



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2026.1.15936>

УДК 615.2/.3:005.334

МЕТОДОЛОГІЧНА МОДЕЛЬ СТРАТИФІКАЦІЇ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА УПРАВЛІННЯ НИМИ

О. М. Олещук¹, О. В. Матвєєва¹, А. Б. Сороколєтова², Т. В. Дубач², Г. В. Зайченко³,
О. І. Дяченко³, Є. В. Ішкова³

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

²ТОВ «Асіно Україна»

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
oleshchuk@tdmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
03.01.2026

Після доопрацювання / Revised:
05.02.2026

Прийнято до друку / Accepted:
09.02.2026



Стаття поширюється на умовах
ліцензії відкритого доступу
(CC BY 4.0)

Ключові слова:

фармаконагляд,
стратифікація ризиків,
модель стратифікації,
план управління ризиками,
важливі ризики,
заходи з мінімізації ризиків.

АНОТАЦІЯ

Вступ. Структурні та хімічні особливості діючих речовин лікарських засобів (ЛЗ) зумовлюють їхній механізм дії, ефективність та профіль безпеки. Визначення та стратифікація ризиків є фундаментальним елементом системи фармаконагляду, що забезпечує безпечне використання ЛЗ. Зміни у Модулі V Good Vigilance Practice (GVP) посилили акцент на клінічних наслідках і цілеспрямованому управлінні ризиками, що потребує розробки нових методичних інструментів для власників реєстраційних посвідчень.

Автори цієї публікації розробили алгоритм, який за результатами проведеного тестування виявився придатним для виявлення важливих ризиків лікарських засобів та їхньої стратифікації. Відповідно, цей інструмент може бути запропонований заявникам для використання у сфері управління ризиками.

Мета роботи – розробка та апробація структурованої моделі для ідентифікації, стратифікації важливих ризиків ЛЗ та обґрунтування підходів до управління ними.

Матеріали і методи. У роботі використано бібліосемантичний, аналітичний методи, метод експертних оцінок та моделювання. Об'єктом дослідження стали сучасні вимоги GVP та профіль безпеки рандомно вибраного лікарського засобу, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum (розчин для інфузій) (LAN).

Результати й обговорення. У ході дослідження було розроблено цілісну методологічну модель стратифікації ризиків, яка базується на положеннях оновленого Модуля V GVP (Rev 2). На відміну від попередніх алгоритмів, які часто призводили до перевантаження Планів управління ризиками надмірною кількістю несуттєвих даних, запропонована модель фокусується на клінічній значущості кожного окремого ризику та необхідності специфічних заходів контролю. Розроблена модель структурно складається з 8 тематичних блоків, що охоплюють 41 послідовний критерій оцінки. Алгоритм роботи моделі побудований на системі закритих запитань («Так»/«Ні»), що дозволяє мінімізувати суб'єктивізм експерта під час прийняття рішень. Оцінювання починається

з аналізу доклінічних даних та результатів клінічних випробувань, після чого проводиться верифікація ризику за критеріями серйозності, частоти виникнення та потенційного впливу на громадське здоров'я.

Ключовим етапом моделі є безпосередня стратифікація, що складається з двох етапів (кількісного та якісного). На кількісному етапі ризик класифікується як «важливий», якщо за результатами аналізу він набирає 25% і більше відповідей «так» за визначеними критеріями та включається до первинного переліку (етап – screening). На якісному етапі відбувається формування остаточного переліку за результатами проведеного аналізу, що передбачає остаточне включення та/або перекваліфікацію, та/або виключення певних ризиків, а також чітке розмежування важливих ризиків на: ідентифіковані, потенційні та відсутню інформацію. Практична апробація моделі була проведена на базі профілю безпеки рандомно вибраного лікарського засобу, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum (розчин для інфузій).

Висновки. Запропонована структурована модель дозволяє власникам реєстраційних посвідчень ефективно розділяти ризики на важливі (ідентифіковані, потенційні, відсутню інформацію) та неважливі. Алгоритм забезпечує лаконічність та практичну спрямованість Планів управління ризиками через вилучення добре вивчених ризиків, що не потребують додаткових заходів мінімізації. Модель є універсальним інструментом для характеристики профілю безпеки ЛЗ протягом усього його життєвого циклу.

Вступ. Сучасна парадигма розвитку фармацевтичної галузі базується на безперервному моніторингу безпеки лікарських засобів (ЛЗ) протягом усього їхнього життєвого циклу. Фундаментальним аспектом цього процесу є функціонування дієвої системи фармаконагляду, оскільки застосування будь-якого фармакотерапевтичного засобу потенційно може супроводжуватися розвитком несприятливих наслідків, інтегрованих у поняття «ризиків» [1].

Сукупність властивостей ЛЗ може бути умовно поділена на дві групи. До першої групи належать властивості, завдяки яким можна і доцільно застосувати ЛЗ. Друга група властивостей являє собою ті, що зумовлюють застереження чи особливості застосування ЛЗ, протипоказання, побічні реакції ЛЗ, наслідки застосування ЛЗ з іншими препаратами, продуктами харчування чи напоями тощо.

Друга група властивостей має особливе значення для характеристики безпеки ЛЗ, а відповідно, безпеки пацієнтів, що зазвичай відображаються у таких розділах інструкції для медичного застосування ЛЗ, як: «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Наслідки взаємодії ЛЗ». Ці розділи є ключовим джерелом інформації про ризики, пов'язані із застосуванням ЛЗ у клінічній практиці.

Незважаючи на чіткі регуляторні вимоги та рекомендації настанови з фармаконагляду, власники реєстраційних посвідчень часто стикаються з методичними труднощами під час практичної імплементації цих норм. Відсутність уніфікованих алгоритмів для розмежування «важливих ідентифікованих», «важливих потенційних» ризиків та «відсутньої інформації» призводить до суб'єктивізму у формуванні переліку важливих ризиків. Це, своєю чергою, зумовлює розпорощення зусиль на рутинний моніторинг замість концентрації на специфічних заходах мінімізації ризиків, які реально впливають на громадське здоров'я.

Беручи до уваги вищезазначене, розробка нових методичних інструментів для об'єктивізації процесу стратифікації ризиків є актуальним завданням сучасної фармакології та фармаконагляду.

Мета – розробка та апробація структурованої моделі для ідентифікації, стратифікації важливих ризиків ЛЗ та обґрунтування підходів до управління ними.

Матеріали та методи. У роботі використано бібліосемантичний, аналітичний методи, метод експертних оцінок та моделювання. Бібліосемантичний метод було використано з метою аналізу стану вивченості проблем визначення, стратифікації ризиків, властивих ЛЗ, та управління ними. Для цього здійснювався пошук, аналіз і узагальнення сучасних наукових даних, опублікованих у фахових виданнях та на електронних ресурсах. Аналітичний метод застосовувався для виокремлення, систематизації та логічного структурування основних результатів досліджень, що стосуються предмета цієї роботи. Метод експертних оцінок використовувався з метою формування обґрунтованої прогностичної моделі визначення, стратифікації важливих ризиків ЛЗ та підходів до управління ними. Метод моделювання застосовувався для створення узагальненої моделі стратифікації ризиків на кшталт моделі, розробленої Suzan Esslinger та співавторами [2].

Об'єктом дослідження стали сучасні вимоги GVP та профіль безпеки лікарського засобу з діючою речовиною L-arginini hydrochloridum (розчин для інфузій).

Результати і обговорення. Відомо, що спектр ризиків, пов'язаних із використанням ліків, є значно ширшим, ніж лише розвиток небажаних побічних реакцій (ПР). У сучасній практиці до вагомих чинників ризику належать також медичні помилки, лікопов'язані проблеми, застосування ЛЗ поза межами

затвердженої інструкції (*off-label*), використання препаратів із порушенням рекомендацій щодо медичного застосування, а також випадки протизаконного використання з метою отримання ейфорії чи іншого психотропного ефекту. Особливу увагу у системі фармаконагляду приділяють ризикам інфікування пацієнтів через контамінацію ЛЗ, негативним наслідкам міжлікарських взаємодій та несприятливому впливу поєднаного вживання препаратів із певними продуктами харчування чи напоями.

Попри багатогранність можливих загроз, очевидним є те, що не всі ризики мають еквівалентне клінічне значення та ступінь впливу на здоров'я пацієнта. Відповідно до актуальних міжнародних стандартів та настанов з належної практики фармаконагляду (GVP) критично важливим етапом управління безпекою є стратифікація ризиків. Усі виявлені загрози диференціюються на важливі, що здатні суттєво модифікувати профіль безпеки та безпосередньо впливати на співвідношення «користь/ризик», та неважливі, чий вплив на загальну терапевтичну цінність ЛЗ є мінімальним або відсутнім [3; 4].

Така класифікація є ключовою для власників реєстраційних посвідчень, оскільки вона дозволяє фокусувати ресурси на найбільш критичних аспектах безпеки, забезпечуючи розробку прицілених та ефективних планів управління ризиками (ПУР).

Чи буде вважатися ризик важливим чи ні, можна визначити завдяки критеріям. Наприклад, важливими слід вважати ризики, які неможливо передбачити, що трапляються часто, тривають довго, не мають зворотного розвитку, їм неможливо запобігти, вони мають негативний вплив не лише на окремо взятого пацієнта, а й громадське здоров'я тощо.

Зважаючи на зазначене вище, важливими ризиками можуть бути серйозні, тяжкі ПР, ті ПР, що виникають часто, яким не властивий зворотний розвиток, протипоказання, медичні помилки, ліко-пов'язані проблеми, дія ЛЗ на медичних працівників тощо.

Погляд фахівців, які займаються фармаконаглядом (ФН) щодо ризиків ЛЗ, не є сталим, він може мінятися внаслідок певних причин. Останні зміни стосовно такого підходу відбулися у 2017 році в результаті перегляду Модуля V Good pharmacovigilance practices (GVP) Європейського Союзу (ЄС). По-перше, ці зміни стосувалися додаткового уточнення фокусу плану управління ризиками (ПУР) стосовно проблем безпеки, які необхідно враховувати, надаючи характеристику профілю безпеки ЛЗ. По-друге, була посилена увага до динамічного характеру ПУР, включаючи міркування щодо перекласифікації та виключення проблем безпеки з ПУР протягом життєвого циклу ЛЗ. По-третє, були оновлені вимоги щодо розробки ПУР у відповідності до типу первинної заявки на реєстрацію ЛЗ (наприклад, це стосувалося генеричних ЛЗ, біосимілярів, добре вивчених ЛЗ, фіксованих комбінацій, що не містять нових діючих речовин) [4; 5; 6].

Станом на сьогодні важливими продовжують вважатися ризики за їхнім доведеним або потенційним впливом на співвідношення користь/ризик ЛЗ. Однак

Модуль V GVP (версія 2) посилив акцент на таких питаннях, як клінічний вплив та цілеспрямоване управління ризиками.

Раніше важливі ризики визначалися як небажані події, стосовно яких існували докази або певні підстави для підозри щодо їх зв'язку з продуктом [7; 8].

Актуальна 2 версія Модулю V GVP встановлює вимогу, щоб важливі ризики були пов'язані з конкретним небажаним клінічним результатом. Також змінилися і вимоги до включення важливих ризиків до ПУР. Тепер до ПУР мають включатися лише ті важливі ризики, які потребують подальшої оцінки та характеристики та/або вимагають впровадження специфічних заходів управління ризиками. Також у Модулі V GVP (версія 2) уточнено, що у ПУР повинні бути вказані ті важливі ризики, стосовно яких існують обмеження, прогалини в знаннях щодо безпеки ЛЗ у його застосуванні в межах затверджених показань, або за наявності науково обґрунтованих підстав підозрювати інший профіль безпеки, ніж той, який був охарактеризований раніше [2; 4; 5; 6].

Описані вище зміни парадигми ПУР дозволяють створювати більш продуманий документ, який водночас є лаконічнішим, практичним та заснованим на доказах. Цей підхід відрізняється від попередніх рекомендацій щодо ПУР, що часто орієнтувалися на формування об'ємних переліків проблем безпеки, значна частина яких не потребувала застосування заходів активного управління ризиками [2; 5–8].

Дієвими є запропоновані підходи до видалення з ПУР важливих ризиків або їх перекласифікації.

Важливий ризик може бути видалений з ПУР або перекласифікований з таких міркувань:

- якщо він повністю охарактеризований і відсутні будь-які невіршені активності з фармаконагляду (ФН);
- якщо управління важливими ризиками відбувається належним чином, що передбачає застосування рутинних заходів з мінімізації ризиків, що являють собою конкретні клінічні заходи, які повністю інтегровані у стандартну клінічну практику та не потребують додаткових заходів з мінімізації ризиків;
- наявність наукових та клінічних даних, що підтверджують або не підтверджують наявність причинно-наслідкового зв'язку ризику із ЛЗ;
- відсутні очікування, що будь-яка активність з ФН може додатково охарактеризувати ризик чи пробіли знань щодо ризику [2].

Планування управління ризиками – безперервний процес, що відбувається протягом усього життєвого циклу ЛЗ. Чим довше і масштабніше використовуються ЛЗ, тим більше даних накопичується стосовно його безпеки та ефективності, а також щодо його співвідношення користь/ризик [2; 4; 9; 10]. З часом це може призвести до змін питань безпеки, включених до ПУР. На відміну від першої версії, у другій версії Модулю V GVP вказані міркування щодо перекласифікації та видалення питань безпеки в рамках ПУР, виходячи з необхідності та можливості їх подальшої оцінки [4; 9]. Спосіб впровадження цих рекомендацій значною мірою залежить від заявників та власників реєстраційних посвідчень.

Таким чином, друга версія Модулю V GVP являє собою важливу зміну в підході до планування управління ризиками в ЄС [4; 9].

Отже, у разі створення ПУР першим ключовим питанням, що постає перед власником реєстраційного посвідчення (ВРП), є пошук відповіді на запитання: які ризики слід вважати важливими для ЛЗ? Друге питання, на яке ВРП повинен знайти відповідь, як стратифікувати важливі ризики на ідентифіковані, потенційні та відсутню інформацію.

У разі, якщо це генеричний ЛЗ, для якого доведена взаємозамінність референтному/оригінальному ЛЗ, особливо завдяки фармакокінетичному методу, ВРП може реферуватися на важливі ризики референтного/оригінального ЛЗ. Інформація про такі ризики може бути розміщена на сайтах ЕМА чи CMDh (залежно від типу реєстрації ЛЗ у ЄС) або на сайті компанії референтного/оригінального ЛЗ, не виключено, що і на інших ресурсах в Інтернеті.

Важче у цій ситуації приходить ВРП, коли референтний/оригінальний ЛЗ не зареєстрований у ЄС або в інших країнах світу. Тоді ВРП опиняється перед завданням самотужки визначити важливі ризики, властиві його ЛЗ, та розділити їх на ідентифіковані, потенційні та відсутню інформацію.

Для таких ВРП корисною була би структурована модель визначення важливих ризиків (далі – модель).

На нашу думку, по-перше, модель повинна узгоджуватися з принципами GVP Модуль V (версія 2). По-друге, загальна логіка моделі повинна базуватися на доклінічних та клінічних даних (за наявності) і постмаркетингових даних, складатися з блоків, кожен з яких повинен містити низку послідовних та узгоджених критеріїв. Критерії повинні являти собою закриті запитання, відповіді на які також повинні бути закритими («так» або «ні»). У разі якщо відповідь на запитання буде «так», то вона отримуватиме оцінку «1» бал, якщо «ні», то жодного балу відповіді не присвоюється. Так потрібно оцінити кожен критерій (усього має бути 35 відповідей) у 8 блоках. Після чого підсумовується кількість отриманих балів для кожного критерію і виражається у відсотках (35 балів приймається за 100%, а отримана кількість балів – у відповідній кількості відсотків). Якщо в результаті отриманих відповідей отримано 25 і більше відсотків позитивних відповідей, то ризик вважатиметься важливим і повинен бути включеним до первинного переліку важливих ризиків. Алгоритм розроблений відповідно до вимог Модуля V (GVP, Rev. 2) та передбачає двоетапний підхід до оцінки ризиків: первинний screening, де використовується кількісний метод (до 36 кроку), та остаточне визнання ризику важливим, коли використовується якісний підхід (з 37 кроку) (рис. 1).

Запропонована нами модель складається з 8 блоків, які містять 41 послідовний критерій, що представлені нижче.

Блок 1: Дані референтного ЛЗ та доклінічних досліджень:

1. Чи містяться в SmPC референтного препарату серйозні ризики* (побічні реакції)?

* тут і далі, коли під ризиком мається на увазі побічна реакція, це зазначається.

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

2. Чи виявлялись у доклінічних дослідженнях (якщо проводилися) токсичні ефекти, що були серйозними та які можуть мати клінічну значущість у терапевтичних дозах?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

3. Чи відомі прояви токсичних ефектів, що виявлялись у доклінічних дослідженнях (якщо проводилися), були серйозними та які можуть мати клінічну значущість у терапевтичних дозах?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 2: Дані клінічних досліджень

4. Чи виявлялись у клінічних дослідженнях (якщо проводилися) ризики (побічні реакції), що були серйозними та які могли мати клінічну значущість у разі медичного застосування лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

5. Чи відомі прояви ризиків (побічних реакцій), що виявлялись у клінічних дослідженнях (якщо проводилися), були серйозними та які могли мати клінічну значущість у разі медичного застосування лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

6. Чи виникали у клінічних дослідженнях (якщо проводилися) ризики (побічні реакції), що призводили до припинення лікування?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

7. Чи відомо, чим клінічно проявлялися побічні реакції у клінічних дослідженнях (якщо проводилися) ризики (побічні реакції), що призводили до припинення лікування?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

8. Чи відомо, яким був причинно-наслідковий зв'язок між ризиками (побічними реакціями), зазначеними у пунктах 4–7?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.



Рис. 1. Алгоритм методологічної моделі ідентифікації та стратифікації важливих ризиків лікарських засобів

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 3: Фармакологічні властивості

9. Чи є лікарський засіб з вузьким терапевтичним індексом?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

10. Чи відомі негативні наслідки вузького терапевтичного індексу лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

11. Чи відомі негативні фармакокінетичні властивості лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

12. Чи відомі негативні фармакодинамічні властивості лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

13. Чи відомі негативні властивості лікарського засобу в результаті його тривалого застосування?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

14. Чи можна асоціювати негативні властивості лікарського засобу з тими, що властиві фармакологічному класу, до якого належить лікарський засіб?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 4: Взаємодії та помилки застосування

15. Чи можна вважати ризики (побічні реакції) лікарського засобу наслідком його застосування з іншими препаратами, речовинами, продуктами харчування або напоями?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✘ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

16. Чи можна вважати ризиком лікарського засобу вміст у ньому шкідливих формоутворюючих, смакоречовин?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

17. Чи можна вважати ризиком лікарського засобу помилки його застосування?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 5: Частота та серйозність

18. Рапортування про ризик (побічну реакцію) відбувається часто?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

19. Повідомлення про ризик (побічну реакцію) містить важливу/нову інформації щодо безпеки лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

20. Ризик (побічна реакція) триває довго?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

21. Прояви ризику підпадають під будь-який критерій, що дозволяє вважати його серйозною побічною реакцією?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

22. Чи можна віднести ступінь тяжкості ризику до III–V ступеня тяжкості побічної реакції?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 6: Вплив на пацієнтів і популяцію

23. Чи має ризик вплив на окремого пацієнта (наявність негативних симптомів, погіршення якості та/або тривалості життя)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

24. Чи загрожує ризик життю або суттєво погіршує якість життя окремо взятого пацієнта?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

25. Чи має ризик вплив на громадське здоров'я (наявність негативних симптомів, погіршення якості та/або тривалості життя)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

26. Кількість випадків побічних реакцій, що спостерігалися під час проведення клінічних досліджень, сягнула 100 випадків і більше?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

27. Довірчий інтервал випадків побічних реакцій сягає 95%?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

28. Чи ризик має вплив на особливій групі пацієнтів (включаючи вік (дитячий або похилий, або старечий), вагітність/лактацію, порушення функції метаболізуючих та/або видільних органів, наприклад, печінки/нирок, відповідні супутні захворювання, серйозність захворювання, генетичний поліморфізм тощо)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 7: Умови виникнення

29. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від дози лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

30. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від способу застосування лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

31. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від тривалості лікування/використання лікарського засобу?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 8: Запобігання ризику, зворотний розвиток, потенційний механізм

32. Чи існує можливість запобігти виникненню ризику (тобто ймовірність передбаченості, здатність/можливість контролювати «сигнальну» ПР або лабораторний маркер...)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

33. Чи існує ймовірність зворотного розвитку ризику (побічної реакції)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

34. Чи невідомий потенційний механізм виникнення ризику (побічної реакції)?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

35. Чи загрожує ризик життю або суттєво погіршує якість життя пацієнта?

→ Так → присвоїти відповіді 1 бал і перейти до наступного критерію.

✗ Ні → не присвоювати відповіді жодного балу і перейти до наступного критерію.

Блок 8: Прийняття рішення

36. Вважати ризик важливим, якщо отримано 25% і більше відповідей «Так».

37. Скласти первинний перелік важливих ризиків, що згодом може змінитися.

38. Оцінити вплив ризиків на життя, його якість та здоров'я пацієнта. Визначити, які заходи з мінімізації ризиків є адекватними та пропорційними для мінімізації визначених важливих ризиків (рутинні чи рутинні і додаткові) та чи реально інтегровані рутинні заходи у стандартну клінічну практику.

У разі якщо ризик з первинного переліку важливих ризиків ЛЗ являє загрозу для життя та/або здоров'я пацієнта або для якості життя пацієнта, а також для його мінімізації необхідні додаткові заходи з мінімізації ризиків, то такі ризики включаються до остаточного переліку важливих ризиків.

Також до цього переліку включаються ризики з первинного переліку, рутинні заходи з мінімізації яких не інтегровані у стандартну клінічну практику чи інтегровані лише частково. Якщо потрібно, то вже розроблені заходи з мінімізації ризиків слід замінити чи змінити на більш ефективні.

У разі, якщо для мінімізації ризиків, що ввійшли до первинного переліку важливих ризиків, досить рутинних заходів, що повністю інтегровані у стандартну клінічну практику і немає потреби у додаткових заходах з мінімізації ризиків, такі важливі ризики слід видалити з первинного переліку важливих ризиків.

39. Скласти остаточний перелік важливих ризиків.

40. Провести стратифікацію важливих ризиків на ідентифіковані, потенційні та відсутню інформацію.

41. Безперервно здійснювати моніторинг інформації щодо ефективності та безпеки ЛЗ з метою підтримки в актуальному вигляді остаточного переліку важливих ризиків.

Розглянемо функціональність запропонованої моделі на прикладі ЛЗ ЛАН, що був обраний рандомно.

У розділі «Побічні реакції» актуальної ІМЗ ЛЗ ЛАН зазначено, що його застосування може спричинити низку ПР.

Проведемо оцінку усіх ПР, що приймемо за ризики з метою виявлення та стратифікації важливих ризиків у відповідності до питань/кроків описаного вище алгоритму (табл. 1).

39. Обґрунтування включення важливих ризиків до остаточного переліку важливих ризиків

Практична реалізація розробленої моделі була здійснена шляхом критичного перегляду профілю

безпеки ЛЗ ЛАН. Керуючись сучасною парадигмою формування переліку проблем безпеки, яка передбачає вилучення ризиків, що не мають суттєвого клінічного значення або належним чином контролюються [2], було проведено покрокову стратифікацію наявних даних.

За результатами аналізу до переліку важливих ризиків було включено анафілактичний шок та гіперкаліємію. Обґрунтуванням для такого рішення став той факт, що обидва стани безпосередньо асоціюються з критичними небажаними клінічними наслідками, аж до потенційно летального результату, що вимагає їх обов'язкового моніторингу в межах плану управління ризиками. Крім того, особливу увагу було приділено специфіці застосування препарату в педіатричній практиці. Модель дозволила уточнити, що важливим потенційним ризиком є вік пацієнтів від 3 до 18 років. Оскільки, згідно з інструкцією для медичного застосування, ЛАН показаний дітям саме з 3-річного віку, цей сегмент популяції потребує прицільного нагляду для підтвердження профілю безпеки у межах затверджених свідчень.

Окреме місце у структурі важливих ризиків посіло застосування препарату у період вагітності та годування груддю. Таке рішення має двояке підґрунтя: з одного боку, ЛАН є компонентом комплексної терапії прееклампсії та затримки розвитку плода, що зумовлює високу частоту його призначення цій категорії пацієнтів. З іншого боку, стосовно цих клінічних ситуацій наявні певні прогалини у знаннях щодо повної безпеки ЛЗ, що, згідно з принципами GVP, класифікує такий аспект як важливу відсутню інформацію.

Водночас низка ризиків, попри їхню зафіксовану частоту, не була включена до фінального переліку важливих проблем безпеки. Зокрема, реакції гіперчутливості (включаючи висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк) та гіпертермія набрали відносно низькі бали за шкалою моделі (10–12 балів, що становить 29–34%). Ці прояви вважаються повністю охарактеризованими, а управління ними здійснюється належним чином завдяки рутинним заходам з мінімізації ризиків. Оскільки в інструкції чітко зазначені протипоказання за наявності алергічних реакцій в анамнезі, такі заходи повністю інтегровані у стандартну клінічну практику і не потребують додаткових специфічних активностей із фармаконагляду.

Аналогічний підхід був застосований і до оцінки таких симптомів, як коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму та кардіалгія. За результатами стратифікації (10–11 балів) ці ризики були виключені з остаточного переліку, оскільки вони найчастіше є наслідком тяжких супутніх патологій, таких як порушення функції нирок або інфаркт міокарда. Зважаючи на те, що препарат офіційно протипоказаний у разі цих захворювань, наявні застереження в інструкції визнані достатніми для забезпечення контролю безпеки без внесення цих станів до ПУР як важливих ризиків.

Таким чином, апробація моделі підтвердила її здатність забезпечувати диференційований підхід до

Продовження табл. 1

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
7. Чи відомо, чим клінічно проявлялися побічні реакції у клінічних дослідженнях (якщо проводилися) ризики (побічні реакції), що призводили до припинення лікування?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
8. Чи відомо, яким був причинно-наслідковий зв'язок між ризиками (побічними реакціями), зазначеними у пунктах 4–7?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
Блок 3: Фармакологічні властивості																									
9. Чи є лікарський засіб з вузьким терапевтичним індексом?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
10. Чи відомі негативні наслідки вузького терапевтичного індексу лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
11. Чи відомі негативні фармакокінетичні властивості лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
12. Чи відомі негативні фармакодинамічні властивості лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
13. Чи відомі негативні властивості лікарського засобу в результаті його тривалого застосування?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
14. Чи можна асоціювати негативні властивості лікарського засобу з тими, що властиві фармакологічному класу, до якого належить лікарський засіб?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
Блок 4: Взаємодії та помилки застосування																									
15. Чи можна вважати ризики (побічні реакції) лікарського засобу наслідком його застосування з іншими препаратами, речовинами, продуктами харчування або напоями?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
16. Чи можна вважати ризиком лікарського засобу вміст у ньому шкідливих формуютьоруючих, смакокоригуючих речовин?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
17. Чи можна вважати ризиком лікарського засобу помилки його застосування?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
Блок 5: Частота та серйозність																									
18. Репортування про ризик (побічну реакцію) відбувається часто?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
19. Повідомлення про ризик (побічну реакцію) містить важливу/нову інформацію щодо безпеки лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
20. Ризик (побічна реакція) триває довго?	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
21. Прояви ризику підпадають під будь-який критерій, що дозволяє вважати його серйозною побічною реакцією?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
22. Чи можна віднести ступінь тяжкості ризику до III-V ступеня тяжкості побічної реакції?	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Блок 6: Вплив на пацієнтів і популяцію																								
23. Чи має ризик вплив на окремого пацієнта (наявність негативних симптомів, погіршення якості та/або тривалості життя)?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
24. Чи загрожує ризик життю або суттєво погіршує якість життя окремо взятого пацієнта?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
25. Чи має ризик вплив на громадське здоров'я (наявність негативних симптомів, погіршення якості та/або тривалості життя)?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
26. Кількість випадків побічних реакцій, що спостерігалися під час проведення клінічних досліджень сягнула 100 випадків і більше?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
27. Довірчий інтервал випадків побічних реакцій сягає 95%?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
28. Чи ризик має вплив на особливі групи пацієнтів (включаючи вік (дитячий або похилий, або старечий), вагітність/лактацію, порушення функції метаболізуючих та/або видільних органів, наприклад, печінки/нирок, відповідні супутні захворювання, серйозність захворювання, генетичний поліморфізм тощо)?	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Блок 7: Умови виникнення																								
29. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від дози лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
30. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від способу застосування лікарського засобу?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
31. Чи залежить виникнення ризику (побічної реакції) від тривалості лікування/використання лікарського засобу?	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так

Закінчення табл. 1

1	Закінчення табл. 1																								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
32. Чи є можливість запобігти виникненню ризику (тобто ймовірність передбаченості, здатність/можливість контролювати «сигнальну» ПР або лабораторний маркер...)?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні		
	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
33. Чи є ймовірність зворотного розвитку ризику (побічної реакції)?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
34. Чи невідомий потенційний механізм виникнення ризику (побічної реакції)?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
35. Чи загрожує ризик життю або суттєво погіршує якість життя пацієнта?	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	
	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	
Блок 9: Прийняття рішень																									
36. Кількість відповідей «так» (%)	10	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	29	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	
	%																								
37. Чи буде ризик включений до списку первинних важливих ризиків?	так	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	ні	
	Р																								
38. Які заходи з мінімізації ризиків є адекватними для первинних важливих ризиків?																									
39. Які ризики будуть включені до остаточного переліку важливих ризиків?																									
40. Стратифікація важливих ризиків на ідентифіковані потенційні та відсутню інформацію																									
<p>Важливі ідентифіковані ризики: відсутні. Важливі потенційні ризики: анафілактичний шок, гіперкалемія. Відсутня інформація: вік від 3-х до 18 років, застосування під час вагітності, застосування під час вигодовування грудьми.</p>																									

відбору ризиків, що дозволяє власникам реєстраційних посвідчень формувати максимально прицільні та науково обґрунтовані стратегії фармаконагляду.

40. Стратифікація важливих ризиків на ідентифіковані потенційні та відсутню інформацію

Ґрунтуючись на сучасних підходах до стратифікації важливих ризиків, що описані вище [4], усі важливі ризики ЛЗ ЛАН можуть бути розділені на такі групи:

- важливі ідентифіковані ризики: відсутні;
- важливі потенційні ризики: анафілактичний шок, гіперкаліємія;
- відсутня інформація: вік від 3-х до 18 років, застосування під час вагітності, застосування під час вигодовування грудьми.

У результаті комплексного застосування розробленої методики та базуючись на сучасних критеріях стратифікації, описаних у відповідних модулях Належної практики фармаконагляду [4], було сформовано оновлений профіль безпеки ЛЗ ЛАН. Отримані дані дозволили розподілити виявлені ризики за трьома ключовими категоріями.

Аналіз продемонстрував відсутність важливих ідентифікованих ризиків для цього препарату. Це свідчить, що відомі ПР, які мають підтверджений причинно-наслідковий зв'язок із прийомом ЛЗ, на цьому етапі його життєвого циклу не досягають критичного порогу серйозності або частоти, який вимагав би запровадження додаткових (нерутинних) заходів з їх мінімізації.

Водночас до групи важливих потенційних ризиків за результатами моделювання були віднесені анафілактичний шок та гіперкаліємія. Незважаючи на те, що ці стани не є масовими, їхня потенційна

здатність суттєво впливати на клінічний результат та профіль «користь/ризик» зумовлює необхідність їхнього включення до переліку об'єктів особливої уваги у системі післяреєстраційного нагляду.

Окрему увагу було приділено категорії відсутньої інформації, до якої увійшли аспекти застосування ЛЗ у педіатричній популяції (вік від 3 до 18 років), а також досвід використання препарату жінками під час вагітності та в період грудного вигодовування. Ризики застосування ЛЗ ЛАН у цих категорій пацієнтів віднесені до відсутньої інформації, що є методологічно обґрунтованою, оскільки наявних клінічних даних не досить для остаточного підтвердження профілю безпеки препарату у цих специфічних групах. Такий підхід стимулює подальше накопичення клінічних доказів та забезпечує високий рівень безпеки пацієнтів у межах затверджених показань до застосування.

Таким чином, запропонована модель дозволила трансформувати розрізнені дані про побічні явища у чітко структуровану систему пріоритетів управління ризиками.

Висновки. Запропонована структурована модель дозволяє власникам реєстраційних посвідчень ефективно розділяти ризики на важливі (ідентифіковані, потенційні, відсутня інформація) та неважливі. Алгоритм забезпечує лаконічність та практичну спрямованість Планів управління ризиками через вилучення добре вивчених ризиків, що не потребують додаткових заходів контролю. Модель є універсальним інструментом для моніторингу профілю безпеки ліків протягом усього його життєвого циклу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

METHODOLOGICAL MODEL FOR STRATIFICATION AND MANAGEMENT OF CRITICAL DRUG RISKS

O. M. Oleshchuk¹, O. V. Matvieieva¹, A. B. Sorokoletova², T. V. Dubach², G. V. Zaychenko³,
O. I. Diachenko³, Ye. V. Ishkova³

¹Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

²Acino Ukraine LLC

³Bogomolets National Medical University
oleshchuk@tdmu.edu.ua

Introduction. The structural and chemical characteristics of active pharmaceutical ingredients determine the mechanism of action, efficacy, and safety profile of medicinal products. Risk identification and stratification are fundamental elements of the pharmacovigilance system, ensuring the safe use of medicines. Changes in Module V of the Good Vigilance Practice have increased the focus on clinical outcomes and targeted risk management, necessitating the development of new methodological tools for Marketing Authorization Holders. The authors of this publication have developed an algorithm which, based on testing results, proved suitable for identifying and stratifying important risks of drugs. Consequently, this tool can be proposed to applicants for use in risk management.

Objective – to develop and validate a structured model for the identification and stratification of important risks of medicinal products and to provide a rationale for risk management approaches.

Materials and methods. Bibliosemantic, analytical, expert assessment, and modeling methods were employed. The research objects included current GVP requirements and the safety profile of a randomly selected medicinal product containing *L-arginini hydrochloridum* (solution for infusion) (LAH) as the active substance.

Results. A comprehensive methodological model for risk stratification was developed based on the updated GVP Module V (Rev 2). Unlike previous algorithms, which often led to Risk Management Plans being overloaded with excessive amounts of insignificant data, the proposed model focuses on the clinical significance of each individual risk and the necessity for specific control measures. The model structurally consists of 8 thematic blocks covering 41 sequential evaluation criteria.

The operational algorithm is based on a system of closed-ended questions (“Yes/No”), which minimizes expert subjectivity during decision-making. The evaluation process begins with the analysis of preclinical data and clinical trial results, followed by risk verification based on criteria of seriousness, frequency, and potential public health impact.

The key stage of the model is the direct stratification process, consisting of two phases: quantitative and qualitative. In the quantitative phase (screening), a risk is classified as “important” if it receives 25% or more “Yes” responses according to defined criteria. In the qualitative phase, the final list is formed through analysis involving final inclusion, reclassification, or exclusion of certain risks. This stage also ensures a clear differentiation of important risks into identified risks, potential risks, and missing information. Practical validation of the model was conducted using the safety profile of LAH.

Conclusions. The proposed structured model enables Marketing Authorization Holders to effectively distinguish between important risks (identified, potential, and missing information) and non-important risks. The algorithm ensures the conciseness and practical orientation of Risk Management Plans by excluding well-characterized risks that do not require additional minimization measures. This model serves as a universal tool for characterizing the safety profile of a medicinal product throughout its entire lifecycle.

Keywords: pharmacovigilance, risk stratification, stratification model, risk management plan; important risks, risk minimization measures.

References

1. Council for International Organizations of Medicinal Sciences. Benefit-risk balance for medicinal products: Report of CIOMS Working Group XII. Geneva: CIOMS; 2025. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/benefit-risk-balance-for-medicinal-products/> DOI: 10.56759/gwfz1791.
2. Esslinger S, Quinn L, Sampat S, Otero-Lobato M, Noël W, Geldhof A, et al. Risk Management Plans: reassessment of safety concerns based on Good Pharmacovigilance Practices Module V (Revision 2) – a company experience. *J Pharm Health Care Sci.* 2022 May 5;8(1):14. DOI: 10.1186/s40780-022-00244-z.
3. CIOMS and ICH Initiatives in Pharmacovigilance and Risk Management: Overview and Implications. *Drug Saf.* 2004;27(8):509–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200427080-00004>.
4. European Medicines Agency. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2. Amsterdam: EMA; 2018 Oct 31.
5. Von Bruchhausen T, Schirp S. EMA releases the revised Good Pharmacovigilance Practices Module V: Updated guidance on risk management plans. *Med Writ.* 2017;26(3):48–51.
6. Akula A. EMA's revised format for risk management plans – What you need to know. *Pharm Online* [Internet]. 2018 Sep 17 [cited 2024 May 22]. Available from: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/ema-s-revised-format-for-risk-management-plans-what-you-need-to-know-0001>.
7. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems. EMA/838713/2011. London: EMA; 2012 Feb 20.
8. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 1). EMA/838713/2011 Rev 1*. London: EMA; 2014 Apr 15.
9. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). EMA/838713/2011 Rev 2*. London/Amsterdam: EMA; 2017 Mar 28.
10. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1*. London: EMA; 2013 Dec 9.

Відомості про авторів

Олещук О. М. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-1491-1935.

Матвєєва О. В. – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна. E-mail: dr.olena.matveeva@gmail.com, ORCID 0000-0002-3019-2264.

Сороколетова А. Б. – кандидат медичних наук, директор Департаменту з питань забезпечення якості, фармаконагляду, регуляторних та міжнародних медичних питань, ТОВ «Асіно Україна». E-mail: alla.sorokoletova@arceralifesciences.com, ORCID 0000-0002-0213-7890.

Дубач Т. В. – менеджер з безпеки лікарських засобів та інструкцій для медичного застосування, ТОВ «Асіно Україна». E-mail: tetiana.dubach@arceralifesciences.com, ORCID 0009-0009-1916-1908.

Зайченко Г. В. – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: anna.zajchenko@gmail.com, ORCID 0000-0002-3506-4800.

Дяченко О. І. – аспірант кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: oleksandr.dyachenko7@gmail.com, ORCID 0000-0001-9978-5394.

Ішкова Є. В. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри організації економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: e.tkachenko@dec.gov.ua, ORCID 0009-0002-1981-5376.

Information about the authors

Oleshchuk O. M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: oleshchuk@tdmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-1491-1935.

Matvieieva O. V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: dr.olena.matveeva@gmail.com, ORCID 0000-0002-3019-2264.

Sorokoletova A. B. – PhD (Medicine), Director of the Department for Quality Assurance, Pharmacovigilance, Regulatory and International Medical Issues, LLC “Acino Ukraine”. E-mail: alla.sorokoletova@arceralifesciences.com, ORCID 0000-0002-0213-7890.

Dubach T. V. – Manager for the safety of medicines and instructions for medical use, LLC “Acino Ukraine”. E-mail: tetiana.dubach@arceralifesciences.com, ORCID 0009-0009-1916-1908.

Zaychenko G. V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University. E-mail: anna.zajchenko@gmail.com, ORCID 0000-0002-3506-4800.

Diachenko O. I. – PhD student at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University. E-mail: oleksandr diachenko7@gmail.com, ORCID 0000-0001-9978-5394.

Ishkova Ye. V. – PhD (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Organization of Pharmacy Economics, Bogomolets National Medical University. E-mail: e.tkachenko@dec.gov.ua, ORCID 0009-0002-1981-5376.