

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Запорізький державний медичний університет**  
**Факультет післядипломної освіти**  
**Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ**

**Білай І.М., Стець Р.В., Крайдашенко О.В.,**  
**Бєленічев І.Ф., Білай А.І., Стець В.Р.**

**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ**  
**ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Частина І**

**Навчальний посібник з клінічної фармації для провізорів-  
інтернів зі спеціальності «Загальна фармація»**

**Запоріжжя**

**2017**

УДК 615.03-049.5(072)

ББК 52.897

К 49

*Посібник розглянутий і затверджений на  
на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного  
університету  
(протокол № 3 від "02" березня 2017 р.).*

**Рецензенти:** **Мазулін Олександр Владіленович** завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії, доктор фармацевтичних наук., професор  
**Рижов Олексій Анатолійович** завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, доктор фармацевтичних наук., професор

**Автори:**

**Білай І.М.**, д.мед.н., професор, зав. кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ

**Стець Р.В.**, к.мед.н., асистент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ

**Крайдашенко О.В.**, д.мед.н., професор, зав. кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології

**Беленічев І.Ф.**, д.мед.н., професор, зав. кафедри фармакології та медичної рецептури

**Білай А.І.**, асистент кафедри факультетської хірургії

**Стець В.Р.**, д.мед.н., професор кафедри фармакології та медичної рецептури

К 49 Клініко-фармацевтичні аспекти безпеки лікарських засобів:  
навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / І.М. Білай та інші.– ЗГМУ. – 2016. – 75 с.

Навчальний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів клінічної фармації, раціональному вибору лікарських засобів. Наведено анотацію, великий інформаційний матеріал щодо становлення системи фармакологічного нагляду в Україні та світі, висвітлення ролі провізора, виробника та лікаря в безпечному застосуванні лікарських засобів. Містить додатки з інструкцією щодо заповнення форм 137/0, новітню інформація щодо застереження з застосування деяких ліків, тестові завдання та рекомендовану літературу. Навчальний посібник створено відповідно робочій програмі з клінічної фармації для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація».

© І. М. Білай, Стець Р.В., Крайдашенко О.В., Беленічев І.Ф., Білай А.І., Стець В.Р.

## **ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

**ВООЗ** – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

**ДФЦ** – Державний фармакологічний центр МОЗ України

**ЄС** – Європейське Співтовариство

**ЛЗ** – лікарський засіб

**ПЛЗ** – підозрюваний лікарський засіб

**ПР** – побічна реакція

**РОЗБ** – регулярно оновлюваний звіт з безпеки

**ІСН** – Міжнародна Конференція з гармонізації

**ЕМЕА** – Європейське Агентство з оцінки медичних продуктів

## ЗМІСТ

Розділ 1. Проблема безпеки лікарських засобів	5
Розділ 2. Фармакологічний нагляд в Україні	11
2.1. Основні завдання і напрями діяльності Відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України	12
1.2. Нормативна база здійснення фармакологічного нагляду та джерела інформації про побічні реакції лікарських засобів в Україні	14
1.3. Термінологія	16
Розділ 3. Роль виробника в здійсненні фармакологічного нагляду	24
3.1 Порядок подання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні	26
3.2 Вимоги до складання виробником (або його представником) повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні	29
3.3 Порядок подання виробником (або його представником) регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування	33
ЛІТЕРАТУРА	42
Додаток 1. Карта-повідомлення про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні	45
Додаток 2. Вимоги до складання повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні	48
Додаток 3. Тестові завдання	52
Додаток 4. Застереження з безпеки застосування ліків	58

## ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Друга половина ХХ і початок нинішнього століття характеризується значними досягненнями в області біології, медицини, фармакології й фармацевції. Однак виникла потреба в поглибленні аналізу причин виникнення, вивчення механізмів розвитку побічних реакцій (ПР) ЛЗ, починаючи з їх розробки до впровадження в широку медичну практику.

Проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій (ПР) різних за проявом і ступеня тяжкості, зрослої сенсibiliзацією людей до хімічних і біологічних речовин, нераціональним застосуванням ліків, взаємодією препаратів один з одним і з біологічно активними добавками (БАД), з використанням недоброякісних препаратів [1].

Лікар, призначаючи ті чи інші засоби, не замислюється, а іноді просто не знає про їх несумісності. В середньому, 5% всіх госпіталізованих хворих – це пацієнти з патологією, так чи інакше пов'язаної з побічною дією лікарських препаратів.

Відомо, що частота виникнення ПР у госпіталізованих пацієнтів становить від 1,5 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації, як наслідок ПР – від 1 до 5,5 днів. У результаті проведення лікарської терапії у багатьох пацієнтів виникають важкі, часом незворотні ускладнення, зростає число госпіталізацій і смертей.

Летальність від ПД ЛЗ посідає 5 місце в світі (після серцево-судинних захворювань, захворювань легенів, онкологічних захворювань, травм). У теж час летальність від хірургічних втручань становить 0,01%.

Проведені за останні роки фармакоепідеміологічні дослідження показали, що проблема ускладнень лікарської терапії набагато більш серйозна, ніж припускали раніше. Перше шокує повідомлення було опубліковано

американськими вченими в 1998 році. Вони показали, що в США щороку реєструється в середньому до 2,1 млн. ПД в рік, а в результаті ускладнень фармакоterapiї щорічно госпіталізується від 3,5 до 8,8 млн. Чоловік, при цьому 100-200 тис. випадків завершуються летально. Економічні витрати, пов'язані з лікуванням, тимчасової або тривалої непрацездатністю, безпосередньо пов'язані з ПД ЛЗ або їх наслідками, досягають багатьох десятків млрд. доларів США на рік. Економічні витрати, пов'язані з лікуванням, тимчасової або тривалої непрацездатністю, безпосередньо пов'язані з ПД ЛЗ або їх наслідками, досягають багатьох десятків млрд. доларів США на рік. Побічні реакції як основна причина госпіталізації складають в США 6-7%, у Норвегії 11,5%, у Франції 13%, у Великобританії 16%.

В умовах використання в медичних цілях в Україні понад 20 000 тільки зареєстрованих ЛЗ, а також збільшення випадків виникнення різноманітних за характером маніфестації клінічної картини ПД ліків та ускладнень фармакоterapiї, проблема безпечного застосування ліків є однією з актуальних завдань, що стоять перед охороною здоров'я, реалізація, якої повинна бути спрямована, в першу чергу, на досягнення якості життя для кожного хворого.

### **Контроль за безпекою ліків**

Існування ПД ЛЗ при медичному застосуванні почало викликати серйозну турботу у лікарів значно раніше, ніж побоювання з приводу їх можливої неефективності (Дюкс М., 1995). Перші сумніви в ХХ столітті щодо можливості розвитку апластичної анемії, пов'язаної з прийомом ЛЗ, були описані ще в 1919 р. (Nelson M.G., 1952).

У 30-і рр. США одними з перших у світі вносять у Федеральне законодавство доповнення, щоб підвищити гарантії безпеки ЛЗ. 1961 рік був переломним для урядів і національних систем охорони здоров'я всіх країн світу - «талідомідова трагедія», виявлення в наступні роки «грей-синдрому» при застосуванні хлорамфеніколу; заборона в 1971 медичного застосування діетілстільбестролу та ін. змушують зосередити зусилля на заходах, які б

надійно забезпечували безпеку пацієнтів, як при клінічних випробуваннях, так і при медичному застосуванні ЛЗ. Поряд з цими «лікарськими катастрофами» було встановлено чимало інших ускладнень, які були не так «широко відомі», як зазначені вище, але закрили подальше використання в медичній практиці ряду інших ЛЗ (табл. 1).

Взагалі урядовими, медичними громадськими та національними медичними організаціями з широким залученням виробників ЛЗ з початку 60-х рр. почали розроблятися і впроваджуватися в життя різноманітні методи контролю за безпекою ЛЗ.

У 1964 р. - вступає в дію перша програма ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ (в наш час в ній беруть участь понад 30 країн світу). У 52 країнах створені національні центри, які співпрацюють з ВООЗ в цій міжнародній програмі, а також в інших проектах.

Таблиця 1.

Деякі ЛЗ, які змінили офіційний статус після початку їх масового виробництва, продажу та застосування у зв'язку з ПД (Дюкс М., 1995)

Препарати	Побічні реакції	Зміна статусу
Benoxaprofen	Гепатотоксичність	Вилучені з продажу в одній або більше країнах
Clioquinol	Підгостра мієлооптична нейропатія	
Clozapine	Агранулоцитоз	
Dipyron		
Isoxicam	Імунологічні реакції	
Indometacin		
Nomifensine		
Phenformin	Лактоацидоз	
Practolol	Окулослізістокожний перитоніальна синдром	
Thalidomide	Фокомелія	
Tienilic acid	Гепатотоксичність	
Zimeldine	Синдром Жулана-Барре	
Zomepirac	Анафілаксія	
Aprindine	Агранулоцитоз	
Bismuth gallate	Енцефалопатія	

Bromocriptine	Легочні інфільтрати, плевральний випіт і спайки	Зміна назви, форми продукту або випуск застережень для лікарів, що призначають ЛЗ
Diethylstilbestrol	Рак піхви у дочок жінок, що приймали препарат під час вагітності	
Emerpronium bromide	Виразки стравоходу	
Glafenine	Анафілактичний шок	
Nitrofurantoin	Еозінофільні легочні реакції	
Phenylpropranolamine	Психічні реакції, психози у дітей	

За цей період були уточнені основні фактори, що впливають на виникнення ПД ЛЗ (Дюкс М., 1995; Лоуренс Д., Бенніта П., 1991):

### **1 .Фактори, які не пов'язані з дією ЛЗ:**

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички та ін.). Так, за даними Інституту геронтології АМН України (І.С.Безверхая, 2000) частота застосування ЛЗ збільшується пропорційно віку людини (до 40 років - 25,4% населення, 80 років і більше - 66,5% населення); у віці до 30 років монофармакотерапії застосовується у 47,2% хворих, а у віці старше 70 років - тільки в 2,6%; у віці до 50 років більше 5 препаратів одночасно приймають окремі пацієнти, в старечому віці – кожен другий пацієнт. У похилому і старечому віці найчастіше ускладнення фармакотерапії (ПД) викликають препарати дигіталісної групи (26,9%), антигіпертензивні ЛЗ (23,2%), НПЗЛЗ (19,7%), антибіотики (12,5%). Причинами розвитку ПД у хворих похилого та старечого віку, на думку геронтологів є:

a) неадекватна клінічна оцінка стану хворих (основне захворювання часто супроводжується неспецифічними симптомами);

b) передозування ЛЗ (часто в зв'язку з наполегливими проханнями пацієнтів або при неправильному лікуванні);

c) неадекватний контроль при тривалій фармакотерапії;

d) вікові зміни особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки і можливих негативних наслідків взаємодії ЛЗ;



е) особи похилого та старечого віку частіше не дотримуються режиму застосування ЛЗ.

▪ Зовнішні щодо пацієнта фактори (лікуючий лікар, екологічне оточення, умови праці та ін.).

2. Фактори, пов'язані з ПД ЛЗ: клініко-фармакологічні особливості ЛЗ;

а) неадекватність вибору ЛЗ;

б) метод застосування ЛЗ;

с) особливості та наслідки взаємодії ЛЗ при поліпрагмазії.

Експертами ВООЗ у співпраці з іншими міжнародними організаціями були визначені основні шляхи розвитку несприятливих реакцій ЛЗ (Челищев, 1998) (рис. 1).

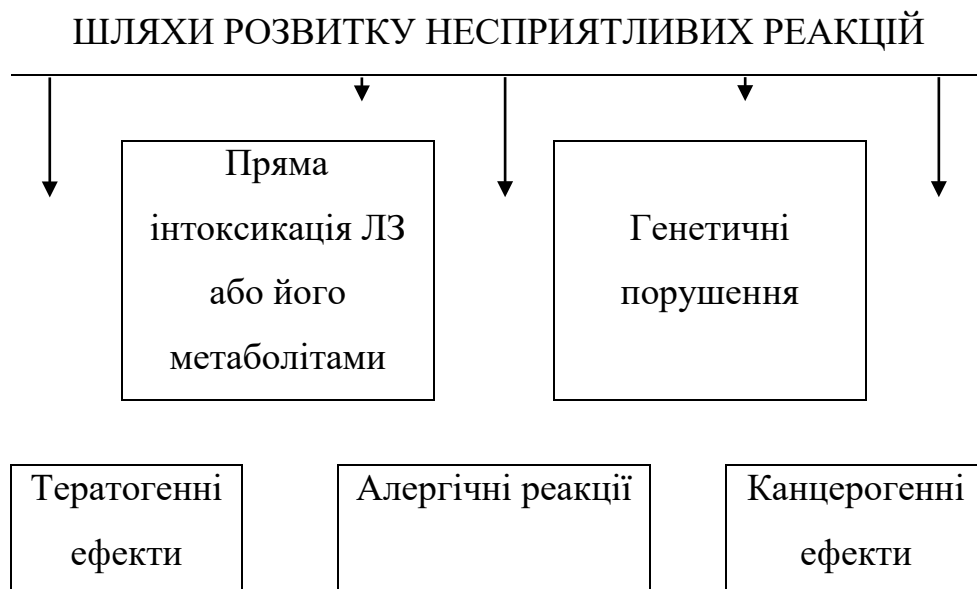


Рис. 1. Основні шляхи розвитку в організмі несприятливих реакцій на ЛЗ

### ***Чи раціонально використовуються ЛЗ?***

***Це питання схоже на гамлетівське: «Бути чи не бути»?***

ВООЗ розглядає всі аспекти цієї проблеми і глобальні напрямки її вивчення в трьох аспектах (Дюкес М., 1995):

#### ***медичний***

переваги: ефективність, профілактика, полегшення перебігу та лікування захворювань або їх симптомів і ускладнень.

*безпека*: короткочасні і тривалі побічні ефекти, специфічні фактори ризику, пов'язані з генетичними особливостями, довкіллям, харчуванням, віком, статтю, вагітністю і лактацією.

Співвідношення переваг та безпеки і ступінь, до якої неадекватне призначення або застосування ЛЗ може зменшувати користь і посилювати ризик.

### ***соціальний***

Ставлення громадських інституцій та населення до ліків і охорони здоров'я та їх основа, поточні тенденції в «культурі застосування ліків» - при відносному збереженні і поверненні до традиційної медицини.

Зловживання чи залежність від ЛЗ, їх причини та тенденції розвитку.

Неадекватне застосування ліків (не за призначенням), застосування ліків для таких цілей, для яких вони не були показані або рекомендовані; випадки і причини.

Дискримінація і соціальна несправедливість (наприклад, недоступність з економічних причин життєво необхідних ліків особам, які їх потребують).

Ефект від інформації та регулюючих заходів.

### ***економічний***

Ціни та витрати на ліки: імпорт - проти місцевої продукції; витрати на нові ЛЗ - проти витрат на «старі» і витрати на оригінальні (фірмові) ліки - проти витрат на генеричні.

Співвідношення витрат, ефективності та безпеки по всьому зазначеного вище.

Завдяки зусиллям, в першу чергу, ВООЗ в 80-х рр. сформувався і утвердився комплексний погляд на проблему безпеки ліків, який був прийнятий національними службами охорони здоров'я. Він включає в себе огляди схем застосування ЛЗ, шляхи виявлення нових і рідко зустрічаються побічних ефектів, а також інструмент для перевірки гіпотез (мережа центрів для проведення подальших досліджень з контролю випадків ПР).

Наступним кроком вперед у справі створення «безпечного світу ЛЗ» стала діяльність у цьому напрямку Європейського співтовариства. Протягом кількох десятиліть (з 1957 р) структурні підрозділи цієї Міжнародної організації - Фармацевтичний комітет, Постійний комітет з лікарських препаратів для людини (створені в 1975 р) та ін. - здійснили вагомий внесок у справу створення і гармонізації системи фармакологічного нагляду, причому не лише на Європейському просторі (до цього приєдналися за сприяння ВООЗ Японія, США, Канада).

Фармакологічний нагляд (з положення Фармацевтичного Європейського законодавства Європейського Союзу) - система, яка гарантує, що на основі отриманої інформації про негативні реакції на лікарські препарати в умовах їх звичайного застосування будуть застосовуватися відповідні регламентують рішення по відношенню до ліцензованих в ЄЕС ЛЗ. Ця система повинна використовуватися для збору даних, які необхідні для здійснення нагляду за ймовірними заходами при спеціальному (особливому) контролі по відношенню до ПР у людини, а також при проведенні наукової оцінки цієї інформації. Така інформація повинна зіставлятися з вживанням цих ЛЗ. Система фармагляду винна Проводити також порівняльне Вивчення даних про частоту відзначаються випадків неправильного! Застосування ЛЗ и серйозно випадків зловживання ЛЗ.

## **РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД В УКРАЇНІ**

Колишній СРСР, на жаль, свого часу не приймав реальної участі в міжнародних заходах. Однак, з метою контролю за безпекою застосування ЛЗ в МОЗ СРСР в 1969 р був організований відділ обліку, систематизації та експрес-інформації про ПД ліків. З 1973 р ця структура була перетворена у Всесоюзний організаційно-методичний центр з вивчення ПД ЛЗ. Відповідний наказ МОЗ СРСР зобов'язував лікувальні установи реагувати на виявлення ПД, проте все це носило переважно декларативний характер і на той період часу вже не відповідало ні вимогам охорони здоров'я країни, ні міжнародним. Єдиним

основним позитивним підсумком діяльності цієї установи було постійне оперативне поширення об'єктивної міжнародної інформації про ПД ЛЗ, доступною для кожного лікаря.

Після розпаду СРСР у Росії (1997) був створений Федеральний центр з вивчення ПД ЛЗ МОЗ Росії, з 1998 р він був модернізований в Науково-практичний центр з контролю ПД ЛЗ МОЗ Росії. Створена розгалужена мережа його регіональних підрозділів. Діяльність цієї структури ґрунтується на відповідній законодавчій базі країни, а також у співпраці з міжнародними організаціями (ВОЗ, СНД та ін.).

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

## **2.1. Основні завдання і напрями діяльності Відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України**

Відділ фармакологічного нагляду є експертним підрозділом ДФЦ МОЗ України.

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

До завдань Відділу відносяться:

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

## **2.2 Нормативна база здійснення фармакологічного нагляду та джерела інформації про побічні реакції лікарських засобів в Україні**

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

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

Цей Порядок став наступним кроком у здійсненні фармакологічного нагляду в Україні після наказів МОЗ України: №347 от 19.12.2000 “Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів” (zareєстрований Міністерством юстиції України від 26.12.2000 за №947/5168), №51 від 08.02.2001 “Про організацію подання інформації про побічні дії лікарських засобів”, №52 від 08.02.2001 “Про внесення доповнень в додаток 3 пункту 5.1 Інструкції про здійснення нагляду

за побічними реакціями/діями лікарських засобів”, № 292 від 16.07.2001 “Про удосконалення організації подання інформації про побічні реакції лікарських засобів”). Зазначені накази вперше регламентували в Україні здійснення контролю за безпекою ЛЗ.

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

Здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на Державний фармакологічний центр, який уповноважує своїх регіональних представників організовувати та контролювати здійснення фармакологічного нагляду в Україні, залучаючи лікарів усіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування і форм власності та виробників.

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

– лікарі усіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності (форма 137/0, додаток 1 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р. зі змінами від 29.12.2011, наказ № 1005);

– усі заклади охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності (форма 69-здоров, додаток 3 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р. зі змінами від 29.12.2011, наказ № 1005);

– Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів;

– виробники/заявники (або їх представники) (форма повідомлення про ПР/ВЕ ЛЗ, дозволеного до медичного застосування, додаток 5 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р. зі змінами від 29.12.2011, наказ № 1005; регулярно поновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, додаток 7 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р. зі змінами від 29.12.2011, наказ № 1005);

– уповноважені міжнародні організацій (ВООЗ, ЄС);

– медичні інформаційні джерела та наукові видання;

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

## **2.3. Термінологія**

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

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

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

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

**3.2. Неінтервенційне дослідження** – дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до умов, зазначених у реєстраційному досьє. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу диктується сучасною практикою та не залежить від рішення включити пацієнта у випробування. Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи.

**3.2.1. Дослідження “випадок-контроль”** – вид



фармакоепідеміологічного дослідження, яке проводиться на двох групах пацієнтів, в однієї з яких присутні конкретні ятрогенні захворювання чи побічні реакції, а в другій – немає подібних захворювань чи побічних реакцій, з метою виявлення кумулятивних ефектів при тривалому застосуванні лікарських засобів та серйозних побічних реакцій.

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

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

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

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

**6. Дослідник** – лікар, який має відповідну наукову підготовку та досвід лікування пацієнтів. Дослідник несе відповідальність за проведення клінічного випробування чи дослідження з безпеки лікарського засобу у лікувально - профілактичному закладі. Якщо дослідження в одному лікувально-

профілактичному закладі проводиться групою осіб, то дослідником є керівник дослідницької групи, який може називатися також відповідальним дослідником.

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

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

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

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

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

**12. Мета – аналіз** – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, у якому використовується статистичний аналіз для інтеграції даних декількох незалежних досліджень з метою моніторингу лікарських засобів і побічних реакцій, зокрема тих, які виникають через тривалий період часу. При цьому враховуються всі медичні записи про хворого,

зроблені протягом усього його життя з різних джерел інформації (лікарні, де він лікувався, пологового будинку, виписані рецепти тощо), що є підґрунтям для створення досьє пацієнта та наступного аналізу.

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

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

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

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

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

**18. Первинні документи** – вихідні документи, дані і записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні карти, лабораторні записи, службові записки,

щоденники досліджуваних або опитувальники, журнали видачі лікарських препаратів, роздруківки приладів, верифіковані та засвідчені копії або розшифровки фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи, записи, що зберігаються в аптеці, лабораторії та у відділенні інструментальної діагностики лікувально-профілактичних закладів, що беруть участь у дослідженні).

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

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

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

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

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

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

(якщо повторне призначення лікарського засобу можливе).

**23.2. Імовірна побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що пов'язаний в часі з прийманням лікарського засобу, але не має відношення до супутніх захворювань або інших факторів та регресує після відміни лікарського засобу. Відповідь на повторне призначення лікарського засобу невідома.

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

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

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

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

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

**25. Регулярно поновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу,**

**дозволеного до медичного застосування** – письмовий звіт, який містить регулярно поновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу.

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

**27. Серйозна побічна реакція** – будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності, або вродженої аномалії чи вади розвитку.

**28. Співвідношення “ризик/користь”** – співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів позитивного впливу лікарського засобу на серйозність та тяжкість перебігу захворювання у хворих та проявів відомих небезпечних властивостей лікарського засобу при його медичному застосуванні, які погіршують перебіг захворювання або є причиною розвитку нових шкідливих впливів лікарського засобу на організм та якість життя хворого.

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

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

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

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

поновлюваних звітах з безпеки лікарського засобу.

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

**32. Частота випадків побічної реакції лікарського засобу** – співвідношення кількості пацієнтів, у яких в певний час виникла побічна реакція при застосуванні лікарського засобу до кількості пацієнтів, які в той самий час застосовували цей лікарський засіб, виражене у відсотках.

**32.1. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу:**

понад 10% – дуже часті;

1-10% – часті;

0,1 – 1% – нечасті;

0,01 – 0,1% – поодинокі;

менше 0,01% – рідкісні.

## РОЗДІЛ 3

### РОЛЬ ВИРОБНИКА В ЗДІЙСНЕННІ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

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

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

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

Відповідно до міжнародних вимог та діючих нормативних документів в Україні виробник ЛЗ повинен здійснювати об'єктивний належний моніторинг за безпекою ЛЗ свого виробництва. На підприємстві або у представництві повинна бути уповноважена особа, яка відповідає за здійснення фармакологічного нагляду. До її обов'язків входить створення, контроль і підтримка функціонування системи збору й оцінки даних про ПР вироблених ЛЗ, а також інформування регуляторних органів про випадки серйозних ПР,



створення й надання регулярно поновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ) ЛЗ. Особа, відповідальна за фармакологічний нагляд, у повному обсязі відповідає на запити регуляторних органів з питань надання додаткової інформації, необхідної для порівняльної оцінки користі й ризику при застосуванні ЛЗ. [4].

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

Основними завданнями моніторингу безпеки ЛЗ із боку виробника ЛЗ є:

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

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

фармацевтичному ринку країни.

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

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

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

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

1) ***З обов'язковою, не вичерпною фіксацією даних:***

– спонтанні повідомлення;

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

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

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

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

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

4) ***Регуляторні органи*** – повідомлення про ПР ЛЗ, отримане від

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

Хотілося б відзначити, що використання різних джерел і методів одержання інформації про ПР ЛЗ є обов'язковою умовою вдосконалення моніторингу безпеки. Адже тільки своєчасне надходження й об'єктивний аналіз даних про всі випадки виникнення ПР при застосуванні ЛЗ дозволить і виробникові ЛЗ, і регуляторним органам мати чітку уяву про ситуацію щодо безпеки медичного застосування конкретного ЛЗ і вчасно реагувати на різні, включаючи і несприятливі ситуації.

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

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

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

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

– **виявити дублюючі повідомлення;**

– **оцінити причинно-наслідковий зв'язок** – чи дійсно фармакологічні

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

**3.2 Вимоги до складання виробником повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні.**

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

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

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

- відсутність ефективності ЛЗ, яка була зафіксована при його медичному застосуванні в Україні, і виникла при лікуванні:

- а) життєво небезпечних станів;

- б) невідкладних станів;

- в) ситуацій, коли відсутність ефекту ЛЗ могла загрожувати життю людини.

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

Для ідентифікації випадку ПР необхідно знати:

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

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

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

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

Повідомлення направляються до ДФЦ МОЗ України у вигляді заповненої форми карти-повідомлення про ПР ЛЗ (додаток 5 до наказу МОЗ України № 898 від 26.12.2006 р. зі змінами від 29.12.2011, наказ №1005).

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

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

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

**цього ЛЗ.**

Передбачені ПР завжди повинні бути зазначені в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні (Однак, існують певні нюанси щодо оцінки передбаченості та непередбаченості ПР, коли мова йде про оригінальні та генеричні ЛЗ).

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

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

Так, згідно визначенню **“передбачена побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб”**. Однак, інформація стосовно безпеки ЛЗ, яка міститься в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування оригінального препарату, затвердженій в Україні, не завжди відображена для

генеричного препарату. В цьому разі ПР для генеричного препарату слід розцінювати *як передбачену не зазначену* в Короткій характеристиці ЛЗ та в Інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні, що є підставою для внесення відповідних змін в Інструкцію для медичного застосування.

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

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

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

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



### **3.3. Порядок подання виробником (або його представником) регулярно поновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу (РПЗБ ЛЗ), дозволеного до медичного застосування**

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

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

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

Слід зазначити, що складання РОЗБ не залежить від дати перереєстрації ЛЗ у тих країнах, де він зареєстрований. Спостереження за безпекою застосування препарату виробник або його представник повинен проводити постійно протягом усього періоду знаходження ЛЗ на світовому фармацевтичному ринку. Відлік ведеться починаючи з міжнародної “дати народження”, тобто з моменту, коли вперше ЛЗ отримав дозвіл на продаж у будь-якій країні світу.

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

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

- негайно за запитом Центру.

Періодичність подання РОЗБ може бути змінена при:

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

При перереєстрації ЛЗ в Україні виробник повинен подавати до Центру зведені дані про стан безпеки медичного застосування ЛЗ в Україні за період дії останнього реєстраційного посвідчення за встановленою формою (додаток 8 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 зі змінами від 29.12.2011 р., наказ 1005), разом із РОЗБ, який може бути:

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

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

Календарний рік (зазначаються календарні роки у хронологічному	Кількість ПР: зазначається кількість та співвідношення серйозних/несерйозних ПР	Обсяг продажу: зазначається кількість в одиницях форми випуску: таблетках, ампулах, флаконах тощо <sup>1</sup>	Показник частоти ПР ЛЗ <sup>2</sup>
---	--	---	-------------------------------------

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

<i>порядку)</i>			
1	2	3	4
Усього			

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

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

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

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

Збільшення частоти надходження повідомлень про передбачені ПР ЛЗ також повинно розглядатись виробником як важлива нова інформація, при цьому слід зазначити метод який використовувався для визначення цієї

---

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

частоти. Отримані дані слід проаналізувати для того, щоб визначити, чи відповідає існуюча інформація значимим змінам частоти проявів ПР або профілю безпеки та чи може бути пояснення цих змін (наприклад, розширення цільової групи населення, яка приймала цей ЛЗ, збільшення тривалості прийому і т.п.).

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

Порядком визначена структура подання РОЗБ.

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

**I. Титульна сторінка**

Порядковий номер

**Регулярно поновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу**

Міжнародна назва (и), АТС: Код (и)

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

**СТАТУС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ В УКРАЇНІ:**

Реєстрація/Перереєстрація

**ПРОЦЕДУРА ЛІЦЕНЗУВАННЯ В ЄС:** Централізована/взаємного визнання/ національна

**МІЖНАРОДНА ДАТА НАРОДЖЕННЯ (IBD):** Дата

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

**ДАТА СКЛАДАННЯ ЗВІТУ:** <Дата>

**ТОМ:** <Номер/Загальна кількість томів>

**ІНША ІНФОРМАЦІЯ:** <Інша пояснювальна інформація>

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

**НАЙМЕНУВАННЯ І МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ ВЛАСНИКА  
РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:**

<Найменування>

<Місцезнаходження>

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

<П.І.Б.>

<місцезнаходження>

<номер телефону/факсу>

<електронна пошта>

*ПІДПИС:*

**СПИСОК ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ**

Регуляторний орган	Кількість примірників
Державний фармакологічний центр МОЗ України	

## **II. Зміст звіту**

Список скорочень (за необхідності)

### **1. Вступ**

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

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

**4. Зміни в наданій інформації з безпеки** (надаються змінені дані з безпеки, які має виробник/заявник, стосовно протипоказань, застережень, побічних реакцій на лікарський засіб або тих, що зумовлені його взаємодією з іншими лікарськими засобами, які були внесені протягом звітного періоду, з обґрунтуванням та наданням змінених розділів. У разі, якщо існують суттєві розбіжності в Інструкції для медичного застосування/листу-вкладиші лікарського засобу та інформацією з безпеки лікарського засобу ЄС (чи офіційними переліками даних/інформаційними документами про лікарський засіб, що затверджені в Україні), виробник/заявник або його представник повинен підготувати короткий коментар з описом існуючих відмінностей і їх наслідків щодо загальної оцінки безпеки із зазначенням запропонованих чи прийнятих заходів. Цей коментар потрібно надати у вигляді супроводжувального листа чи додатка до регулярного звіту.

**5. Вплив лікарського засобу на пацієнта** (надається оцінка кількості пацієнтів, які приймали цей препарат, а також метод, який використовувався для проведення цієї оцінки: ліжко-дні, кількість призначень або кількість одиниць дозування лікарського засобу тощо. У разі, якщо зазначені вище або точніші виміри відсутні використовують показники об'ємів продажу препарату (упаковки, одиниці форми випуску або тоннаж). При неможливості проведення

---

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

оцінки числа пацієнтів, необхідно надати відповідні пояснення та обґрунтування. Надається оцінка впливу лікарського засобу на пацієнта, а також метод, який використовувався для проведення оцінки (частота розвитку побічних реакцій, які виникли при медичному застосуванні цього лікарського засобу тощо). У разі, якщо дані звіту вказують на ймовірну проблему, слід надати повні дані з інших країн (зазначивши рекомендовані на місцях добові дози) або представити цю інформацію за іншими показниками (наприклад, за показаннями, лікарськими формами).

## **6. Представлення індивідуальних історій хвороби.**

### **6.1. Загальні положення.**

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

До переліку повинні вноситись дані для кожного пацієнта тільки один раз, незалежно від того, скільки термінів для опису побічної реакції наведено в повідомленні для даного випадку. У разі наведення більше ніж однієї реакції слід зазначити всі реакції, але випадок прояву побічної реакції повинен бути внесений до переліку при описуванні найбільш серйозної побічної реакції на лікарський засіб (симптом, діагноз) за вибором виробника/заявника (або його представника).

Спонтанні повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу:

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

призначення препарату тощо);

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

очікувані/неочікувані;

серйозні/несерйозні.

6.3. Аналіз переліків.

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

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

## **7. Дослідження**

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

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

7.3. Опубліковані дані про дослідження з безпеки.

## **8. Інша інформація**

8.1. Інформація щодо ефективності лікарського засобу.

8.2. Інформація отримана пізніше.

## **9. Загальна оцінка безпеки**

Оновлена інформація щодо перерахованих нижче підрозділів:

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



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

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

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

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

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

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

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

9.2. Взаємодія лікарських засобів.

9.3. Випадки передозувань.

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

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

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Базова:

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.–К.: МОРИОН, 2007.–240 с.
2. Білай І. М. Клінічна фармакологія бронхолітиків [Електронний ресурс] : Навч. посіб. для провізорів-інтернів / І. М. Білай, О. М. Разнатовська, Ю. Г. Резніченко ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО. - Електрон. текстове дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. - 81 с.
3. Клінічна фармакологія [Електронний ресурс] : Навч. посіб. до практич. занять для студ. мед. фак. / О. О. Кремзер, О. М. Главацький, А. В. Саржевська ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології. - Електрон. текстове дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. - 278 с.
4. Клінічна фармація [Електронний ресурс] : підруч. для студ. фармацевт. ф-тів / за ред.: В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. - Електрон. текстове дан. - Івано-Франківськ : [б. и.], 2013. - 1611 с.
5. Крайдашенко О. В. Фармакотерапія. Посібник для практичних занять і підготовки до іспиту з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) [Електронний ресурс] / О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, О. О. Воробйова, О. М. Главацький ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології. - Електрон. текстове дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. - 332 с.
6. Фармакотерапія [Текст] : учеб. для студентов фармацевт. фак. / [Крайдашенко О. В. и др.] ; под общ. ред. О. В. Крайдашенко [и др.]. - Винница : Нова Книга, 2013. – 535 с.

7. Лизогуб В. Г. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л.Шараєва, О. О. Волошина, О. В. Крайдашенко. – К., 2013. – 250 с.

**Допоміжна:**

1. Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-анестезіолога / Ю.О. Площенко, Д.М. Станін // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2016. - № 1. – С. 19-27.

2. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О. В. Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3(34). – С. 23 – 35.

3. Побічна дія лікарських засобів. Система фармаконагляду в Україні [Текст] : навч. посіб. для лікарів-інтернів, інтернів-фармацевтів та курсантів ф-тів післядиплом. освіти, студентів мед. та фармацевт. ф-тів / [Нальотов С. В. та ін.]; під ред. С. В. Нальотова, Я. Ю. Галаєвої, О. В. Матвєєвої ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. - Донецьк : Ноулідж, Донец. від-ня, 2014. - 100 с.

4. Протоколи провізора (фармацевта) [Текст] : [інформ. посіб.] / Держ. підприємство "Держ. експерт. центр МОЗ України" [та ін.] ; [розроб.: В. П. Черних та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, О. М. Ліщишиної. - Харків : Золоті сторінки, 2014. - 230 с.

5. Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy / H. Kafeel, R. Rukh, H. Qamar, J. Bawany, M. Jamshed, R. Sheikh, T. Hanif, U. Bokhari, W. Jawaid, Y. Javed, Y. M. Saleem // Pharmacology & Pharmacy. – 2014. - № 5. – P. 401-407.

6. CDER 2003. Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs // <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003-3.htm>

7. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под

ред. А.В.Стефанова и др. -К.: МОРИОН, 2003. - 216 с.

8. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. /Под ред. М.Н.Г.Дукеса. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, М5.- Бишкек, 1995.- 219 с.

9. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор./Ред.-сост. В.А.Усенко, А.Л.Спасокукоцкий.- К.: Морион Лтд, 1998. – 384 с.

10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.- М.: Медицина, 1991.-Т.1.- 656с.

11. Наказ МОЗ України №898 від 27.12.2006 зі змінами від 29.12.2011 наказ 1005 <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07>.

12. Лікарська взаємодія та безпека ліків [Текст] : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.] ; Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. - К. : ЧП "Блудчий", 2011. - 744 с.

до Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування

<b>КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ) при його медичному застосуванні</b>	<b>МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ</b> Форма № 137/о
---	--

**I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

<b>1. Ініціали пацієнта</b>	<b>2.Номер історії хвороби/ амбулаторної карти</b>	<b>3. Дата народження</b>			<b>4. Статус</b>	<b>5. Наслідок ПР/ВЕ</b>	
		день	місяць	рік		<input type="checkbox"/> видужання <input type="checkbox"/> видужує <input type="checkbox"/> без змін <input type="checkbox"/> невідомо	<input type="checkbox"/> видужання з наслідками <input type="checkbox"/> смерть не від ПР <input type="checkbox"/> смерть, можливо від ПР <input type="checkbox"/> смерть в результаті ПР
<b>6.Початок ПР/ВЕ</b> (дата, час) /___/___/___/, /___/___/		<b>7.Закінчення ПР</b> (дата, час) /___/___/___/, /___/___/			<b>9. Категорія ПР/ВЕ</b>		
<b>8. Опис ПР/Зазначення ВЕ ЛЗ</b> (включно з даними лабораторно - інструментальних досліджень, які стосуються ПР)					<input type="checkbox"/> смерть пацієнта /___/___/___/ <input type="checkbox"/> загроза життю <input type="checkbox"/> госпіталізація амбулаторного пацієнта <input type="checkbox"/> подовження термінів госпіталізації <input type="checkbox"/> тривала непрацездатність, інвалідність <input type="checkbox"/> вроджені вади розвитку <input type="checkbox"/> інша важлива медична оцінка <input type="checkbox"/> нічого з вищезазначеного		

**II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ (для вакцин додатково див. зворотній бік карти)**

<b>10. ПЛЗ (торгове найменування, форма)</b>	<b>11. Виробник, країна</b>				<b>12. Номер серії</b>
	<b>14. Разова доза</b>	<b>15.Кратність приймання</b>	<b>16. Спосіб уведення</b>	<b>17. Початок терапії ПЛЗ</b>	<b>18. Закінчення терапії ПЛЗ</b>

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

<b>19. Супутні ЛЗ</b> (торгове найменування, лікарська форма, виробник)	<b>20. Покази</b> (по можливості по МКХ-10)	<b>21. Разова доза</b>	<b>22.Кратність приймання</b>	<b>23.Спосіб уведення</b>	<b>24.Початок терапії</b>	<b>25.Закінч. терапії</b>
<b>26. Інша важлива інформація</b> (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості тощо)						

#### IV. ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ПР

<input type="checkbox"/> <b>Відміна ПЛЗ</b> Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ПР? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Повторне призначення ПЛЗ</b> Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ПЛЗ? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Зміна дозового режиму ПЛЗ</b> (зниження/підвищення, зазначити, на скільки): Чи відмічено поновлення ПР/ВЕ після зміни дозового режиму ПЛЗ? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Корекцію ПР/ВЕ не проводили</b>
<input type="checkbox"/> <b>Медикаментозна терапія ПР/ВЕ</b> (зазначити ЛЗ, дозовий режим, тривалість призначення):

#### V. ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПР ТА ПЛЗ

<input type="checkbox"/> визначений	<input type="checkbox"/> імовірний	<input type="checkbox"/> можливий	<input type="checkbox"/> сумнівний	<input type="checkbox"/> не підлягає класифікації	<input type="checkbox"/> не визначений
-------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---	--

#### VI. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА

<b>27. ПІБ повідомника, тел/факс, email</b>	<b>28.Повідомлення надає</b> <input type="checkbox"/> лікар <input type="checkbox"/> провізор <input type="checkbox"/> фармацевт <input type="checkbox"/> медсестра <input type="checkbox"/> відповідальна особа виробника	<b>29. Назва та місцезнаходження закладу або заявника</b>			
<b>30. Джерело повідомлення</b> (п. 30-32 тільки для виробника) <input type="checkbox"/> лікар <input type="checkbox"/> пацієнт <input type="checkbox"/> дослідження <input type="checkbox"/> література <input type="checkbox"/> інше	<b>31. Номер повідомлення, присвоєний заявником</b>	<b>32. Дата отримання заявником</b>	<b>33. Тип повідомлення</b> <input type="checkbox"/> первинне <input type="checkbox"/> наступне <input type="checkbox"/> заключне	<b>34. Дата заповнення</b>	

**Повідомлення заповнюється та надається за місцезнаходженням: ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Управління післяреєстраційного нагляду, вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151; тел/факс: +38 044 4984358; e-mail: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua); електронна форма повідомлення розміщена на [www.pharma-center.kiev.ua](http://www.pharma-center.kiev.ua)**

## Па. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ У ВИПАДКУ ПІДОЗРЮВАНОЇ ПОБІЧНОЇ РЕАКЦІЇ НА ВАКЦИНИ АБО АЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ

<b>Категорія імунізації або туберкулінодіагностика</b> <input type="checkbox"/> масова кампанія <input type="checkbox"/> щеплення за віком <input type="checkbox"/> у школі <input type="checkbox"/> медичний кабінет для від'їжджаючих у турпоїздку <input type="checkbox"/> проведення туберкулінодіагностики <input type="checkbox"/> інше		<b>Категорія несприятливої події після імунізації або туберкулінодіагностики</b> <input type="checkbox"/> реакція на вакцину <input type="checkbox"/> програмна помилка <input type="checkbox"/> збіг у часі <input type="checkbox"/> реакція, викликана ін'єкцією/страхом уколу <input type="checkbox"/> невідомо		
<b>Номер дози (для вакцини)</b> <input type="checkbox"/> перший <input type="checkbox"/> другий <input type="checkbox"/> третій		<b>Місце введення вакцини/алергену туберкульозного</b> <input type="checkbox"/> ліве плече <input type="checkbox"/> праве плече <input type="checkbox"/> плече (без уточн.) <input type="checkbox"/> ліве стегно <input type="checkbox"/> праве стегно		<b>Шлях введення вакцини/алергену туберкульозного</b> <input type="checkbox"/> перорально <input type="checkbox"/> внутрішньом'язово <input type="checkbox"/> внутрішньошкірно <input type="checkbox"/> підшкірно <input type="checkbox"/> інше _____
<input type="checkbox"/> четвертий <input type="checkbox"/> п'ятий <input type="checkbox"/> > п'ятого		<input type="checkbox"/> стегно (без уточн.) <input type="checkbox"/> ліве передпліччя <input type="checkbox"/> праве передпліччя <input type="checkbox"/> передпліччя (без уточн.)		
<b>Термін зберігання</b> /___/___/_____/				

**Вимоги до складання повідомлень про побічні реакції лікарських засобів чи відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні.**

(заповнюють лікар, провізор, фельдшер, акушер, фармацевт,  
медична сестра, заявник)

Розділ I. Загальна інформація: міститься інформація про пацієнта та ПР та/або ВЕ (якщо повідомлення стосується лікарського засобу, який приймала вагітна жінка або жінка, яка годує грудьми, а побічна реакція виникла у плода чи у дитини, то надаються дані і про матір, і про дитину (у випадку плода – гестаційний вік).

У графах зазначаються:

1. Ініціали пацієнта (поле обов'язкове для заповнення!).
2. Номер історії хвороби/амбулаторної карти (поле обов'язкове для заповнення!).
3. Дата народження (поле обов'язкове для заповнення! Необхідно зазначити день, місяць та рік народження).
4. Стать: жінка або чоловік.
5. Наслідок побічної реакції та/або відсутності ефективності: відмічається відповідна позиція.
6. Початок побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарського засобу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються день, місяць, рік та час виникнення побічної реакції або відсутність ефективності. У випадках, коли невідома точна дата початку побічної реакції та/або відсутності ефективності, зазначаються місяць і рік або рік.
7. Закінчення побічної реакції: зазначаються день, місяць, рік та час закінчення побічної реакції. Зазначаються в разі, коли на момент подання повідомлення проявів побічної реакції уже немає.
8. Опис побічної реакції/ відсутності ефективності лікарського засобу



(поле обов'язкове для заповнення!): детально описуються прояви побічної реакції, а також короткий опис усієї клінічної інформації, яка може стосуватися виявленої побічної реакції, або надається інформація щодо відсутності ефективності. За можливості копії виписок з амбулаторної карти або історії хвороби додаються до карти.

9. Категорія побічної реакції: відмічаються відповідні позиції.

Розділ II. Інформація \_\_\_\_\_ про підозрюваний лікарський засіб, виробника підозрюваного лікарського засобу.

У графах зазначаються:

10. Підозрюваний лікарський засіб (торгове найменування, лікарська форма) (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються торгове найменування лікарського засобу, який підозрюється у причетності до виникнення побічної реакції, його лікарська форма.

11. Виробник, країна: зазначаються виробник підозрюваного лікарського засобу (повне найменування), країна.

12. Номер серії: зазначається номер серії підозрюваного лікарського засобу.

13. Показання для призначення: зазначається діагноз (із зазначенням шифру по МКХ-10), з приводу якого призначався підозрюваний лікарський засіб.

14. Разова доза: зазначається разова доза підозрюваного лікарського засобу.

15. Кратність приймання: зазначається кратність приймання підозрюваного лікарського засобу.

16. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення підозрюваного лікарського засобу.

17. Початок терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік призначення підозрюваного лікарського засобу. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому

ПЛЗ.

18. Закінчення терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому підозрюваного лікарського засобу. У випадках, коли підозрюваний лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.

Розділ Па. Додаткова інформація у випадку підозрюваної побічної реакції на вакцини та алерген туберкульозний: відмічаються відповідні позиції у графах.

Розділ Пб. Інформація про супутні лікарські засоби (зазначаються усі лікарські засоби, які приймав пацієнт одночасно з підозрюваним, за винятком препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків побічної реакції).

У графах зазначаються:

19. Супутні лікарські засоби (торгове найменування, лікарська форма, виробник): зазначаються торгове найменування супутніх лікарських засобів, які призначались, лікарська форма, виробник.

20. Покази для призначення: зазначається діагноз (із зазначенням шифру за МКХ-10), з приводу якого призначався супутній лікарський засіб.

21. Разова доза: зазначається разова доза супутнього лікарського засобу.

22. Кратність приймання: зазначається кратність приймання супутнього лікарського засобу.

23. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення супутнього лікарського засобу.

24. Початок терапії: зазначаються день, місяць та рік початку терапії супутнім лікарським засобом. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому.

25. Закінчення терапії: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому супутнього лікарського засобу. У випадках, коли супутній лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.

26. Інша інформація (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості

тощо): зазначаються діагнози, не зазначені у показах до призначення підозрюваного та супутніх лікарських засобів, алергологічний анамнез, інші дані, які могли вплинути на розвиток побічної реакції, але безпосередньо з нею не пов'язані.

Розділ IV. Засоби корекції побічної реакції (відмічаються потрібні пункти).

Розділ V. Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами побічної реакції та підозрюваним лікарським засобом (відмічаються потрібні пункти).

Розділ VI. Інформація про повідомника.

У графах зазначаються:

27. Прізвище, ім'я, по батькові повідомника, телефон/факс, e-mail (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються прізвище, ім'я, по батькові повідомника, контактний телефон/факс, по можливості – e-mail повідомника.

28. Повідомлення надає: відмічається потрібна категорія.

29. Назва та місцезнаходження закладу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються назва та місцезнаходження закладу охорони здоров'я, де працює повідомник.

30-32. Відповідні поля заповнюються тільки у випадках, якщо повідомлення надає відповідальна особа заявника.

33. Тип повідомлення: відмічається «початкове», якщо повідомлення надається вперше; «наступне» - якщо повідомлення уточнює інформацію попередньо наданого повідомлення; «заключне» - якщо усі поля форми заповнені.

34. Дата повідомлення: зазначається дата заповнення повідомлення.

**ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ**

1. У хворого похилого віку діагностовано госпітальну пневмонію. Лікується гентаміцином. Яка побічна дія найбільш часто зустрічається при використанні антибіотиків цієї групи?

- A Ототоксична дія
- B Гематотоксична дія
- C Ураження печінки
- D Псевдомембранозний коліт
- E Тромбофлебіт

2. За призначення чергового лікаря хворому 25 років з метою купування нападу стенокардії був введений внутрішньом'язово розчин 50% анальгіну 2 мл, після чого у хворого розвинувся анафілактичний шок, в результаті чого хворий помер. Що повинен був зробити лікар для профілактики побічної дії препарату?

- A Зібрати лікарський (алергологічний) анамнез
- B Провести огляд хворого
- C Розпитати про супутні захворювання
- D Конкретизувати скарги хворого
- E Виміряти артеріальний тиск

3. У 6-літньому віці дитина захворіла пневмонією, з приводу якої був призначений антибіотик. Після лікування дитина втратила слух. Яка група антибіотиків могла викликати це ускладнення ?

- A Аміноглікозиди
- B Цефалоспорини
- C Макроліди
- D Пеніциліни природні
- E Пеніциліни напівсинтетичні

4. Вагітна жінка (III триместр), яка захворіла грипом протягом 3 діб з метою зменшення температури приймала ацетилсаліцилову кислоту по 0,5 двічі на день. Яку побічну дію може спричинити ацетилсаліцилова кислота на плід?

- A Тератогенну
- B Порушення білкового обміну
- C Ембріотоксичну

- D           Порушення вуглеводного обміну
- E           Порушення жирового обміну

5. Хворий В., з гіпертонічною хворобою, хронічною серцевою недостатністю ІА отримувал еналаприл 2.5 мг двічі на добу. Яка побічна дія препарату може бути діагностичною ознакою загострення можливого супутнього захворювання?

- A           Сухий кашель
- B           Гіперкаліємія
- C           Ангіоневротичний набряк
- D           Алергічна реакція
- E           Головний біль

6. Хворому С., з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки для ерадикації хелікобактерної інфекції була призначена комбінована терапія (омепразол, кларитроміцин, метронідазол). Яка побічна дія може виникнути у хворого?

- A           Дисбактеріоз
- B           Кишкова кровотеча
- C           Зниження артеріального тиску
- D           Бронхоспазм
- E           Підвищення секреції соляної кислоти

7. Хворому, 43 років, в гострій фазі інфаркту міокарда було призначено в комплексній терапії гепарин внутрішньовенно по 10000 ОД кожні 4 години. Оберіть серед нижченаведених критерій безпеки його застосування.

- A           Відсутність гематурії
- B           Зменшення артеріального тиску
- C           Зменшення болю
- D           Пригнічення свідомості
- E           Зникнення блювоти

8. У жінки, яка тривалий час лікується з приводу туберкульозу, різко знизився слух. Який з перерахованих препаратів слід відмінити?

- A           Стрептоміцин
- B           Ізоніазид
- C           Етамбутол

- D Рифампіцин
- E Етіонамід

9. Хворому з артеріальною гіпертензією було призначено один з антигіпертензивних засобів. Артеріальний тиск нормалізувався, однак хворого почав турбувати постійний сухий кашель. Який з перерахованих препаратів має таку побічну дію.

- A Еналаприлу малеат
- B Анаприлін
- C Клофелін
- D Фуросемид
- E Ніфедипін

10. В аптеку звернувся хворий, якому дерматолог з приводу трихофітії волосистої частини голови призначив протигрибковий антибіотик, який має здатність накопичуватися в клітинах з високим вмістом кератину (шкіра, нігті, волосся). Невдовзі хворий почав скаржитись на головний біль, дезорієнтацію, кропивницю. Який препарат був призначений хворому?

- A Гризеофульвін
- B Леворин
- C Амфотерицин В
- D Міконазол
- E Ністатин

11. Хворий на гіпертонічну хворобу тривалий час приймав антигіпертензивний препарат, який раптово припинив вживати. Після цього стан хворого погіршився, розвинувся гіпертензивний криз. До якої категорії належить ця побічна дія

- A Синдром відміни
- B Кумуляція
- C Толерантність
- D Сенсibiliзація
- E Залежність

12. У хворої з артеріальною гіпертензією розвинувся приступ бронхіальної астми. Не порадившись з лікарем він використав бронхолітичний засіб, введення якого спровокувало гіпертензивну кризу. Який з перерахованих бронхолітичних засобів може спровокувати гіпертензивну кризу?

- A Ефедрину гідрохлорид
- B Сальбутамол
- C Еуфілін
- D Беротек
- E Ізадрин

13. При проведенні інформації серед лікарів Вам необхідно підкреслити, які побічні ефекти можуть розвинутись при застосуванні гангліоблокаторів:

- A Ортостатичний колапс
- B Лікарська залежність
- C Кумуляція
- D Судоми
- E Бронхоспазм

14. У хворого С., 64 років, який страждає на ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічну хворобу II ст, розвинувся астено-депресивний синдром. Який із призначених йому антигіпертензивних засобів міг цьому сприяти?

- A Клонідин
- B Фуросемід
- C Спіронолактон
- D Окспренолол
- E Усі вказані засоби

15. У хворої з гіпертонічною хворобою II ст. після тривалого приймання пропранололу, ніфедипіну та дихлотіазиду з'явилися судоми в м'язах нижніх кінцівок, порушення серцевого ритму. Яким препаратом міг бути спричинений цей стан?

- A Дихлотіазидом
- B Пропранололом
- C Дихлотіазидом і пропранололом
- D Пропранололом і ніфедипіном
- E Не пов'язаний з прийманням цих ліків

16. Хворий на бронхіальну астму під час приступу ядухи застосовує рекомендований провізором препарат "Беротек". Після десятої інгаляції протягом першої доби виникли тахікардія і болі в ділянці серця з іррадіацією в ліву лопатку. З чим можуть бути пов'язані зазначені явища?

- A Недостатньою селективністю препарату на фоні

передозування

- В Недостатньою селективністю ЛЗ
- С Передозуванням
- Д Психогенними чинниками
- Е Бронхоспазмом

17. Хвора, яка отримує поліхіміотерапію в рамках комбінованого лікування раку грудної залози, скаржиться на нудоту та блювоту. Водночас є всі підстави для продовження протипухлинного лікування. Запропонуйте оптимальний шлях корекції даного ускладнення.

- А Додати ефективний протиблювотний засіб
- В Знизити дози хіміопрепаратів
- С Відмінити один із хіміопрепаратів
- Д Тимчасово припинити хіміотерапію
- Е Обмежитись роз'ясненням

18. У хворого Н., 30 років розвинувся гострий пієлонефрит. Який з наведених препаратів має нефротоксичну дію

- А Гентаміцин
- В Еритроміцин
- С Ампіцілін
- Д Роваміцин
- Е Пеніцилін

19. Оптимальна тактика попередження пошкоджуючого впливу нестероїдних протизапальних засобів на слизову ШКТ при тривалому застосуванні полягає в:

- А Одночасному застосуванні мізопростолу
- В Їх комбінації з антацидами
- С Їх комбінації з антисекреторними ЛЗ
- Д Застосуванні переривчастих курсів лікування
- Е Періодичній зміні препаратів

20. З метою попередження розвитку порушення бактеріального кишкового стану внаслідок антибіотикотерапії доцільно призначити:

- А Протигрибкові препарати одночасно з антибіотиком, опісля – живі культури “корисних” бактерій
- В Протигрибкові препарати одночасно з антибіотиком



- C Живі культури “корисних” бактерій одночасно з антибіотиком
- D Живі культури “корисних” бактерій після антибіотикотерапії
- E Відповідну дієту

#### Додаток 4.

### ЗАСТЕРЕЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

#### (ОФІЦІЙНІ ДАНІ РЕГУЛЯТОРНИХ ОРГАНІВ)

#### Ацетомінофен (МНН - парацетамол)

**Рекомендація припинити призначення та відпуск рецептурних лікарських засобів, що містять ацетомінофен у комбінації у дозі більше 325 мг**

**США.** Управління харчових продуктів та лікарських засобів (US FDA) рекомендувало спеціалістам-медикам припинити призначення та відпуск рецептурних комбінованих лікарських засобів, що містять більше 325 мг ацетомінофену у таблетці, капсулі чи іншій одиниці дози. Відсутні жодні дані для демонстрації того, що застосування більше 325 мг ацетомінофену в одиниці дози забезпечує додаткову користь, яка перевищує додаткові ризики, пов'язані з ушкодженням печінки. Крім того, обмеження кількості ацетомінофену в одиниці дози скоротить ризик серйозного ушкодження печінки від ненавмисного передозування ацетомінофену, яке може призвести до печінкової недостатності, трансплантації печінки та смерті.

Випадки серйозного ушкодження печінки при застосуванні ацетомінофену мали місце у пацієнтів, які:

- протягом 24 годин приймали більше призначеної дози лікарського засобу, що містить ацетомінофену;

- приймали одночасно понад одного лікарського засобу, що містить ацетомінофен;

або

- приймали алкоголь під час застосування лікарських засобів з ацетомінофеном.

US FDA також рекомендувало фармацевтам, що отримують рецепт на комбінований засіб, що містить більше 325 мг ацетомінофену в одиниці дози, зв'язуватися з лікарем для обговорення призначення лікарського засобу з

меншою дозою ацетомінофену. За необхідності усе ще можливо призначати дозу з двох таблеток або двох капсул. У цьому разі сумарна дозі ацетомінофену буде дорівнювати 650 мг (кількість у двох одиницях дози по 325 мг). При визначенні індивідуальних дозувань лікарі завжди повинні враховувати кількість як ацетомінофену, так і наркотичних (опіоїдних) компонентів у комбінованому лікарському засобі, що відпускається за рецептом.

У січні 2011 р. US FDA звернулося з вимогою до виробників рецептурних комбінованих лікарських засобів, що містять ацетомінофен, обмежити кількість ацетомінофену до 325 мг у кожній таблетці чи капсулі до 14 січня 2014 р. US FDA вимагає цього заходу з метою захисту споживачів від ризику серйозного ушкодження печінки, що може бути результатом застосування надмірної кількості ацетомінофену. Ця категорія рецептурних лікарських засобів комбінує ацетомінофен з іншим інгредієнтом, призначеним для знеболювання (найчастіше наркотичного компоненту), та ці засоби звичайно призначаються споживачам при болях, таких як післяопераційний біль або біль після стоматологічних процедур. Ацетомінофен також широко застосовується як безрецептурний анальгетик та антипіретик та часто комбінується з іншими інгредієнтами, такими як компоненти від кашлю та застуди. US FDA розглядає безрецептурні лікарські засоби, що містять ацетомінофен, в межах іншого регуляторного заходу. Також повідомляється, що багато споживачів часто не усвідомлюють, що багато засобів (як рецептурних, так і без рецептурних) містять ацетомінофен, що спрощує його ненавмисне передозування.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 1, 2011 щодо обмеження максимальної кількості до 325 мг на одиницю дозування; Попередження у рамці висвітлює можливість розвитку серйозної печінкової недостатності у США).

**Посилання:** FDA Drug Safety Communication, US FDA 14 January 2014 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

## **Нова настанова з лікування передозування парацетамолу за допомогою внутрішньовенного застосування ацетилцистеїну.**

**Великобританія.** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) оголосило про вихід нової спрощеної настанови для зняття передозування парацетамолу за допомогою внутрішньовенного застосування ацетилцистеїну:

- усім пацієнтам, у яких розрахований залежно від часу рівень парацетамолу в плазмі складає 100 і більше мг/л через 4 год. і 15 мг/л через 15 год. після прийому, слід прийняти ацетилцистеїн (Парволекс® або генерики) на підставі нової номограми лікування незалежно від факторів ризику розвитку гепатотоксичності;
- коли є сумніви щодо часу, який минув після застосування парацетамолу, менше години або більше, слід завжди без зволікання вводити ацетилцистеїн (не слід використовувати номограму);
- початкова доза ацетилцистеїну вводиться протягом 60 хв. для мінімізації ризику поширених дозозалежних побічних реакцій;
- гіперчутливість не є протипоказанням до лікування ацетилцистеїном.

Передозування парацетамолом може привести до ушкодження печінки, що може бути летальним. Ацетилцистеїн при в/в застосуванні є антидотом при передозуванні парацетамолу та ефективний на 100% для профілактики ураження печінки при введенні не пізніше 8 годин з моменту передозування. Після цього часу ефективність значно знижується, залишається дуже обмежене «вікно» для успішного попередження гепатотоксичності.

Раніше медичним спеціалістам, які проводили лікування при передозуванні парацетамолом, рекомендували оцінити фактори ризику розвитку гепатотоксичності, такі як хронічне вживання алкоголю, одночасне застосування інших лікарських засобів та недостатнє споживання калорій. Аналіз, проведений Комісією з лікарських засобів для застосування у людини

(СНМР), продемонстрував, що доказова база факторів ризику гепатотоксичності недостатня.

У минулому також була значна кількість повідомлень про помилки при застосуванні ацетилцистеїну (для в/в введення). Основним чинником, що сприяв цьому була складна схема дозування ацетилцистеїну для в/в введення, тому СНМР рекомендувала таблицю дозування у дорослих та дітей залежно від ваги з метою усунення необхідності розрахунку дози.

Більшість поширених дозозалежних побічних реакцій розвивається в першу годину початкової інфузії ацетилцистеїну. Є достатня доказова база ефективності подовження початкової інфузії з 15 до 60 хвилин для скорочення частоти побічних реакцій.

На сьогодні відсутні будь-які особливі протипоказання до застосування ацетилцистеїну при лікуванні передозування парацетамолу, включно з відомою гіперчутливістю до будь-якого з інгредієнтів препарату. Навіть, якщо у пацієнта в анамнезі раніше була реакція на в/в застосування ацетилцистеїну, користь ацетилцистеїну у даному випадку переважають ризики. Будь-які реакції гіперчутливості, пов'язані із застосуванням ацетилцистеїну, скоріше за все анафілактоїдні за характером, тобто, вони не імунологічно опосередковані, а тому не можуть розвинутиися при повторному впливу препарату.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 4, 2010 щодо ризику випадкового передозування у Великобританії, № 1, 2011 для обмеження дозування та потенціального ризику печінкової недостатності тяжкого ступеню у США та № 4, 2011 щодо ризику випадкового передозування у дітей в Новій Зеландії та Великобританії.)

З діючою речовиною парацетамол в Україні зареєстровано препарати:

ПАРАЦЕТАМОЛ, ІФІМОЛ, ПАРАМАКС, ЕФЕРАЛГАН, ІНФУЛГАН, ПЕРФАЛГАН, ПАНАДОЛ® ЕДВАНС, МІЛІСТАН, ПІАРОН, РАПІДОЛ®, ПАРАЛЕН® 500, ЦЕФЕКОН® Д, БЕРЕШ® ФЕБРИЛІН, ПАЙРЕМОЛ,

МІЛІСТАН ДИТЯЧИЙ, РОДАПАП DC 90 HSP, ПАРАЛЕН® БЕЙБІ, ГРИППОСТАД® ГАРЯЧИЙ НАПІЙ.

*Посилання: Drug Safety Update, September 2012, Volume 6, issue 2, A1 MHRA, (www.mhra.gov.uk).*

## **Прасугрель**

**Зв'язок з підвищеним ризиком кровотечі у пацієнтів, що лікуються у стаціонарі з приводу певних типів серцевих нападів**

**Канада (1).** Компанія *EliLillyCanadaInc.* у співпраці з організацією *HealthCanada* повідомила спеціалістам-медикам важливу інформацію щодо безпеки прасугрелю гідрохлориду (Еффінт®), антитромбоцитарним засобом, що показаний для профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів з гострими коронарними синдромами. Ця інформація стосується показання, що відноситься до нестабільної стенокардії (НС) або інфаркту міокарда без підйому ST сегменту.

У пацієнтів з НС або інфарктом міокарду без підйому ST сегменту, коли коронарна ангиографія проводиться протягом 48 годин після надходження до стаціонару, як правило, слід надавати ударну дозу прасугрелю гідрохлориду під час чресшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з метою мінімізації ризику кровотечі.

Також, як правило, рекомендується вводити пацієнтам з НС або інфарктом міокарду без підйому ST сегменту ударну дозу прасугрелю гідрохлориду (60 мг) під час ЧКВ, а після підтримуючу дозу (10 мг).

**Великобританія (2).** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) поінформувало спеціалістів-медиків, що

- Прасугрель схвалений як разова ударна доза 60 мг (після якої протягом 1 року слід вводити підтримуючу дозу); це залишається без змін;
- пацієнтам із нестабільною стенокардією або з інфарктом міокарда без підйому ST сегменту, яким протягом 48 годин після

надходження до стаціонару проводилась коронарна ангіографія, слід призначати ударну дозу 60 мл тільки під час ЧКВ для мінімізації ризику кровотечі;

- необхідно пам'ятати, що скорочену підтримуючу дозу (5 мг 1 раз на добу, щоденно) слід застосовувати (рекомендовано до 1 року), якщо пацієнти 75 років та старше, або їхня вага становить менше 60 кг.

Прасугрель належить до тієнопіридинів, він інгібує активацію тромбоцитів. Прасугрель показаний в комбінації з аспірином для профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким проводять первинне або пізнє ЧКВ.

***Посилання:***

(1) Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 17 January 2013 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

(2) Drug Safety Update, January 2013, Volume 7, issue 6, A1 MHRA, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

## **Ритуксимаб**

### **Скринінг на вірус гепатиту В до початку лікування**

**Великобританія.** Регуляторне агентство з лікарських засобів та медичних продуктів (MHRA) рекомендує проводити скринінг на вірус гепатиту В всіх пацієнтів (не лише тих, що знаходяться в групі ризику зараження цією інфекцією) до початку лікування за всіма показаннями. Пацієнта з позитивними результатами серологічного дослідження на вірус гепатиту В необхідно направити до спеціаліста з захворювань печінки до початку лікування ритуксимабом. Під час лікування необхідно проводити моніторинг цих пацієнтів та проводити профілактику реактивації вірусу. Спеціалістам-медикам рекомендують не проводити лікування ритуксимабом у пацієнтів з активним гепатитом В.

Ритуксимаб (МабТера®) є лікуванням для дорослих з неходжкінською лімфомою; хронічним лімфолейкозом; ревматоїдним артритом; або грануломатозом з ангіопітією та мікроскопічною ангіопатією.

Останній огляд усіх наявних даних продемонстрував, що вживання ритуксимабу було пов'язане з реактивацією вірусу гепатиту В при показанні рак та ревматоїдний артрит.

(Див. Інформаційний бюлетень щодо лікарських засобів ВООЗ №5, 2013р. щодо рецидиву вірусу гепатиту В у пацієнтів та оновленої інформації щодо скринінгу, а також управління в Канаді, та №6, 2013р. щодо нового попередження, рекомендацій щодо зниження ризику реактивації вірусу гепатиту В в США)

***Посилання:***

Інформація про безпеку препаратів, що оновлюється, грудень 2013р., том 7, випуск 5, А1 МНРА, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

## **Дулоксетин**

### **Серотониновий синдром**

**Австралія.** Агентство з контролю медичної продукції (TGA) повідомило спеціалістам-медикам, що у той час, як серотоніновий синдром найчастіше розвивається, коли серотонінергічні лікарські засоби застосовуються у комбінації, він також може бути викликаний одним лікарським засобом. TGA отримало 21 повідомлення про серотоніновий синдром, при якому єдиним підозрюваним лікарським засобом був дулоксетин (Цимбальта® та генерики).

Дулоксетин є інгібітором зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну, що показаний для лікування глибокої депресії, генералізованих тривожних розладів та периферичного невропатичного болю при діабеті.

Серотоніновий синдром є відомим ризиком, що пов'язаний з лікуванням дулоксетином, він також перераховується у розділі попереджень в інформації про продукт.



Серотоніновий синдром характеризується:

- зміненим психічним станом, напр., сплутаністю свідомості та ажіотацією;
- дисфункцією автономної системи, напр., тахікардією та потінням;
- активізацією нейром'язової системи, напр., гіперфлексією, тремором.

Дулоксетин слід застосовувати обережно з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, протипоказано одночасне лікування інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО), включаючи моклобемід. Дулоксетин не слід застосовувати протягом 14 днів після припинення лікування ІМАО та перед тим, як починати лікування ІМАО, слід зачекати принаймні 5 днів після припинення застосування дулоксетину. Подібним чином, оскільки дулоксетин метаболізується як СYP1A2 та СYP2D6, його не слід застосовувати у комбінації з сильнодіючими інгібіторами СYP1A2 (такими як флувоксамін). Лікування дулоксетином слід припинити при визначенні ознак або симптомів серотонінового синдрому. Дулоксетин також не слід застосовувати у пацієнтів з печінковою недостатністю, та у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок (кліренс креатину <30 мл/мін) рекомендується застосування більш низької дози.

**Посилання:** Medicines Safety Update Vol 4, No. 6, December 2013 (www.tga.gov.au).

## **Дабігатран**

### **Ризики у порівнянні з варфарином**

**США.** Управління з продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) нещодавно завершило нове дослідження порівняння пацієнтів, що приймають дабігатран (Прадакса®) з тими, які приймають варфарин, щодо ризику утворення ішемічного або тромботичного інсульту, крововиливу в

мозок, значної ШК кровотечі, інфаркту міокарда та смерті. Нове дослідження включало інформацію про більш ніж 134.000 пацієнтів 65 років або старших та показало, що серед нових споживачів препаратів, що розріджують кров, дабігатран пов'язували з низьким ризиком виникнення тромботичних інсультів, крововиливів в мозок та смерті у порівнянні з варфарином. Дослідження також виявило підвищений ризик сильної ШК кровотечі при застосуванні дабігатрана у порівнянні з варфарином. Ризик виникнення інфаркту міокарда був подібний при застосуванні обох препаратів.

Важливо, нове дослідження ґрунтується на більшій та старшій популяції пацієнтів у порівнянні з тими, що використовувалися у попередньому огляді FDA пост-маркетингових даних, та застосовувався більш складний аналітичний метод для збору та аналізу явищ, що представляють інтерес. Результати цього дослідження, за виключенням інфаркту міокарда, сумісні з результатами клінічного дослідження, надавалися для схвалення дабігатрана. В результаті цих останніх даних FDA все ще вважає, що дабігатран має сприятливий профіль користі ризику, та не внесло зміни в поточну версію листка-вкладиша або рекомендації до застосування.

Пацієнти не повинні припиняти приймати дабігатран (або варфарин) без попередньої консультації зі спеціалістом-медиком. Припинення використання препаратів, що розріджують кров, таких як, дабігатран та варфарин, може підвищити ризик виникнення інсульту та призвести до постійної недієздатності та смерті. Спеціалісти-медики, які призначають дабігатран, повинні продовжувати дотримуватися рекомендацій щодо дозування у листку-вкладиші препарату.

**Посилання:** Повідомлення з безпеки FDA, США FDA, 13 травня 2014р. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

**Підтверджено позитивне співвідношення користі-ризик. Зміни до інформації про лікарський засіб**

**Європа.** Європейське медичне агентство (ЕМА) рекомендувало оновити інформацію про лікарський засіб дабігатрану етексилат (Pradax®) з метою надання лікарям та хворим чіткіших інструкцій для зниження та управління ризиком розвитку кровотечі при застосуванні антикоагулянтів.

На підставі наявної інформації з безпеки, СНМР дійшов висновку, що користь від застосування дабігатрану етексилату продовжує переважати над ризиками, пов'язаними з його застосуванням, та він залишається важливою альтернативою іншим кроворозріджуючим засобам. Проте необхідно оновити рекомендації для лікарів та пацієнтів для належного застосування цього препарату. Ці рекомендації включають особливі вказівки щодо того, коли лікарський засіб не можна застосовувати, а також рекомендації щодо лікування хворих та усунення антикоагуляційного ефекту лікарського засобу у разі виникнення кровотечі.

ЕМА нагадує хворим, які застосовують дабігатрану етексилат або будь-який інший антикоагулянт, пам'ятати, що вони піддаються високому ризику розвитку кровотечі. Якщо під час лікування вони впадуть або поранять себе, особливо голову, вони повинні негайно звернутися за медичною допомогою.

В Україні зареєстровано препарат Прадакса® здіючою речовиною дабігатрану етексилат.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012 щодо аналізу безпеки постмаркетингових повідомлень про серйозні випадки кровотеч у США, Австралії та Новій Зеландії; ризик серйозних кровотеч, необхідність дослідження функції нирок у Великій Британії та № 3, 2012 щодо перегляду інформації про лікарський засіб за результатами оцінки функції нирок та застосування у хворих з тяжкою формою вади серцевого клапана або із штучним клапаном серця у Канаді та Саудівській Аравії.)

*Посилання: Pressrelease, EMA, 25 May 2012 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).*

**Орлістат**

## **Взаємодія з антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ**

**Великобританія.** Регуляторне агентство з лікарських засобів та медичних продуктів (MHRA) повідомило, що орлістат може теоретично знижувати абсорбцію антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Це може бути внаслідок утримання ліпофільних препаратів в шлунково-кишковому тракті або скороченого часу транзиту через шлунково-кишковий тракт. Ця взаємодія може негативно вплинути на ефективність антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Були отримані повідомлення про підозрювану взаємодію між орлістатом та ефавірензом та між орлістатом та лопінавіром. Проте механізм теоретичної взаємодії, що описаний вище може також застосовуватися до інших антиретровірусних препаратів.

Спеціалістам-медикам рекомендують починати лікування орлістатом лише після уважного розгляду можливого впливу на ефективність антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Фармацевти повинні рекомендувати людям, які приймають препарати для лікування ВІЛ, проконсультуватися зі своїм лікарем до застосування нерецептурного орлістата по 60мг.

Орлістат є дієвим, спеціальним тривалої дії інгібітором шлунково-кишкових ліпаз, який знижує кількість жирів, що абсорбуються з продуктів харчування. Орлістат призначений для втрати ваги в комбінації з низькокалорійною дієтою з низьким вмістом жирів. Він наявний в капсулах по 120мг під торговою назвою Ксенікал® та в капсулах по 60мг під торговою назвою Аллі™. Ксенікал продається за рецептом, в той час як Аллі™ продається без рецепта під контролем фармацевта.

### ***Посилання***

Інформація про безпеку препаратів, що оновлюється, березень 2014р., том 7, випуск 8, A1 MHRA,([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

## **Піоглітазону гідрохлорид**

## **Потенційний зв'язок з розвитком раку сечового міхура**

**Канада.** Компанія "Takeda Canada Inc." за співпраці з МОЗ Канади проінформувала медичних спеціалістів про потенційний ризик розвитку раку сечового міхура у осіб, які застосовують піоглітазону гідрохлорид (Актос®). МОЗ Канади нещодавно завершило оцінку безпеки застосування піоглітазону і оновило монографію цього ЛЗ, включивши наступне:

- результати нових досліджень вказують наявність підвищеного ризику розвитку раку сечового міхура у пацієнтів, які застосовують ЛЗ, що містять піоглітазон;
- піоглітазону гідрохлорид протипоказаний пацієнтам з раком сечового міхура в анамнезі чи з макроскопічною гематурією нез'ясованого походження;
- будь-яка макроскопічна гематурія повинна бути вивчена до початку лікування піоглітазоном;
- до початку лікування піоглітазоном слід оцінити фактори ризику розвитку сечового міхура (вік, куріння, рак сечового міхура в сімейному анамнезі, вплив хімічних речовин на робочому місці, деякі засоби для лікування раку та променева терапія).

Пацієнтам, яким призначений піоглітазон, слід порекомендувати звернутися за медичною допомогою, якщо під час лікування розвинулася макроскопічна гематурія або інші симптоми, такі як дизурія чи нетримання сечі, оскільки вони можуть бути симптомами раку сечового міхура.

В Україні зареєстровані препарати Глютазон®, Піоглар, Дропіа-Сановель, Піоз, Піоглітазону Гідрохлорид

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter № 5, 2010 щодо проведеного аналізу безпеки у зв'язку з потенційним підвищенням ризику розвитку раку сечового міхура в США, № 4, 2011 щодо призупинення (? Дозволу на продаж - прим. В оригіналі відсутня) у Франції і дослідженні, характеризує ризик, в ЄС, а також повідомлення з бази даних ICSR (індивідуальних реєстраційних форм з

безпеки) і № 6, 2011 щодо підвищеного ризику розвитку раку сечового міхура в Австралії).

Посилання: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 16 April, 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

Фінастерид і дутастерид

Категорія: 01.06.12 Застереження з безпеки

### **Ризик розвитку високого ступеню злоякісності раку передміхурової залози**

**Канада.** Міністерство охорони здоров'я Канади проінформувало медичних та фармацевтичних спеціалістів і громадськість про те, що застосування фінастериду (Проскар®, Пропеція® та їх генеричні еквіваленти) та дутастериду (Аводарту®, Джалін® (комбінований лікарський засіб, що містить дутастерид і тамсулозин)) може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку високого ступеню злоякісності раку передміхурової залози – агресивний тип раку передміхурової залози, який росте і метастазується швидше, ніж при менш злоякісних пухлинах. Цей тип раку дуже рідкісний, і підвищений ризик, що спостерігається при застосуванні ЛЗ, що містять фінастерид та дутастерид, як і раніше вважається дуже невисоким.

Фінастерид і дутастерид призначені тільки для застосування у чоловіків. Проскар®, Аводарту® і Джалін® застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії простати (ДГП). ДГП доволі поширене захворювання у чоловіків старше 40 років. Пропеція® застосовується для лікування облісіння у чоловіків.

Нова інформація з безпеки ґрунтується на двох масштабних міжнародних клінічних дослідженнях: дослідження запобіжних заходів розвитку раку простати (PCPT) і дослідження зниження розвитку раку простати при

застосуванні дутастериду (REDUCE). Результати цих досліджень показали, що тривале застосування (протягом 4 років) фінастериду (5 мг) і дутастериду у чоловіків 50 років і старше пов'язане хоч і з невеликим, але статистично значущим підвищенням ризику розвитку високого ступеню злоякісності раку простати.

Метою цих клінічних досліджень було надання доказів на підтримку нового показання до застосування фінастериду і дутастериду: профілактика розвитку раку передміхурової залози. Обидва дослідження продемонстрували, що можлива користь від застосування цих ЛЗ у профілактиці менш злоякісного раку простати незначна порівняно з ризиком розвитку високозлоякісного раку простати.

Лікарі перед призначенням фінастериду та дутастериду повинні ретельно оцінити стан пацієнтів з метою виключення інших урологічних захворювань, включно з раком передміхурової залози, оскільки симптоми ДГП і раку простати подібні.

В Україні зареєстровано препарати Фінастерид Оріон, Фінастерид, Проскар®, Аденостерид-Здоров'я, Простан, Пенестер®, Фіністер – лікарські засоби, що містять Фінастерид, та Аводарт – лікарський засіб, що містить дутастерид.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter № 4 щодо підвищеного ризику розвитку раку простати в США).

Посилання: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 19 March 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

## Домперидон

**Зв'язок з серйозними вентрикулярними аритміями і раптовою смертю, викликаною проблемами з серцем**

**Канада.** Виробники домперидону при співпраці з організацією «Здоров'я Канади» поінформували спеціалістів-медиків про те, що прийом домперидону

слід починати з найнижчої (наскільки можливо) дози у дорослих, включаючи пацієнтів з хворобою Паркінсона, тому, що застосування домперидону може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серйозних вентрикулярних аритмій або раптовою смертю через проблеми з серцем, зокрема, у пацієнтів, що приймають добові дози вище 30 мг, і у пацієнтів старше 60 років.

Крім того, слід дотримуватися обережності при застосуванні домперидону одночасно з іншими інгібіторами СYP3A4, що можуть підвищити рівні домперидону в плазмі. Пацієнтам слід порекомендувати припинити прийом домперидону і негайно звернутися за консультацією до лікаря, якщо у них розвинулися такі ознаки або симптоми порушення ЧСС або ритму серця при застосуванні домперидону як запаморочення, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, непритомність або судоми.

В Україні зареєстровано лікарські засоби, що містять діючу речовину домперидон – Домперидон Сандоз, Периліум, Домперидон-Стома, Домрид® SR, Перідоніум, Домрид, Мотиліум, Перидон, Апо-домперидон, Мотинорм, Домрид, Наусиліум, Моторикс, Гастропом –Апо, Брюліум Лінгватабс, Мотинол, Моторикум, Мотиліум® Лінгвальний.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters № 2, 2007 щодо порушень ЧСС і ритму серця).

**Посилання:** Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 7 March 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

### **Серйозні шлуночкові екстрасистолії та раптова серцева смерть**

**Австралія.** Агенція з контролю медичної продукції (TGA) нагадує медичним спеціалістам, що лікування домперидоном (Мотиліум®) дорослих слід починати з найнижчої терапевтичної дози. Результати нещодавно завершених епідеміологічних досліджень вказують на те, що застосування домперидону може бути пов'язано з ризиком розвитку серйозних шлуночкових екстрасистолій або раптової серцевої смерті, особливо у пацієнтів, які



застосовують домперидон у добових дозах вище 30 мг, та у дорослих, старших 60 років.

Пацієнти, які приймають домперидон, при виникненні у них ознак чи симптомів порушення ЧСС або ритму, сильного серцебиття, запаморочення, втрати свідомості або судом повинні припинити застосування домперидону та негайно звернутися за медичною допомогою.

Медичні спеціалісти повинні пам'ятати, що:

- Домперидон протипоказаний для одночасного застосування з кетаконазолом, еритроміцином та іншими інгібіторами СYP3A4, що подовжують QT інтервал, такими як флуконазол, вориконазол, кларитроміцин та аміодарон.

- Домперидон слід застосовувати з обережністю та у найнижчих ефективних дозах у пацієнтів з групи ризику:

- з наявною пролонгацією інтервалів серцевої провідності (зокрема QTінтервалу);

- застосовують інгібітори СYP3A4, що можуть підвищити рівні домперидону у плазмі, такі як ітраконазол, ампренавір, атазанавір, фозампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, ділтіазем, верапаміл та апрепітант;

- зі значними порушеннями електролітного балансу в анамнезі (напр., гіпокаліємія, гіпомагніємія);

- з серцевими захворюваннями в анамнезі, такими як застійна серцева недостатність.

При необхідності дозу домперидону можна обережно підвищувати. Очікувана користь від застосування вищої дози має переважати потенційні ризики. Максимальна доза домперидону становить 80 мг.

Домперидон не слід застосовувати у дітей.

Зміни, що були внесені до інструкції до медичного застосування домперидону, включають нові рекомендації щодо дозування та способу

застосування, а також інформацію про ризик розвитку серйозної шлуночкової екстрасистоїї та раптової серцевої смерті.

В Україні зареєстровано препарати, що містять вищевказану діючу речовину: АПО-ДОМПЕРИДОН, ДОМПЕРИДОН, ОМЕЗ Д®, ДОМПЕРИДОН-СТОМА, ДОМПЕРИДОНУ МАЛЕАТ, ДОМІДОН®, МОТОРИКС, МОТИНОЛ, ДОМРИД® SR, ДОМРИД®, МОТИНОРМ, НАУСИЛУМ, МОТОРИКУМ, ГАСТРОПОМ-АПО, БРЮЛУМ ЛІНГВАТАБС

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2012 та No. 2, 2007 щодо зв'язку з серйозними шлуночковими екстрасистоїями та раптовою серцевою смертю у Канаді).

**Посилання:** Medicines Safety Update Vol 3, No.6, December 2012 ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au)).

### **Рофлумістат**

**Ризик суїцидальної поведінки – уникати застосування у пацієнтів з психіатричними розладами в анамнезі і припинити лікування, якщо з'явилися нові чи посилилися психіатричні розлади**

**Великобританія.** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) повідомляє, що згідно даних клінічного дослідження та постмаркетингових даних, застосування рофлуміласту (Daxas®) асоціюється з підвищеним ризиком психіатричних розладів: рідкісні випадки суїцидальних думок і поведінки, включно із завершеним самогубством (1-10 на 10 тис. пацієнтів). А тому препарат не рекомендується призначати пацієнтам з депресією, асоційованою з суїцидальними ідеями чи поведінкою в анамнезі. Пацієнти та опікуни повинні повідомляти лікуючих лікарів про будь-які зміни поведінки чи настрою, особливо про суїцидальні думки чи самопошкодження. Застосування рофлуміласту слід припинити при виявленні нових або посиленні психіатричних симптомів чи суїцидальної поведінки.

Якщо у пацієнтів спостерігалися психіатричні симптоми або, якщо

планується одночасне застосування інших ліків, що можуть викликати психіатричні розлади, лікування рофлуміластом слід розпочинати або продовжувати тільки після ретельної оцінки користі та ризиків.

**Посилання:** Drug Safety, January 2013, Volume 6, issue 6, S2 MHRA, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).