення

Зміст регулярно оновлюваного звіту з безпеки

I. Вступ

II. Міжнародний реєстраційний статус

III. Заходи з безпеки, вжиті протягом звітного періоду

IV. Зміни у довідковій інформації з безпеки

V. Оцінка експозиції та схем застосування

V.1. Кумулятивна експозиція учасників клінічних випробувань

V.2. Кумулятивна та інтервальна експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді

VI. Дані зведених таблиць

VI.1. Довідкова інформація

VI.2. Кумулятивні зведені таблиці про серйозні побічні явища, що виявлені під час клінічних випробувань

VI.3. Кумулятивні та інтервальні зведені таблиці згідно з даними щодо безпеки, отриманими у післяреєстраційному періоді

VII. Резюме значущих результатів клінічних випробувань протягом звітного періоду

VII.1. Завершені клінічні випробування

VII.2. Поточні клінічні випробування

VII.3. Тривале спостереження

VII.4. Інше терапевтичне застосування лікарського засобу, вакцини, туберкуліну (якщо застосовано)

- VII.5. Нові дані з безпеки, пов'язані з фіксованим комбінованим лікуванням
- VIII. Результати неінтервенційних досліджень
- IX. Інформація з інших клінічних випробувань та джерел
 - IX.1. Інші клінічні випробування
 - IX.2. Помилки, пов'язані з лікарським засобом, вакциною, туберкуліном
- X. Неклінічні дані
- XI. Дані з літератури
- XII. Інші регулярно оновлювані звіти з безпеки
- XIII. Відсутність ефективності у контрольованих клінічних випробуваннях
- XIV. Інформація, отримана в останній момент
- XV. Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)
- XVI. Оцінка сигналів та ризиків
 - XVI.1. Резюме проблем безпеки
 - XVI.2. Оцінка сигналів
 - XVI.3. Оцінка ризиків та нової інформації
 - XVI.4. Характеристика ризиків
 - XVI.5. Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовано)
- XVII. Оцінка користі
 - XVII.1. Важлива базова інформація з ефективності
 - XVII.2. Нова виявлена інформація з ефективності
 - XVII.3. Характеристика користі
- XVIII. Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань
 - XVIII.1. Контекст співвідношення користь/ризик (медична необхідність та важливі альтернативи)
 - XVIII.2. Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик
- XIX. Висновки та заходи
- XX. Додатки до регулярно оновлюваного звіту з безпеки

ВИМОГИ ДО ЗАПОВНЕННЯ РЕГУЛЯРНО ОНОВЛЮВАНОВОГО ЗВІТУ З БЕЗПЕКИ

Титульна сторінка

Титульна сторінка має містити назву(и) лікарського(их) засобу(ів), вакцини (вакцин), туберкуліну (далі – лікарський засіб) (для регулярно оновлюваних звітів з безпеки (далі – регулярний звіт з безпеки), що включають декілька лікарських засобів, з практичних причин цю інформацію можна надавати на супровідній до титульної сторінки сторінці регулярного звіту з безпеки) та активного фармацевтичного інгредієнта (далі – АФІ), міжнародну дату народження лікарського засобу, звітний період, дату складання звіту, інформацію про заявника та твердження про конфіденційність інформації, що надана у регулярному звіті з безпеки.

Титульна сторінка має бути засвідчена підписом особи, яка склала регулярний звіт з безпеки.

Основні положення

Надається стислий виклад змісту та найбільш важливої інформації, що надана у регулярному звіті з безпеки:

вступ і звітний період;

лікарський(і) засіб (засоби), хіміко-терапевтична або фармакологічна група(и), механізм(и) дії, показання, форми випуску, доза(и) та спосіб (способи) застосування;

узагальнена оцінка кумулятивного впливу лікарського засобу на учасників клінічних випробувань;

узагальнена оцінка кумулятивного та інтервального впливу лікарського засобу на пацієнтів у післяреєстраційному періоді;

кількість країн, в яких лікарський засіб зареєстровано;

резюме загальної оцінки аналізу співвідношення користь/ризик (на основі даних, наданих у підрозділі XVIII.2 «Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик» регулярного звіту з безпеки цього додатку);

вжиті та пропоновані заходи з питань безпеки (наприклад, важливі зміни до інформації про лікарський засіб чи інші заходи з мінімізації ризиків);

висновки.

Зміст регулярно оновлюваного звіту з безпеки

Розділ I. Вступ

Регулярний звіт з безпеки має бути автономним документом, але пов'язаним з попереднім регулярним звітом з безпеки шляхом стислого опису лікарського(их) засобу(ів), вакцини, туберкуліну та інших важливих даних. Вступ має містити таку інформацію:

міжнародна дата народження лікарського засобу та звітний період;

лікарський(і) засіб (засоби), хіміко-терапевтична або фармакологічна(і) група(и), механізм(и) дії, затверджене(і) показання, форма(и) випуску, доза(и) та спосіб (способи) застосування;

стислий опис пролікованих та досліджуваних популяцій.

Розділ II. Міжнародний реєстраційний статус

Надається стислий опис із зазначенням дати першої реєстрації у світі, показання, зареєстрованої(их) дози (доз), країни реєстрації лікарського засобу.

Розділ III. Заходи з безпеки, вжиті протягом звітного періоду

Надається опис важливих заходів з безпеки, що були вжиті у світі протягом звітного періоду власником реєстраційного посвідчення, спонсорами клінічних випробувань, етичними комітетами чи уповноваженими органами (незалежно від того, стосувалися вони застосування лікарського засобу, чи ні) при проведенні випробувань чи у післяреєстраційний період та мали значний вплив на співвідношення користь/ризик зареєстрованого лікарського засобу, та/або на проведення окремого клінічного випробування, та/або на загальну програму клінічних випробувань.

Слід надати обґрунтування кожного заходу та за необхідності включити до регулярного звіту з безпеки будь-яку додаткову важливу інформацію. У цьому розділі надаються в узагальненому вигляді відповідні оновлення до попередніх заходів з питань безпеки (наприклад, заходи, пов'язані із застосуванням лікарського засобу з дослідницькою метою (відмова у реєстрації клінічного випробування з етичних причин або з міркувань безпеки); часткове (може включати декілька заходів (наприклад, припинення досліджень повторних доз, але продовження досліджень однієї

доз; припинення досліджень за одним показанням, але продовження за іншим та/або припинення застосування певної схеми прийому у дослідженні)) або повне припинення клінічного випробування або дострокове припинення поточного клінічного випробування з причин безпеки або відсутності ефективності; відкликання досліджуваного лікарського засобу або препарату порівняння; відмова у реєстрації для досліджуваних показань, включаючи добровільне відкликання заяви на реєстрацію; заходи з управління ризиками; заходи, пов'язані з досвідом перебування на ринку (відмова у перереєстрації чи неподання заяви на перереєстрацію; відкликання або призупинення дії реєстраційного посвідчення; заходи, вжиті через проблеми, пов'язані з якістю; призупинення постачання лікарського засобу власником реєстраційного посвідчення; заходи з управління ризиками)).

Розділ IV. Зміни у довідковій інформації з безпеки

Мають бути перелічені будь-які значні зміни до довідкової інформації з безпеки у звітний період. Такі зміни можуть стосуватися протипоказань, особливостей застосування, застережень, серйозних побічних реакцій, взаємодій, важливих результатів поточних чи завершених клінічних випробувань або важливих результатів неклінічних досліджень (наприклад, дослідження канцерогенності). Інформація стосовно таких змін повинна надаватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Розділ V. Оцінка експозиції та схем застосування

Надається точна оцінка популяцій, які піддавалися впливу лікарського засобу, включаючи обсяги продажів та кількість призначень. Така оцінка має супроводжуватися якісним та кількісним аналізом фактичного застосування лікарського засобу, який повинен (за потреби) показувати, наскільки фактичне застосування відрізняється від показаного на підставі всіх даних, доступних власнику реєстраційного посвідчення, включаючи результати обсерваційних досліджень чи досліджень застосування. Надається стислий опис методу(ів), що використовувався(лись) для підрахунку експозиції суб'єктів/пацієнтів, із зазначенням обмежень такого методу. Для підрахунку експозиції суб'єктів/пацієнтів у всіх регулярних звітах з безпеки для одного й того самого лікарського засобу слід використовувати однакові методи. Якщо з об'єктивних причин метод був змінений, обидва методи та розрахунки потрібно

надавати у регулярних звітах з безпеки із зазначенням такої зміни та будь-якої важливої відмінності між результатами при використанні обох методів.

Підрозділ V.1. Кумулятивна експозиція учасників клінічних випробувань

Цей підрозділ повинен містити інформацію про суб'єктів клінічних випробувань, спонсорованих власником реєстраційного посвідчення, подану (за можливості) у вигляді таблиці, а саме:

сукупна кількість учасників поточних та завершених клінічних випробувань, які піддавалися впливу досліджуваного лікарського засобу, плацебо та/або препарату(ів) порівняння, починаючи з міжнародної дати народження лікарського засобу, що перебуває в стадії розробки;

детальні дані про експозицію учасників клінічних випробувань (наприклад, дані, згруповані за віком, статтю та расовою приналежністю, для всієї програми випробування);

якщо можливо, в таблицях має бути зазначено суттєві розбіжності у випробуваннях у дозах, способах застосування чи популяціях пацієнтів. Можна також використовувати окремі таблиці;

якщо клінічні випробування проводилися або проводяться у спеціальних популяціях (наприклад, вагітні жінки, пацієнти з нирковою, печінковою чи серцевою недостатністю або пацієнти з відповідним генетичним поліморфізмом), необхідно надати дані про їх експозицію;

якщо існують значні розбіжності у тривалості експозиції між суб'єктами, рандомізованими до досліджуваного лікарського засобу чи компаратора, або у разі невідповідності щодо тривалості експозиції у різних клінічних випробуваннях потрібно надати інформацію про експозицію препарату у суб'єкто-часі (суб'єкто-днях, суб'єкто-місяцях або суб'єкто-роках);

експозиція досліджуваного лікарського засобу у здорових добровольців може бути менш важливою для оцінки загального профілю безпеки (залежно від типу побічної реакції, зокрема, у разі застосування суб'єктами однієї дози). Такі дані можуть бути надані окремо з відповідним поясненням;

якщо серйозні побічні явища, виявлені під час клінічних випробувань, надані у зведених таблицях за показаннями, експозиція пацієнтів має бути також наведена за показаннями (за можливості);

для окремих особливо важливих досліджень демографічні характеристики мають надаватися окремо.

Підрозділ V.2. Кумулятивна та інтервальна експозиція пацієнтів у післяреєстраційному періоді

Надаються кумулятивна експозиція (з міжнародної дати народження) та інтервальна експозиція (з моменту закриття бази даних попереднього регулярного звіту з безпеки). У випадку неможливості оцінити експозицію пацієнтів надається пояснення причин цього. У такому випадку, якщо можливо, надаються альтернативні розрахунки експозиції, а також методика(и) їх отримання. Для обчислення експозиції лікарського засобу можна також використовувати встановлену добову дозу (DDD).

Дані мають бути подані відповідно до таких категорій:

післяреєстраційна (неінтервенційні дослідження) експозиція (надається підрахована загальна експозиція пацієнтів. За можливості дані повинні бути розподілені за статтю, віком, показаннями, дозами, формою випуску тощо. Залежно від лікарського засобу може бути важливим розподіл за іншими параметрами – кількість курсів вакцинації, спосіб (способи) застосування та тривалість лікування. Якщо існують повідомлення про побічні реакції, що вказують на нову інформацію з безпеки, за можливості надаються дані експозиції препарату в межах формування відповідних підгруп);

післяреєстраційне застосування у спеціальних популяціях (якщо у післяреєстраційному періоді лікарський засіб застосовувався у спеціальних популяціях, надається інформація про загальну кількість пацієнтів, які його застосовували, та метод підрахунку. Джерела таких даних можуть включати неінтервенційні дослідження, що проводилися з метою отримання такої інформації, в тому числі реєстри, дані, зібрані не в умовах дослідження, включаючи інформацію, зібрану методом спонтанних повідомлень (наприклад, у цьому пункті може бути узагальнена інформація з повідомлень про вплив лікарського засобу в період вагітності без зв'язку з побічними реакціями). Популяції, які необхідно розглянути, включають (але не виключно) такі: педіатрична популяція; пацієнти похилого віку; вагітні або жінки, які годують груддю; пацієнти з печінковою та/або нирковою недостатністю; пацієнти з іншими відповідними супутніми захворюваннями; пацієнти з тяжкістю захворювання, що відрізняється від тієї, що досліджувалась у клінічних

випробуваннях; субпопуляції з відповідним генетичним поліморфізмом(ами); пацієнти специфічного расового та/або етнічного походження);

інше застосування лікарського засобу у післяреєстраційному періоді (якщо власник реєстраційного посвідчення має інформацію про схеми застосування лікарського засобу, що можуть бути регіональними та вважаються важливими для інтерпретації даних з безпеки, необхідно надати їх стислий опис. Якщо ці дані впливають на оцінку безпеки та/або співвідношення користь/ризик, отримана інформація про схеми застосування без зареєстрованих побічних реакцій повинна бути узагальнено подана у цьому підрозділі. Така інформація може бути отримана за допомогою системи спонтанних повідомлень, запитів на надання медичної інформації, скарг пацієнтів чи за допомогою інших інформаційних джерел. Якщо відомі кількісні показники таких даних, необхідно викласти їх у цьому підрозділі. Якщо відомо, власник реєстраційного посвідчення має стисло прокоментувати, чи може бути пов'язане застосування лікарського засобу не у відповідності до довідкової інформації про нього з клінічними настановами, результатами клінічних досліджень, чи воно зумовлене відсутністю зареєстрованого альтернативного лікування. З метою виявлення схем застосування не у відповідності до довідкової інформації про лікарський засіб власник реєстраційного посвідчення має використовувати відповідні розділи довідкової інформації про лікарський засіб, що була дійсною на момент завершення звітного періоду (регулярного звіту з безпеки) (наприклад, зареєстровані показання, спосіб застосування, протипоказання). Виявлені з таких даних чи джерел інформації сигнали і ризику повинні розглядатися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки).

Розділ VI. Дані зведених таблиць

Надаються дані з безпеки у вигляді зведених таблиць щодо серйозних побічних явищ з клінічних досліджень, спонтанних повідомлень про серйозні та несерйозні реакції з післяреєстраційного досвіду застосування препарату (включаючи повідомлення працівників з медичною та фармацевтичною освітою, споживачів, дані з медичної наукової літератури, повідомлення уповноважених органів (на міжнародному рівні), дані про серйозні реакції з неінтервенційних досліджень та інших неінтервенційних джерел інформації про побічні реакції). При кодуванні термінів побічних явищ/реакцій з використанням медичного словника для регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) у зведених таблицях необхідно

надавати дані на рівні термінів переважного застосування (preferred term (PT)) та класів систем і органів (system organ class (SOC)). Серйозність побічних явищ/реакцій у зведених таблицях повинна відповідати серйозності явищ/реакцій у повідомленнях про індивідуальні випадки побічних реакцій, що визначається із застосуванням критеріїв, наведених в ICH-E2A (ICH-E2A. Управління даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти для термінового повідомлення). Якщо серйозні та несерйозні явища/реакції належать до одного й того самого випадку, у зведених таблицях необхідно надати інформацію про серйозність кожної реакції. Не можна змінювати серйозність побічного явища/реакції спеціально для підготовки регулярного звіту.

Підрозділ VI.1. Довідкова інформація

Вказується(ються) версія(ї) довідкової інформації (словника), що використовувалася(ися) для кодування побічних явищ/реакцій.

Підрозділ VI.2. Кумулятивні зведені таблиці про серйозні побічні явища, що виявлені під час клінічних випробувань

Надаються основні дані для додатка, у якому наводяться зведені таблиці серйозних побічних реакцій з клінічних досліджень власника реєстраційного посвідчення, починаючи з міжнародної дати розробки до дати закриття бази даних поточного регулярного звіту. Власник реєстраційного посвідчення повинен надавати пояснення з приводу будь-якого невключення даних до таблиць (наприклад, дані клінічного дослідження можуть бути недоступними для препаратів, присутніх на ринку впродовж багатьох років). Таблиці мають бути структуровані за MedDRA на рівні SOC (впорядкованими згідно з міжнародними правилами) як для досліджуваного препарату, так і для груп(и) препаратів порівняння (препарати порівняння, плацебо), що використовувалися у програмі клінічних досліджень. Дані можуть бути зібрані з усієї програми. Якщо доцільно та можливо, дані можуть бути розподілені за дослідженнями, показаннями, способами застосування чи за іншими параметрами. Цей підрозділ не повинен використовуватися для надання аналізу чи висновків на підставі серйозності побічних явищ.

При підготовці цього підрозділу потрібно враховувати таке:

оцінка причинно-наслідкового зв'язку зазвичай корисна для оцінки індивідуальних випадків рідкісних побічних реакцій. Ця оцінка має меншу цінність для аналізу узагальнених даних, коли стає можливим групове порівняння частоти випадків, тому до зведених таблиць потрібно включати усі серйозні побічні явища, а не лише серйозні побічні реакції досліджуваних препарату, компараторів та плацебо. Може бути доцільним надавати частоту відповідно до доз;

в цілому таблиці серйозних побічних явищ з клінічних досліджень повинні містити лише терміни, що використовувалися для визначення оцінки випадку як серйозного, а несерйозні побічні явища мають бути включені до звітів з дослідження;

таблиці повинні містити дані сліпих та відкритих клінічних досліджень. Інформація про серйозні побічні явища може формуватися із завершених досліджень та з індивідуальних випадків, що були виведені із сліпого дослідження з міркувань безпеки (наприклад, термінове повідомлення). Спонсорами клінічних досліджень та власниками реєстраційних посвідчень заборонено розкривати дані сліпих досліджень з метою підготовки регулярного звіту;

деякі побічні явища можуть бути виключені зі зведених таблиць клінічних досліджень, але у звіті такі виключення необхідно обґрунтувати (наприклад, побічні явища, які були визначені у протоколі як такі, що не підлягають спеціальному збору та внесенню до бази даних з безпеки, оскільки їх розвиток передбачався у популяції пацієнтів, а також ті, що представляють кінцеві точки клінічного дослідження (наприклад, повідомлення про смерть при дослідженні препарату для лікування застійної серцевої недостатності, коли смерть незалежно від її причини є первинною кінцевою точкою, чи прогресування захворювання у дослідженнях лікування онкології)).

Підрозділ VI.3. Кумулятивні та інтервальні зведені таблиці згідно з даними щодо безпеки, отриманими у післяреєстраційному періоді

Надаються основні дані для додатка, у якому надаються кумулятивні та інтервальні зведені таблиці побічних реакцій, зібраних за період від міжнародної дати народження лікарського засобу до дати закриття бази даних поточного регулярного звіту. Ці побічні реакції, отримані зі спонтанних повідомлень, що включають повідомлення працівників з медичною та фармацевтичною освітою, споживачів, дані з наукової літератури,

повідомлення уповноважених органів, а також обов'язкові повідомлення з неінтервенційних досліджень (ICH-E2D. Управління даними з безпеки у післяреєстраційному періоді: визначення та стандарти для термінового повідомлення). Дані щодо серйозних та несерйозних реакцій зі спонтанних джерел, а також серйозних побічних реакцій з неінтервенційних досліджень та інших неінтервенційних джерел потрібно надавати в одній таблиці поряд з інтервальними та кумулятивними. Таблицю слід структурувати згідно з MedDRA на рівні SOC (впорядкувати згідно з міжнародними правилами). Дані зі специфічних проблем безпеки можуть бути надані у додаткових таблицях з розподілом за показаннями, способом застосування препарату чи іншими параметрами. У цьому підрозділі регулярного звіту не потрібно надавати аналіз чи висновки на підставі даних зведених таблиць.

Розділ VII. Резюме важливих результатів клінічних досліджень протягом звітного періоду

Надається стислий опис клінічно важливих результатів з ефективності та безпеки лікарського засобу, отриманих за звітний період із спонсорованих власником реєстраційного посвідчення клінічних досліджень, із джерел, зазначених у підрозділах, що викладаються нижче. Якщо можливо і доцільно, дані потрібно розподілити за статтю та віком (особливо діти у порівнянні з дорослими), показанням, дозою та адміністративно-територіальною одиницею.

Сигнали із джерел клінічних досліджень потрібно звести у таблиці в розділі XV регулярного звіту з безпеки «Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)». Оцінка сигналів незалежно від того, чи це спростований сигнал, чи потенційний, чи виявлений ризик, що були закриті за звітний період, повинна бути надана у підрозділі XVI.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки. Нова інформація стосовно відомих потенційних чи виявлених ризиків, що не підпадає під поняття нового виявленого сигналу, повинна оцінюватися і характеризуватися у підрозділах XVI.3 «Оцінка ризиків та нової інформації» і XVI.4 «Характеристика ризиків» відповідно.

Результати клінічних досліджень, що не спонсорувалися власником реєстраційного посвідчення, мають описуватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Якщо інформація з клінічних досліджень про відсутність ефективності для лікування захворювань, що не загрожують життю, відповідно до

zareєстрованих показань впливає на оцінку співвідношення користь/ризик, її необхідно стисло викласти у цьому розділі.

Інформація щодо відсутності ефективності лікарського засобу, отримана з клінічних досліджень, у яких препарат використовувався для лікування та профілактики серйозних або таких, що загрожують життю, захворювань, має узагальнюватися у розділі XIII «Відсутність ефективності у контрольованих клінічних дослідженнях» регулярного звіту з безпеки.

Інформація з інших клінічних досліджень має бути включена до підрозділу IX.1 регулярного звіту з безпеки.

Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен навести у додатку перелік спонсорованих ним за звітний період завершених та поточних післяреєстраційних інтервенційних досліджень, основною метою яких було виявити, характеризувати чи кількісно визначити загрозу безпеці або підтвердити профіль безпеки лікарського засобу.

Перелік має містити щодо кожного дослідження таку інформацію:

ідентифікатор дослідження (наприклад, номер протоколу чи інший ідентифікатор);

назва дослідження (аббревіатурна назва дослідження, якщо застосовується);

вид дослідження (наприклад, рандомізоване клінічне дослідження, когортне дослідження, дослідження випадок-контроль);

досліджувана популяція, включаючи країну та інші відповідні характеристики популяції (наприклад, педіатрична популяція або дослідження пацієнтів з нирковою недостатністю);

дата початку (визначена власником реєстраційного посвідчення) і планована дата завершення;

етап клінічного дослідження (триває (клінічне дослідження почалося) чи завершене (завершено написання звіту про клінічне дослідження)).

Підрозділ VII.1. Завершені клінічні дослідження

Надається стислий опис клінічно важливих результатів з ефективності та безпеки, отриманих з клінічних досліджень, завершених у звітний період. Ця інформація може бути подана у вигляді опису чи синопсису. Підрозділ може

включати інформацію, яка підтверджує або спростовує попередні виявлені проблеми безпеки, а також докази нових сигналів з безпеки.

Підрозділ VII.2. Поточні клінічні дослідження

Якщо власнику реєстраційного посвідчення відомі клінічно важливі результати ефективності та безпеки, виявлені у поточних клінічних дослідженнях (наприклад, при проміжному аналізі даних з безпеки або внаслідок виведення із сліпого дослідження пацієнтів з побічними явищами), їх необхідно стисло узагальнити у цьому підрозділі. Це може бути інформація, що підтверджує чи спростовує попередні ідентифіковані проблеми безпеки, а також підтверджує нові сигнали з безпеки.

Підрозділ VII.3. Тривале спостереження

Наводиться відома інформація про тривале спостереження за суб'єктами клінічних досліджень, зокрема, високотехнологічними препаратами (наприклад, продукти генної інженерії, клітинна терапія та тканинний інжиніринг).

Підрозділ VII.4. Інше терапевтичне застосування лікарського засобу

Викладається клінічно важлива інформація з безпеки, виявлена в інших програмах, що проводилися власником реєстраційного посвідчення за спеціальним протоколом, з обов'язковим поданням повідомлень про побічні реакції (наприклад, програми розширеного доступу, програми застосування незареєстрованого лікарського засобу при тяжких патологіях, програми застосування певними пацієнтами та інший організований збір даних).

Підрозділ VII.5. Нові дані з безпеки, пов'язані з фіксованим комбінованим лікуванням

Враховується таке:

якщо діюча речовина, що є предметом регулярного звіту з безпеки, також зареєстрована чи розробляється як компонент фіксованого комбінованого препарату чи схеми комбінованої терапії, потрібно резюмувати важливі результати з безпеки комбінованої терапії;

якщо сам препарат, що є предметом регулярного звіту, є фіксованою комбінацією, потрібно узагальнити важливу інформацію з безпеки окремих його компонентів (як вже зареєстрованих, так і тих, що перебувають у розробці).

Дані, специфічні для комбінації, можуть надаватися в окремому(их) розділі(ах) регулярного звіту з безпеки за одним чи за всіма його компонентами.

Розділ VIII. Результати неінтервенційних досліджень

Узагальнюється відповідна інформація з безпеки чи інформація, що має потенційний вплив на оцінку співвідношення користь/ризик, отримана за звітний період із спонсорованих власником реєстраційного посвідчення неінтервенційних досліджень (наприклад, обсерваційні дослідження, епідеміологічні дослідження, реєстри та програми активного фармаконагляду). До цього розділу також потрібно включати відповідну інформацію з досліджень щодо використання препаратів, якщо вона властива багатьом адміністративно-територіальним одиницям. Власник реєстраційного посвідчення має надати додаток з переліком спонсорованих ним неінтервенційних досліджень, головною метою яких було ідентифікувати, характеризувати або кількісно визначити загрозу безпеці, підтвердити профіль безпеки лікарського засобу або оцінити ефективність заходів з управління ризиками, що були завершені або продовжувалися протягом звітного періоду.

Заключні звіти досліджень, завершених у звітний період, досліджень, зазначених у розділі VII цього додатку, включаються до відповідного додатка регулярного звіту з безпеки. У цьому розділі можна також надавати підсумкову інформацію, що ґрунтується на оцінці сукупних даних, згенерованих з програм підтримки пацієнтів, якщо вона не надавалася в інших розділах регулярного звіту з безпеки. Сигнали і ризики, виявлені з інших інформаційних джерел, власник реєстраційного посвідчення має надавати у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Розділ IX. Інформація з інших клінічних досліджень та джерел

Підрозділ IX.1. Інші клінічні дослідження

Узагальнюється інформація стосовно оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, доступна з інших джерел клінічних випробувань/джерел дослідження, що стала відомою власнику реєстраційного посвідчення під час звітнього періоду (наприклад, результати узагальненого або мета-аналізу рандомізованих клінічних випробувань, інформація з безпеки, надана партнерами або ініціаторами досліджень).

Підрозділ IX.2. Помилки, пов'язані з лікарським засобом

Узагальнюється інформація про помилки, пов'язані з лікарським засобом, і потенційні помилки, навіть якщо вони не пов'язані з розвитком небажаних ефектів. Потенційні помилки, пов'язані з лікарським засобом, – розпізнавання обставин, що можуть призводити до помилок, пов'язаних з лікарським засобом, і можуть як включати пацієнта, так і не включати. Помилки, пов'язані з призначенням чи застосуванням лікарського засобу, можуть допускатися пацієнтами, споживачами, медичними працівниками. Ця інформація може стосуватися інтерпретації даних з безпеки чи загальної оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Розділ X. Неклінічні дані

Узагальнюються основні результати з безпеки з неклінічних *in vivo* та *in vitro* (наприклад, дослідження канцерогенності, репродуктивності та імунотоксичності), поточних чи завершених у звітний період досліджень. Результати з досліджень, що проводилися з метою вивчення специфічних проблем безпеки, повинні включатися до регулярного звіту з безпеки незалежно від наслідків. Наслідки цих результатів повинні обумовлюватися у відповідних розділах регулярного звіту з безпеки.

Розділ XI. Дані з медичної наукової літератури

Відображаються нові та важливі дані з безпеки, що стосуються лікарського засобу, опубліковані у науковій медичній літературі або доступні у вигляді неопублікованих рукописів, про які стало відомо власнику реєстраційного посвідчення у звітний період.

Літературний пошук для регулярного звіту з безпеки має бути більш розширеним, ніж при пошуку випадків побічних реакцій, оскільки він повинен

також включати дані з безпеки з досліджень для груп пацієнтів та для інших препаратів, що містять однакову діючу речовину. Наприклад, інформація з безпеки, яка повинна бути включена до регулярного звіту з безпеки, але яку можна не знайти шляхом літературного пошуку випадків побічних реакцій, а саме:

результати вагітності (включаючи її завершення) без несприятливих наслідків;

застосування у педіатричних популяціях;

застосування незареєстрованого препарату тяжко хворими чи поіменованими пацієнтами;

відсутність ефективності;

безсимптомне передозування, зловживання або неправильне застосування;

лікопов'язана помилка без виникнення побічних реакцій;

важливі неклінічні результати з безпеки.

Якщо доцільно, слід розглянути інформацію про інші діючі речовини того самого класу.

Розділ XII. Інші регулярно оновлювані звіти з безпеки

Заповнюється тільки для фіксованих комбінованих препаратів чи лікарських засобів з багатьма показаннями та/або формами випуску у випадках, коли за погодженням з уповноваженим органом готується декілька регулярних звітів з безпеки. У такому разі у цьому розділі також необхідно навести важливі результати з інших регулярних звітів з безпеки, якщо вони не наведені в інших розділах регулярного звіту з безпеки. Керуючись контрактними домовленостями, власник реєстраційного посвідчення повинен узагальнити важливі дані з регулярних звітів з безпеки, надані у звітний період іншими сторонами (наприклад, спонсорами або іншими контрактними партнерами), якщо такі є доступними.

Розділ XIII. Відсутність ефективності у контрольованих клінічних дослідженнях

Резюмуються дані клінічних досліджень, що вказують на відсутність ефективності чи відсутність ефективності, пов'язану з обраним видом терапії, для препаратів, призначених для лікування і профілактики серйозних чи таких, що загрожують життю, захворювань, та можуть відображати значний ризик для лікованої популяції.

Розділ XIV. Інформація, отримана в останній момент

Узагальнюються потенційно важливі дані з безпеки, ефекту та ефективності препарату, про які стало відомо після дати закриття бази даних, але під час підготовки регулярного звіту з безпеки. Наприклад, клінічно значущі нові публікації, важливі дані спостережень, клінічні токсикологічні дані та будь-які заходи, вжиті власником реєстраційного посвідчення або уповноваженим органом з міркувань безпеки. Нові повідомлення про випадки побічних реакцій не потрібно включати у регулярний звіт з безпеки, крім важливих репрезентативних випадків (тобто перший приклад важливого явища) або даних щодо важливих сигналів з безпеки, коли вони можуть надати додаткову інформацію для оцінки проблем безпеки, що вже наведені у регулярному звіті з безпеки. Потрібно також включати усі значні зміни до довідкової інформації про лікарський засіб (наприклад, нова побічна реакція, застереження або протипоказання), внесені у цей період.

Наведені дані потрібно також враховувати при оцінці ризиків та нової інформації.

Розділ XV. Огляд сигналів (нові, поточні та закриті)

Надається загальний опис сигналів, що були закриті (тобто їх оцінка завершена) протягом звітного періоду, а також поточних сигналів, оцінка яких ще продовжувалася на момент завершення звітного періоду. До регулярного звіту з безпеки сигнал має включатися одразу після проходження початкового скринінгу чи класифікації, якщо власник реєстраційного посвідчення вирішив проводити його подальшу оцінку. Сигнали можуть бути якісними чи кількісними. Джерелами сигналів можуть бути інформаційні запити чи розслідування з питань безпеки уповноваженими органами в усьому світі. Рішення стосовно класифікації цих сигналів і висновки з їх оцінки потребують медичного аналізу і наукової інтерпретації доступних даних. Новим сигналом вважається сигнал, виявлений у звітному періоді. Якщо у звітному періоді стає

відомою нова клінічно важлива інформація стосовно раніше закритого сигналу, вона буде новим сигналом на підставі того, що новий аспект попередньо спростованого сигналу або визнаного ризику потребує подальших кроків для його верифікації. Залежно від стадії оцінки сигналу на момент завершення звітнього періоду та подання регулярного звіту з безпеки новий сигнал може бути класифікований як закритий чи поточний.

У цьому розділі або у додатку надаються у вигляді таблиці усі сигнали, поточні чи закриті на момент завершення звітнього періоду. Така таблиця має містити стислий опис сигналу, дату, коли стало відомо про сигнал, статус сигналу на момент завершення звітнього періоду (закритий чи поточний), дату закриття сигналу, якщо сигнал закритий, джерело сигналу, стислий опис ключових даних, плани щодо подальшої оцінки, вжиті чи заплановані заходи. Непотрібно надавати детальну оцінку закритих сигналів.

Оцінку нової інформації, пов'язаної з будь-якими раніше відомими виявленими і потенційними ризиками, яка не вважається новим сигналом, потрібно надавати у підрозділі XVI.3 «Оцінка ризиків та нової інформації» регулярного звіту з безпеки.

Якщо уповноважений орган рекомендував, щоб специфічне питання, що не вважається сигналом, моніторувалося та про нього звітували у регулярному звіті з безпеки, необхідно узагальнити результати аналізу у цьому розділі, якщо вони негативні. У разі якщо специфічне питання стає сигналом, воно має бути включене у таблицю сигналів і проаналізоване у підрозділі XVI.2 «Оцінка сигналів» регулярного звіту з безпеки.

Потрібно також включати усі значні зміни до довідкової інформації щодо лікарського засобу (наприклад, нова побічна реакція, застереження або протипоказання), внесені у цей період (розділ IV регулярного звіту з безпеки). Викладені у цьому розділі дані потрібно також враховувати при оцінці ризиків та нової інформації (підрозділі XVI.3 регулярного звіту з безпеки).

Розділ XVI. Оцінка сигналів та ризиків

Надаються стислий опис відомих даних про важливі виявлені і потенційні ризики і відсутня на початок звітнього інтервалу інформація, що охоплює регулярний звіт з безпеки; оцінка усіх сигналів, закритих протягом звітнього періоду; оцінка нової інформації стосовно раніше ідентифікованих і потенційних ризиків; оновлена характеристика важливих потенційних та ідентифікованих ризиків; резюме ефективності заходів з мінімізації ризику в

будь-якій країні чи адміністративно-територіальній одиниці, що можуть бути корисними в інших країнах чи адміністративно-територіальних одиницях. Інформація у наведених нижче підрозділах не повинна дублювати інформацію, надану у попередніх розділах, а має інтерпретувати інформацію та надавати їй критичну оцінку з метою характеристики профілю ризиків, що були оцінені як важливі. Немає потреби у включенні описів випадків до розділів регулярного звіту з безпеки для оцінки ризиків (але якщо вони є частиною наукового аналізу сигналу або ризику, необхідно надати клінічну оцінку важливих або ілюстративних випадків).

Підрозділ XVI.1. Резюме проблем безпеки

Резюмуються важливі питання з безпеки, відомі на початку звітнього періоду, за допомогою яких можна здійснити оцінку нової інформації. Для лікарських засобів, що мають специфікацію з безпеки, дані, наведені у цьому підрозділі, будуть або такими, як резюме специфікацій з безпеки дійсного на початок звітнього періоду регулярного звіту з безпеки, або ґрунтуватимуться на ньому. Надаються відомості про важливі виявлені та потенційні ризики та важлива відсутня інформація.

Для лікарських засобів, що не мають специфікації з безпеки, надаються відомості про важливі виявлені та потенційні ризики і важлива відсутня інформація, що пов'язані з їх застосуванням, на підставі дореєстраційного та післяреєстраційного досвіду.

Підрозділ XVI.2. Оцінка сигналів

Узагальнюються результати оцінки усіх сигналів з безпеки, закритих у звітний період, незалежно від того, чи класифіковані вони як важливі, чи ні. Сигнал з безпеки після його оцінки може бути закритий або тому, що він спростований, або тому, що визначений як потенційний чи ідентифікований ризик. До підрозділу включаються дві головні категорії сигналів та надається детальний опис оцінки кожного сигналу з обох категорій закритих сигналів:

сигнали, які після їх оцінки були спростовані як помилкові на підставі наукової оцінки наявної на даний момент інформації;

сигнали, які після оцінки були класифіковані як потенційні або виявлені ризики, включаючи відсутність ефективності.

Якщо для закритих сигналів обох категорій використовуються різні оцінки, вони можуть бути надані у такому порядку:

закриті та спростовані сигнали;

закриті сигнали, класифіковані як важливі потенційні ризики;

закриті сигнали, класифіковані як важливі виявлені ризики;

закриті сигнали, що є потенційними ризиками, не класифіковані як важливі;

закриті сигнали, що є виявленими ризиками, не класифіковані як важливі.

Де доцільно, оцінку закритих сигналів можна надавати за показанням або популяцією.

Описи оцінки сигналів можуть бути включені до цього підрозділу або до додатка до регулярного звіту з безпеки. Кожна оцінка має містити таку інформацію (залежно від ситуації):

джерело або інформація, що стала підставою для формування сигналу;

основні дані, важливі для оцінки;

метод(и) оцінки, включаючи джерела даних, критерії пошуку (якщо можливо, із застосуванням спеціальних MedDRA-термінів (наприклад, на рівні PT, HLT, SOC тощо) або переглядом стандартизованих запитів (SMQs) MedDRA) та аналітичні підходи;

результати (резюме та критичний аналіз даних, що розглядаються при оцінці сигналу). Результати можуть містити опис серії випадків або окремого випадку (наприклад, випадок детально документованого агранулоцитозу або синдрому Стівенса – Джонсона), якщо вони є частиною оцінки;

обговорення;

висновок.

Наводяться оцінка та висновки власника реєстраційного посвідчення щодо спростованих сигналів.

Підрозділ XVI.3. Оцінка ризиків та нової інформації

Надається критична оцінка новій інформації, пов'язаній з раніше визнаними ризиками, що не була включена у підрозділ XVI.2 регулярного звіту з безпеки.

Нова інформація, що є сигналом для раніше визнаного ризику або для раніше спростованого сигналу, надається у таблиці сигналів та оцінюється у підрозділі XVI.2 регулярного звіту з безпеки, якщо сигнал був також закритий протягом звітного періоду.

Включається оновлена інформація, що стосується раніше визнаного ризику і не є сигналом. Нову інформацію можна надати у такому форматі:

нова інформація щодо важливих потенційних ризиків;

нова інформація щодо важливих виявлених ризиків;

нова інформація щодо інших потенційних ризиків, що не класифіковані як важливі;

нова інформація щодо інших виявлених ризиків, що не класифіковані як важливі;

оновлені дані щодо важливої відсутньої інформації.

При оцінці нової інформації основна увага приділяється інформації, що стала відомою у звітний період. Така оцінка є базовою для оновленої характеристики важливих потенційних та виявлених ризиків у підрозділі XVI.4 регулярного звіту з безпеки. Рівень деталізації оцінки, включеної у цей підрозділ, має бути пропорційним наявним доказам щодо ризику і його медичної важливості та впливу на громадське здоров'я.

Оцінка нової інформації та оновленої відсутньої інформації може наводитися у цьому підрозділі або надаватися у додатку у довільній формі. Кожна оцінка має включати таку інформацію:

джерело нової інформації;

основні дані, важливі для оцінки;

метод(и) оцінки, включаючи джерела даних, критерії пошуку та аналітичні підходи;

результати (резюме та критичний аналіз даних, що розглядаються при оцінці ризику);

обговорення;

висновок, в тому числі й про те, впливає чи ні ця оцінка на оновлення характеристик будь-яких важливих та виявлених ризиків, зазначених у підрозділі XVI.4 «Характеристика ризиків» регулярного звіту з безпеки.

Критично оцінюється будь-яка нова інформація щодо популяцій, які застосовують лікарський засіб, або даних, сформованих для аналізу раніше відсутньої інформації. Описуються також наявні невирішені проблеми та сумнівні питання.

Підрозділ XVI.4. Характеристика ризиків

Слід на основі узагальнених даних, не обмежених звітним періодом, охарактеризувати важливі виявлені та потенційні ризики та описати важливу відсутню інформацію.

Якщо відсутня інформація становить важливий ризик, вона повинна розглядатися як проблема безпеки. Необхідно також проаналізувати обмеження баз даних з безпеки (стосовно кількості досліджуваних пацієнтів, кумулятивної експозиції, тривалого застосування тощо).

У регулярних звітах з безпеки, що складаються для лікарських засобів з кількома показаннями, формами випуску, способами застосування, коли можуть мати місце значні розбіжності у виявлених та потенційних ризиках, може бути доцільним навести ризики за показаннями, формами випуску або способами застосування.

Підрозділ XVI.5. Ефективність заходів з мінімізації ризиків (якщо застосовувалися)

Надаються результати оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків, що стосуються оцінки користь/ризик, узагальнюється уся доступна за звітний період інформація щодо результативності та/або обмежень специфічних заходів з мінімізації важливих виявлених у будь-якій країні чи адміністративно-територіальній одиниці ризиків.

Якщо доречно і можливо, інформацію можна узагальнити по адміністративно-територіальних одиницях.

Якщо вимагається надання результатів оцінок ефективності заходів з мінімізації ризиків у звітний період стосовно окремої адміністративно-

територіальної одиниці, вони мають надаватися у регіональному додатку до регулярного звіту.

Розділ XVII. Оцінка користі

Підрозділ XVII.1. Важлива базова інформація з ефективності лікарського засобу

Узагальнюється інформація щодо ефекту й ефективності лікарського засобу, відома на початку звітного періоду, що становить базис для оцінки користі. Така інформація має відповідати зареєстрованим показанням лікарського засобу, що містяться у довідковій інформації про лікарський засіб.

Щодо лікарських засобів з різними показаннями, популяціями та/або способами застосування користь лікарського засобу (якщо доцільно) потрібно характеризувати окремо за цими факторами. Якщо не було значних змін у профілях користі та ризику лікарського засобу у звітний період, резюме має бути стислим (переважно це має бути зміст довідкової інформації або показань, що перелічуються у вступній частині регулярного звіту з безпеки). Рівень деталізації інформації, що надається у цьому підрозділі, має бути достатнім для підтвердження характеристики користі у підрозділі XVII.3 «Характеристика користі» регулярного звіту з безпеки та оцінки співвідношення користь/ризик у розділі XVIII «Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань» регулярного звіту з безпеки.

Підрозділ XVII.2. Нова виявлена інформація з ефективності

Надається додаткова інформація щодо ефекту та ефективності для зареєстрованих показань, яка з'явилася протягом звітного періоду. Також надається нова інформація щодо ефекту та ефективності для зареєстрованих показань стосовно умов фактичного (практичного) застосування, якщо вона доступна. Нова інформація щодо ефекту та ефективності при застосуванні за незареєстрованими показаннями не надається, крім випадків, коли вона є важливою для оцінки співвідношення користь/ризик препарату за зареєстрованими показаннями. Наводиться також нова інформація щодо показань, зареєстрованих у звітний період. Рівень деталізації інформації, що надається у цьому підрозділі, має бути достатнім для підтвердження характеристики користі та оцінки співвідношення користь/ризик.

Особлива увага приділяється вакцинам, антиінфекційним та іншим лікарським засобам, для яких зміна терапевтичних умов може з часом вплинути на їх ефект/ефективність.

Підрозділ XVII.3. Характеристика користі

Надається сукупна базова та нова інформація щодо користі для зареєстрованих показань, що стала доступною у звітний період. Рівень деталізації інформації має бути достатнім для забезпечення оцінки співвідношення користь/ризик. Якщо немає нових важливих даних щодо користі, надається характеристика інформації, викладеної у підрозділі XVII.1 регулярного звіту з безпеки. Якщо є нова позитивна інформація щодо користі, але немає значних змін у профілі ризику препарату у цей звітний період, сукупна базова та нова інформація мають наводитися досить стисло.

У цьому підрозділі надається стислий, але критичний опис як переваг лікарського засобу, так і недостатності доказів його ефекту та ефективності.

Розділ XVIII. Комплексний/інтегрований аналіз співвідношення користь/ризик для зареєстрованих показань

Надається загальна оцінка користі та ризику лікарського засобу при його застосуванні у клінічній практиці. При цьому інформація щодо користі та ризику, наведена в підрозділах XVI.2 «Оцінка сигналів», XVI.3 «Оцінка ризиків та нової інформації» та XVII.3 «Характеристика користі», не дублюється, а надається критичний аналіз та узагальнена ключова інформація щодо користі та ризику із цих розділів.

Підрозділ XVIII.1. Контекст користь/ризик (медична необхідність та важливі альтернативи)

Стисло описується медична потреба в лікарському засобі за зареєстрованими показаннями та надається резюме альтернатив (медичних, хірургічних або інших, включаючи відсутність лікування).

Підрозділ XVIII.2. Оцінка аналізу співвідношення користь/ризик

Оцінюється і наводиться профіль користь/ризик за кожним показанням окремо. Якщо в межах одного показання існують важливі розбіжності у профілі користь/ризик серед різних популяцій, оцінка користь/ризик надається для кожної популяції, якщо це можливо.

Оцінка користь/ризик наводиться й аналізується таким чином, щоб забезпечити порівняння користі і ризиків. При оцінці зазначаються ключові переваги та ризики, узагальнюється ключова інформація щодо користі та ризиків, наведена у попередніх розділах/підрозділах, враховуються обставини застосування лікарського засобу, розглядаються величина ефекту, всі елементи користі, клінічна серйозність ризику та умови його виявлення.

Надається пояснення методології та обґрунтувань, що використовувались для оцінки користь/ризик.

У разі якщо існує важлива нова інформація або вимагається надання спеціального регулярного звіту, детальний аналіз користь/ризик має ґрунтуватися на кумулятивних даних. І навпаки, якщо протягом звітнього періоду отримано мало нової інформації, першочергова увага при оцінці користь/ризик може приділятися оцінці оновлених даних з безпеки за звітний період.

Розділ XIX. Висновки та заходи

Надаються висновки щодо будь-якої нової інформації, отриманої протягом звітнього періоду, стосовно загальної оцінки користь/ризик препарату для кожного зареєстрованого показання, а також для відповідних підгруп пацієнтів. Оцінюється необхідність внесення змін до довідкової інформації і пропонуються зміни, якщо вони потрібні. У разі доцільності включаються попередні рекомендації щодо оптимізації чи подальшої оцінки балансу користь/ризик для наступного їх обговорення з відповідним уповноваженим органом. Також можуть бути включені пропозиції щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків. Якщо для лікарського засобу розроблений план з фармаконагляду чи план управління ризиками, обумовлюються також пропозиції щодо них. З урахуванням оцінки зведених даних з безпеки та аналізу співвідношення користь/ризик надається висновок щодо необхідності змін та/або заходів, включаючи зміни до затвердженої короткої характеристики лікарського засобу.

XX. Додатки до регулярно оновлюваного звіту з безпеки

1. Довідкова інформація.
2. Зведені таблиці серйозних побічних явищ з клінічних випробувань; зведені та інтервальні таблиці серйозних і несерйозних побічних реакцій за даними післяреєстраційного нагляду.
3. Зведена таблиця сигналів з безпеки (якщо зведену таблицю сигналів з безпеки не включено до змісту відповідного розділу регулярного звіту з безпеки, рекомендується включати її до змісту відповідного розділу регулярного звіту з безпеки).
4. Перелік всіх інтервенційних та неінтервенційних досліджень, спонсорованих власником реєстраційного посвідчення, головною метою яких є ідентифікація, характеристика чи кількісне визначення загрози безпеці або підтвердження профілю безпеки лікарського засобу.
5. Перелік джерел інформації, що використовувалися для підготовки регулярного звіту з безпеки (за бажанням заявника).
6. Локальний додаток.