

# Вимоги до надання інформації про побічні реакції при застосуванні лікарських засобів



*Заступник Директора з питань фармаконагляду*

*Васильєва В.А.*

*Начальник Управління фармаконагляду*

*Хоромська О.Л.*

# Збір повідомлень про ПР



Уповноважений орган та заявники (власники реєстраційних посвідчень) здійснюють збір та обробку усіх повідомлень про виникнення підозрюваних побічних реакцій, що надходять із різних джерел.

У післяреєстраційному періоді розрізняють два види повідомлень з безпеки:

- повідомлення, що надходять без запиту (unsolicited reports),
- повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports).

# Повідомлення, що надходять без запиту (unsolicited reports)

- Спонтанні повідомлення – це повідомлення, надані за власною ініціативою працівником з медичною та/або фармацевтичною освітою або споживачем до уповноваженого органу, заявника (власника реєстраційних посвідчень)
- Повідомлення про побічні реакції, опубліковані в медичній літературі
- Інформація щодо підозрюваних побічних реакцій, що була знайдена в Інтернеті та за допомогою цифрових засобів комунікації



## Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports)

Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних , а саме:

- клінічні випробування
- неінтервенційні дослідження
- реєстри
- інші програми підтримки пацієнтів і моніторингу захворювань
- опитування пацієнтів або медичних працівників



## Звітування з безпеки здійснюється при:

- проведення інтервенційних досліджень IV фаза, неінтервенційних післяреєстраційних досліджень
- застосування зареєстрованих ЛЗ за іншими показаннями (off-label)
- застосуванні незареєстрованих ЛЗ у зв'язку з виключними обставинами (*compassionate use*)
- застосування незареєстрованого ЛЗ поіменованим пацієнтами (*named patient use*)

# Протокол застосування ЛЗ у пацієнтів із COVID-19

Наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»» (далі – Протокол) - у редакції наказу МОЗ України від 10.04.2020 № 852, із змінами від 21.07.2020 № 1653, від 17.09.2020 № 2116.

Рекомендації Протоколу:

- застосуванням ЛЗ, що зареєстровані за іншими показаннями (off-label), а саме: Гідроксихлорохін, Лопінавір/ритонавір (вилучено), Тоцилізумаб, Озельтамівір
- не зареєстровані в Україні (unlicensed use), а саме: Ремдезівір, Хлорохін фосфат, Фавіпіравір.



## Рекомендації у Протоколі застосування ЛЗ у пацієнтів із COVID-19

- призначення ЛЗ здійснюється з урахуванням індивідуального перебігу захворювання, супутньої патології та наявності протипоказань та за умови *отримання інформованої згоди пацієнта*.
- *необхідність повідомлення про несприятливі наслідки застосування ЛЗ незалежно від статусу реєстрації в Україні, а саме ПР та/або ВЕ ЛЗ, заповнивши карту-повідомлення, затверджену Порядком здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за №73/13340 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996).*

## Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports)

Повідомлення про випадки виникнення ПР, отримані з будь-якої із систем організованого збору даних, *не слід розглядати як спонтанні, за винятком:*

- підозрювані ПР, для яких протоколами неінтервенційних післяреєстраційних досліджень передбачено інакше і не вимагається їх систематичний збір;
- підозрювані ПР, що походять з програм застосування ЛЗ зі співчуття чи персоніфікованого застосування, якщо у таких програмах не вимагається активний збір даних щодо ПР.

**Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних, повинні класифікуватися як повідомлення з досліджень.**

Ці повідомлення оцінюються на наявність причинно-наслідкового зв'язку з тим, щоб розглянути питання, чи належать вони до підозрюваних ПР і відповідають критеріям звітності.



## Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (solicited reports)

Якщо під час проведення клінічного випробування, виявляються випадки виникнення ПР, пов'язані тільки з прийомом недосліджуваного ЛЗ (супутня, базова або терапія порятунку) і такі реакції не є результатом можливої взаємодії з досліджуваним ЛЗ, вони **не підпадають під вимоги термінового звітування**, що стосуються лише досліджуваних ЛЗ.

Досліднику чи спонсору рекомендується надсилати такі повідомлення до уповноваженого органу, або до заявника (власника реєстраційного посвідчення) на підозрюваний ЛЗ, але не до обох, щоб уникнути дублювання.

Крім того, такі повідомлення про ПР повинні узагальнюватися у складі будь-якого проміжного аналізу даних з безпеки і у заключному звіті з дослідження.

## Повідомлення, що надходять з організованих систем збору даних та інших систем

- Усі повідомлення про ПР, які походять з організованих систем збору даних та інших систем, та не підпадають під дію положень Порядку проведення клінічних випробувань, повинні бути представлені в АІСФ.
- Це ж стосується випадків ПР, що виникають під час клінічних випробувань, якщо є підозра що такі ПР спричинені ЛЗ, відмінним від досліджуваного ЛЗ, і не є результатом можливої взаємодії з досліджуваним ЛЗ.



## Строки подання повідомлень з безпеки до Центру

Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua>.

- у випадку розвитку **несерйозної ПР** – протягом 90 днів;
- у випадку розвитку **серйозної ПР** – протягом 15 днів;
- у випадку розвитку ПР ЛЗ, що **призвели до смерті** пацієнта – протягом 48 годин.

У разі якщо зазначені строки припадають на вихідний або святковий день, інформація надається у перший після нього робочий день.



# Подання повідомлень про індивідуальні випадки пов'язані з безпекою ЛЗ

- Для випадків виникнення підозрюваних ПР, для яких у протоколах неінтервенційних післяреєстраційних досліджень зазначено інше і **не вимагається їх систематичний збір**, або тих, що походять з програм застосування незареєстрованих ЛЗ у зв'язку з виключними обставинами (compassionate use), застосування ЛЗ пацієнтами за умови отримання інформованої згоди пацієнта (off-label), у яких не вимагається активний збір випадків ПР:

повідомлення вважається **СПОНТАННИМ**

Щодо випадків виникнення підозрюваних ПР під час клінічних випробувань, що підпадають під положення Порядку проведення клінічних випробувань, у ситуаціях, коли підозрюється, що **ПР пов'язана з прийомом не досліджуваного ЛЗ** (або іншого ЛЗ, що не є предметом клінічного дослідження), і відсутня взаємодія з ним:

повідомлення вважається **СПОНТАННИМ**

# Збір та надання даних з безпеки під час проведення неінтервенційних досліджень з первинним збором даних (*primary data collection*)

Збір вичерпної та якісної інформації від працівників з медичною та/або фармацевтичною освітою та споживачів про усі ПР, крім тих, про які інформація не потрібна у відповідності до протоколу.

- Здійснення оцінки причинно-наслідкового зв'язку.
- Випадки ПР, між якими та прийомом досліджуваного ЛЗ є причинно-наслідковий зв'язок, необхідно повідомляти у вигляді валідних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, у відповідні строки:
  - повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо виникнення серйозних ПР необхідно надати до національного уповноваженого органу протягом 15 днів з дати отримання інформації;
  - повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою щодо несерйозних ПР – протягом 90 днів з дати отримання інформації.

## Збір та надання даних з безпеки під час проведення неінтервенційних досліджень на основі вторинного використання даних

Дизайн таких досліджень характеризується вторинним/повторним використанням раніше зібраних даних, отриманих з інших причин від споживачів або працівників з медичною або фармацевтичною освітою.

Приклади включають перегляд історій хвороб (включно з додатковими (follow-up) даними від працівників з медичною або фармацевтичною освітою), аналіз електронних медичних записів, систематичні огляди або мета-аналіз.

➤ Надання повідомлень щодо ПР у вигляді повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою, з неінтервенційних досліджень, що базуються на вторинному/повторному використанні даних, не вимагається.

## Надання інформації з безпеки при застосуванні незареєстрованих ЛЗ у зв'язку з виключними обставинами та застосування незареєстрованого ЛЗ пацієнтами за умови отримання інформованої згоди

- якщо при проведенні таких програм **вимагається активний збір інформації щодо ПР**, пов'язаних з прийомом ЛЗ, необхідно надавати всі повідомлення про виникнення відповідних підозрюваних ПР, що були отримані від першоджерела та відправника. Такі повідомлення повинні розглядатися як повідомлення з джерел із організованою системою збору даних
- якщо при проведенні таких програм **не вимагається активний збір даних про ПР**, будь-яка інформація про шкідливі чи небажані реакції на ЛЗ, що постачається, повинна розглядатися як спонтанне повідомлення про підозрювану ПР



# Використання лікарських засобів не за показаннями (*off-label use*)

Використання лікарського засобу не за показаннями може відбуватися у ситуаціях, відмінних від описаних у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а саме:

- інше показання за термінологією медичного діагнозу
- інша група пацієнтів
- інший шлях або спосіб введення
- інше дозування





# Протокол застосування ЛЗ у пацієнтів із COVID-19

## 10.04.2020 № 852

Рекомендації Протоколу:

- застосуванням ЛЗ, що зареєстровані за іншими показаннями (off-label), а саме: Гідроксихлорохін, Лопінавір/ритонавір (вилучено), Тоцилізумаб, Озельтамівір
- не зареєстровані в Україні (unlicensed use), а саме: Ремдезівір, Хлорохін фосфат, Фавіпіравір.

## Повідомлення з безпеки застосування ЛЗ в лікуванні COVID 19, що надійшли від медичних працівників на території України

№ з/п	Назва ЛЗ	Дата початку ПР	Клінічні прояви ПР	Серйозність випадку ПР	Наслідок
1.	Гідроксихлорохін	21.05.20	<b>Миготлива аритмія</b>	Серйозна (госпіталізація)	видужання
2.	Гідроксихлорохін	12.06.20	Нудота, пронос, загальна слабкість	Не серйозна	видужання
3.	Лопінавір/Ритонавір	11.06.20	Нудота, блювання	Не серйозна	видужання
4.	Лопінавір/Ритонавір	17.06.20	Головний біль	Не серйозна	видужання

## Повідомлення з безпеки застосування ЛЗ в лікуванні COVID 19, що надійшли від медичних працівників на території України

№ з/п	Назва ЛЗ	Дата початку ПР	Клінічні прояви ПР	Серйозність випадку ПР	Наслідок
5.	Ванкоміцин	09.06.20	Свербіж шкіри, висипання на тілі, підвищення температури	Не серйозна	видужання
6.	Азитроміцин	11.05.20	Гіперемія, свербіж обличчя	Серйозна (госпіталізація)	видужання
7.	Лінезолід	07.06.20	Запаморочення, загальна слабкість, зниження АТ	Не серйозна	Видужання
8.	Цинку сульфат	28.08.20	Нудота, блювання, біль в епігастрії	Не серйозна	Видужання

Ванкоміцин – протимікробний засіб для системного застосування - глікопептидний антибіотик

Азитроміцин – антибактеріальний засіб для системного застосування - макролід

Лінезолід - антибактеріальний засіб, належить до нового класу протимікробних препаратів – оксазолідинонів

Цинку сульфат - мінеральні добавки

## Висновки щодо звітування використання ЛЗ в лікуванні COVID-19 на території України

- Повідомлення від медичних працівників на території України надійшли лише на два ЛЗ, рекомендованих у Протоколі: Гідроксихлорохін (2 повідомлення) та Лопінавір/Ритонавір (2 повідомлення)
- Клінічні прояви у вигляді **миготливої аритмії** не передбачені у інструкції для медичного застосування Гідроксихлорохіну
- Повідомлення надійшли з Полтавської, Чернівецької, Івано-Франківської, Херсонської, Рівненської та Тернопільської областей
- З 8 повідомлень, 3 стосувалися ПР при застосуванні антибіотиків

## Повідомлення від заявників про ПР, що виникли при застосування ЛЗ в лікуванні COVID-19

Відповідно до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996), про випадки ПР, що сталися поза межами України, заявники повідомляють тільки якщо це випадки **серйозних непередбачених ПР на ЛЗ, що призвели до смерті або становили загрозу для життя пацієнта та про всі підозрювані випадки передавання інфекції ЛЗ.**

## Моніторинг побічних реакцій, повідомлення про які надходять від заявників ЛЗ

	Квітень 2020	Травень 2020	Червень 2020	Липень 2020	Серпень 2020
Загальна кількість повідомлень від заявників 305	95	98	52	35	25
Наслідок – смерть пацієнта 202	73 (76,8%)	44 (44, 9%)	45 (86,5%)	21 (60%)	19 (76%)
Кількість країн, що надали повідомлення	21	12	13	13	10

## Приклад кількості надходжень повідомлень з різних країн світу

Країни світу	Квітень 2020	Травень 2020	Червень 2020	Липень 2020	Серпень 2020
Франція	36	13	5	2	4
Іспанія	10	11	18	6	-
Італія	2	-	3	5	-
Швейцарія	1	1	2	4	2
Україна	2	-	-	-	-
Бразилія	1	10	1	3	1
Японія	6	1	1	1	5

## ПР, що виникли після застосування ЛЗ в якості монотерапії

Назва ЛЗ	Квітень 2020	Травень 2020	Червень 2020	Липень 2020	Серпень 2020
Гідроксихлорохін	21 з них 7 летальних	7 з них 7 летальних	15 з них 15 летальних	9 з них 6 летальних	5 з них 1 летальний
Тоцилізумаб	33 з них 33 летальних	5 з них 5 летальних	2 з них 2 летальних	7 з них 5 летальних	18 з них 17 летальних
Лопінавір/Ритонавір	11 з них 7 летальних	3 з них 3 летальних	7 з них 7 летальних	7 з них 4 летальних	2 з них 1 летальний



## Клінічні прояви ПР після застосування ЛЗ в якості монотерапії

Системні прояви	Гідроксихлорохін	Тоцилізумаб	Лопінавір/Ритонавір
Розлади з боку серцевої системи	Подовження QT, атріо-вентрикулярна блокада, розшарування пучка Гіса, мерехтіння шлуночків, шлуночкова тахікардія, аритмія, перша ступень АВ блокади, зупинка серця, кардіогенний шок, гіпотензія, фібриляція шлуночків	Подовження QT, раптова смерть, серцево-судинна недостатність, міокардит, зупинка серця, кардіогенний шок, тахікардія, брадикардія	Подовження QT, зупинка серця, тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, тахікардія
Розлади з боку судинної системи	Погіршення гемодинаміки, зниження насичення киснем, кардіо-васкулярні порушення, тромбоз глибоких вен	Підвищення АТ, гіпотензія	Підвищення АТ
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Пневмонія, дистресс-синдром, респіраторна недостатність	Дихальна недостатність, пневмонія, дистресс-синдром	Дихальна недостатність, правобічна пневмонія, респіраторний дистресс-синдром, емболія легеневої артерії
Розлади з боку кровотворної та лімфатичної системи	Зниження Нв крові, аутоімунна тромбоцитопенія, гемоліз, лейкоцитоз	Тромбоцитопенія	
Інфекції та інвазії	Септичний шок, інфекція респіраторних шляхів, бактеріальна інфекція	Септичний шок, стафілакокова інфекція	Септичний шок, грибкова інфекція

# Клінічні прояви ПР при застосуванні ЛЗ в якості монотерапії

Системні прояви	Гідроксихлорохін	Тоцилізумаб	Лопінавір/Ритонавір
Розлади метаболізму, обміну речовин	<i>Алкалоз, гіперглікемія, діабетична метаболічна декомпенсація, ацидоз</i>	<i>Поліорганна недостатність</i>	
Психічні розлади та неврологічні розлади	<i>Спроби та закінчення самогубства, серотоніновий синдром, гіперрефлексія,, дифузна енцефалопатія, клонус кінцівок</i>	<i>Галюцинації, делірії, нічні жахи</i>	<i>Ажитації, галюцинації, нічні жахи</i>
Розлади з боку імунної системи		<i>Анафілактичний шок</i>	
Розлади з боку нирок і сечовидільної системи	<i>Гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну, порушення функції нирок, анурія, гематурія</i>	<i>Ниркова недостатність, гемоліз</i>	<i>Ниркова недостатність, анурія, збільшення креатиніну</i>
Розлади з боку гепатобіліарної системи	<i>Гостра печінкова недостатність, підвищення трансаміназ</i>	<i>Підвищення трансаміназ</i>	<i>Гепатичний цитоліз, гіпертрансамінаемія, токсичний гепатит, змішане ураження печінки</i>
Шлунково-кишкові розлади		<i>Мелена, ішемічний коліт</i>	<i>Блювота, діарея, біль у животі</i>
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин			<i>Тромбоцитопенічна пурпура</i>

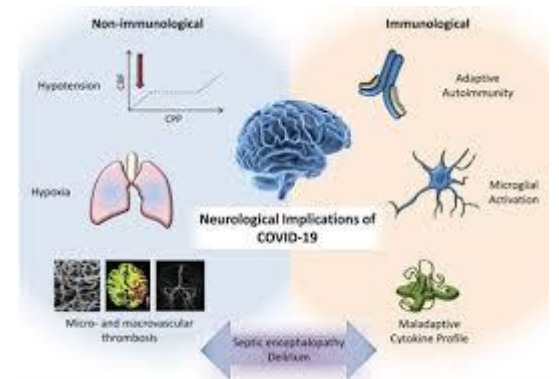
## ПР при застосуванні комбінованої терапії

### Гідроксихлорохін + Тоцилізумаб +Азитроміцин

- Порушення шлунково-кишкового тракту – **перфорація кишківника**, холецистит, панкреатит
- Порушення дихальної системи – пневмоторакс
- Порушення системи крові – коагулопатії, тромбоцитопенії

### Гідроксихлорохін + Ремдезевір

- Порушення дихальної системи- диспное, наростання гіпоксії, дистресс-синдром
- Інфекції, інвазії – бактеріальні інфекції, КІ. Pneumonia, Aspergillus
- Порушення системи крові - лімфоцитопенія



## ПР при застосуванні комбінованої терапії

### Гідроксихлорохін + Азитроміцин

- Квітень 2020 – 15 повідомлень -10 летальних наслідків
- Травень 2020 – 56 повідомлень - 18 літальних наслідків
- Червень 2020 – 2 повідомлення про летальний наслідок
- Липень 2020 – 1 повідомлення про летальний наслідок
- Серпень 2020 – 3 повідомлення - 1 летальний наслідок



#### Клінічні прояви ПР:

**синусова брадикардія, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, подовження інтервалу QT, атріовентрикулярна блокада, гіпотензія, артеріальна гіпертензія, екстрасистолія, серцева недостатність, тріпотіння передсердь, розшарування пучка Гіса, дистресс-синдром, септичний шок, пневмонія e.colli, ниркова недостатність в наслідок гемолізу, гіперперфузія, самогубства, збудження, ажитації, холестаза, гостра ниркова недостатність, зупинка серця**

## Висновки щодо звітування заявників про використання ЛЗ в лікуванні COVID-19 на території різних країн світу

- Тенденція до зменшення загальної кількості повідомлень
- Загальне зменшення кількості країн-повідомників, зокрема із Франції, Іспанії, Бразилії, Італії, Австрії
- Відсоток летальних наслідків дещо збільшується
- Переважають повідомлення з порушеннями серцево-судинної системи (подовження інтервалу QT, зупинка серця, шлуночкова тахікардія, аритмія)
- Велика кількість повідомлень про порушення сечовидільної системи (гостра ниркова недостатність, анурія, збільшення креатиніну)
- Достатня кількість повідомлень про інфекції та інвазії (септичний шок, грибкова інфекція, бактеріальні інфекції дихальних шляхів)

## Висновки щодо звітування заявників про використання ЛЗ в лікуванні COVID-19 на території різних країн світу

- З'явилась велика кількість повідомлень про психічні та неврологічні розлади при застосуванні Гідроксихлорохіну (спроби та закінчені самогубства, серотоніновий синдром, ажитації, клонус кінцівок)
- Зменшилась загальна кількість повідомлень та відсоток летальних наслідків при комбінаційному застосування Гідроксихлорохіну та Азитроміцину
- При застосування комбінацій Гідроксихлорохіну з Тоцилізумабом та Азитроміцином переважають порушення з боку шлунково-кишкового тракту (перфорація кишківника, панкреатит, холецистит)
- При застосуванні комбінації Гідроксихлорохіну з Ремдезевіром переважають порушення з боку дихальної системи (дистресс-синдром, диспное) та інфекції та інвазії (бактеріальні інфекції)

# Узагальнені висновки

- За віковим діапазоном найчастіше повідомлялось про ПР, що виникли у чоловіків
- Превалює віковий діапазон пацієнтів 45-64 роки
- Найбільша кількість повідомлень пов'язано із ЛЗ Гідроксихлорохін
- Найбільша кількість смертельних випадків пов'язана із ЛЗ Тоцилізумаб
- Виявлено рід клінічних проявів ПР, про які не було зазначено у діючих інструкціях для медичного застосування
- Найбільш важливими та превалюючими є повідомлення про порушення серцево-судинної системи, неврологічні та психічні порушення, порушення шлунково-кишкового тракту, сечовидільну систему та вплив на перебіг вагітності та плід
- Від заявників ЛЗ до Центру надійшло 305 повідомлень про випадки ПР у хворих на COVID-19
- Нажаль, кількість повідомлень від медичних працівників України про ПР на зазначені ЛЗ дуже низька

# Дякую за увагу!

