



Implementace vybraných přehodnocení léčivých přípravků

Ing. Irena Lukáčová

Oddělení administrativní podpory

Obsah

- **Referral procedury podle článku 30, 31 a 107i směrnice 2001/83/ES a jejich národní implementace**
- **Pediatrický worksharing a jeho národní implementace**
- **PRAC signály a jejich národní implementace**

Referral procedury podle článku 30, 31 a 107i směrnice 2001/83/ES

Článek 30 - Harmonisation referral

- 👁 V případě, že MS přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci LP či o jejím pozastavení nebo zrušení, a v důsledku toho jsou SmPC, PIL a údaje na obalu LP rozdílné

Článek 31 - Union Interest referral

- 👁 V případech týkajících se zájmů Unie, které souvisí s kvalitou, bezpečností a účinností LP, resp. skupiny LP
- 👁 Článek 31(1) - přezkoumání registrace LP
- 👁 Článek 31(2) - přezkoumání skupiny LP nebo terapeutické skupiny, lze omezit pouze na určité specifické části registrace

Článek 107i - Urgent Union procedure (Postup Unie pro naléhavé záležitosti)

- 👁 **V případě, že MS nebo EK zvažuje v důsledku vyhodnocení údajů z farmakovigilančních činností**
 - pozastavení nebo zrušení určité registrace
 - zákaz vydávání určitého LP
 - odmítnutí prodloužení platnosti určité registrace
 - přidání nové kontraindikace, snížení doporučeného dávkování, omezení indikace
- 👁 **nebo pokud MAH informoval, že na základě bezpečnostních pochybností přerušil uvádění LP na trh, učinil/učiní kroky ke stažení registrace, nepožádal o prodloužení platnosti registrace**

Hodnocení referral procedur

- 👁 Referraly vycházející z farmakovigilančních údajů hodnotí PRAC, jeho doporučení je poté postoupeno CHMP (pokud referral zahrnuje alespoň jeden CAP) nebo CMDh
- 👁 Ostatní referraly hodnotí CHMP
- 👁 **Průběh konkrétních referralů na stránkách EMA -**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- 👁 **Výsledkem hodnocení:**
 - **rozhodnutí EK** – konečné rozhodnutí přijímá Komise
 - **dohoda CMDh** – pouze pokud CMDh dosáhne při hodnocení konsensu

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh

Přílohy rozhodnutí EK/dohody CMDh:

- Příloha I - seznam zahrnutých LP (u čl. 30 uvedeny pouze originální LP)
- Příloha II - vědecké závěry a zdůvodnění
- Příloha III - upravené znění textů
- Příloha IV - podmínky rozhodnutí o registraci/podmínky pro zrušení pozastavení registrace

Rozhodnutí EK zveřejněna na stránkách EK -

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm#23482

Dohody CMDh na stránkách EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh

 Zveřejnění také na stránkách Ústavu -

<http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek>

- Datum vydání rozhodnutí EK/dohody CMDh
- Článek referralu
- **České znění rozhodnutí EK/dohody CMDh včetně částí SmPC, PIL a údajů uváděných na obalu určených k implementaci**
- Seznam dotčených LP
- **Požadavek na předložení změny typu IB – pokud úpravy textů vyžadují další posouzení**
- **Datum postupného stahování LP**

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh

 <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek>

Klinické hodnocení léčiv Hraniční přípravky Registrace léčiv Podklady pro registraci léčivých přípravků Doplňující informace Změny registrací Sunset clause Referral Pediatrická agenda Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům Cizojazyčné šarže Roční udržovací platby Přehledy a hodnocení Kontakty Dozor nad výrobou léčiv Distribuce léčiv Ceny a úhrady léčiv Léčiva výdej, prodej a příprava Farmakovigilance		Úvod / Léčiva / Registrace léčiv / Referral / Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k referral proceduře, jejíž výsledky je třeba implementovat. <table> <tr> <th>Datum</th><th>Článek</th><th>Léčivá látka</th><th>Dotčené léčivé přípravky</th><th>Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh</th><th>Stanoveno předložení změny typu IB</th><th>Postupné stahování do:*</th></tr> <tr> <td>21.3.2014</td><td>30</td><td>ceftriaxonum (Rocephin)</td><td>Rocephin - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (10,21 kB)</td><td>Rozhodnutí EK - Rocephin.pdf, soubor typu pdf, (1,66 MB)</td><td>-</td><td></td></tr> <tr> <td>17.1.2014</td><td>31</td><td>thiokolchikosid</td><td>Thiokolchikosid - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (9,93 kB)</td><td>Rozhodnutí EK - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (168,02 kB) Příloha I-IV - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (212,58 kB)</td><td>-</td><td>pouze pro tobolky: 1.9.2014</td></tr> <tr> <td>16.1.2014</td><td>31</td><td>combined hormonal contraceptives</td><td>CHC - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (21,5 kB)</td><td>Rozhodnutí EK - Combined hormonal contraceptives, soubor typu pdf, (167,64 kB) Příloha I-IV, soubor typu pdf, (2,48 MB)</td><td>ano</td><td>27.11.2014</td></tr> </table>					Datum	Článek	Léčivá látka	Dotčené léčivé přípravky	Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh	Stanoveno předložení změny typu IB	Postupné stahování do:*	21.3.2014	30	ceftriaxonum (Rocephin)	Rocephin - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (10,21 kB)	Rozhodnutí EK - Rocephin.pdf, soubor typu pdf, (1,66 MB)	-		17.1.2014	31	thiokolchikosid	Thiokolchikosid - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (9,93 kB)	Rozhodnutí EK - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (168,02 kB) Příloha I-IV - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (212,58 kB)	-	pouze pro tobolky: 1.9.2014	16.1.2014	31	combined hormonal contraceptives	CHC - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (21,5 kB)	Rozhodnutí EK - Combined hormonal contraceptives, soubor typu pdf, (167,64 kB) Příloha I-IV, soubor typu pdf, (2,48 MB)	ano	27.11.2014
Datum	Článek	Léčivá látka	Dotčené léčivé přípravky	Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh	Stanoveno předložení změny typu IB	Postupné stahování do:*																												
21.3.2014	30	ceftriaxonum (Rocephin)	Rocephin - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (10,21 kB)	Rozhodnutí EK - Rocephin.pdf, soubor typu pdf, (1,66 MB)	-																													
17.1.2014	31	thiokolchikosid	Thiokolchikosid - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (9,93 kB)	Rozhodnutí EK - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (168,02 kB) Příloha I-IV - thiokolchikosid.pdf, soubor typu pdf, (212,58 kB)	-	pouze pro tobolky: 1.9.2014																												
16.1.2014	31	combined hormonal contraceptives	CHC - seznam LP zahrnutých do procedury.xlsx, soubor typu xlsx, (21,5 kB)	Rozhodnutí EK - Combined hormonal contraceptives, soubor typu pdf, (167,64 kB) Příloha I-IV, soubor typu pdf, (2,48 MB)	ano	27.11.2014																												

Národní implementace – změna registrace

☞ Od 4.8.2013 platí pro NAR LP a LP registrované MRP/DCP stejná pravidla

☞ Článek 30

- Originální LP – změna typu IA in C.I.1a do 10 dnů od vydání rozhodnutí EK (v případě harmonizace Modulu 3 seskupení se změnou B.V.b.1.a); NAR LP se podáním žádosti o změnu přesmyknou do MRP
- Generické LP – změna typu IB C.I.1b nebo typu II C.I.1c do 90 dnů od vydání rozhodnutí EK

Národní implementace - změna registrace

Článek 31 a 107i

- Změna registrace typu IAn nebo IB C.I.1a do 10 dnů od vydání rozhodnutí EK nebo dle harmonogramu stanoveného v dohodě CMDh
- Po referralu dle článku 31(1) se NAR LP podáním žádosti o změnu přesmyknou do MRP (úprava celých textů)

Vyžádání součinnosti

- Při nedodržení termínu pro podání změny
- Ústav vyzývá držitele NAR LP a LP, kde je ČR RMS (CMS LP v kompetenci RMS)

Rozhodnutí o změně registrace

Obsahuje:

- podmínky registrace z rozhodnutí EK/dohody CMDh
- povinnost zajištění edukačních materiálů
- přidání na seznam LP, které podléhají dalšímu sledování
- povinnost postupného stahování LP z bezpečnostních důvodů (0 - 180 dnů) – stanoveno ve výjimečných případech s ohledem na minimalizaci rizik plynoucích z úprav informací o přípravku a na nutnost zajistit dostupnost LP (pokud by přítomnost LP odpovídajících údajům a dokumentaci před provedením změny v oběhu po dobu použitelnosti způsobila ohrožení zdraví pacientů)

Pokud nejsou stanoveny podmínky registrace nebo povinnosti postupného stahování – vydává se vyrozumění o znění textů

Národní implementace - pozastavení/zrušení registrace

- ☉ Ústav zahajuje SŘ ex offo o pozastavení/zrušení registrace všech LP uvedených v příloze I (i pokud je ČR CMS)
- ☉ V rozhodnutí o pozastavení registrace uvedeny podmínky pro zrušení pozastavení registrace z přílohy IV (popř. přílohy III)

Pediatrický worksharing dle čl. 45 a 46 pediatrického nařízení

Cílem Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 a č. 1902/2006 (Pediatrické nařízení):

- usnadnit vývoj a dostupnost léčivých přípravků pro použití u pediatrické populace
- zajistit, aby byly LP používané k léčbě pediatrické populace podrobovány vysoce kvalitnímu etickému výzkumu a aby byly řádně registrovány pro použití
- zlepšit dostupnost informací o použití léčivých přípravků u různých skupin pediatrické populace

Hodnocení předložených pediatrických studií registrovaných LP

- ☉ EMA vybírá referenční stát, který povede daný worksharing
- ☉ Výsledek posouzení se týká všech LP se stejnou léčivou látkou, lékovou formou a silou
- ☉ Výsledkem hodnocení mohou být požadavky na aktualizaci SmPC a PIL ➡ dostupnost x nedostupnost LP pro pediatrickou populaci
- ☉ Harmonogramy pro worksharing dle čl. 45 a 46 na stránkách CMDh - <http://www.hma.eu/216.html>

Změny informací o přípravku dle pediatrického worksharingu

👁️ Výsledky hodnocení (PAR) zveřejněny na stránkách CMDh - <http://www.hma.eu/187.html>

👁️ Příslušné části SmPC a PIL určené k implementaci přeloženy Ústavem po vydání PAR a zveřejněny na stránkách Ústavu - <http://www.sukl.cz/leciva/pediatricky-worksharing>

- Datum vydání PAR
- Článek worksharingu
- Znění PAR včetně částí SmPC a PIL určených k implementaci
- **Doporučený český překlad těchto částí SmPC a PIL**
- **Seznam všech dotčených LP** (se stejnou léčivou látkou, lékovou formou a silou)

Změny informací o přípravku dle pediatrického worksharingu

 <http://www.sukl.cz/leciva/pediatricky-worksharing>

Klinické hodnocení léčiv
Hraniční přípravky
Registrace léčiv
‣ Podklady pro registraci léčivých přípravků
‣ Doplnující informace
‣ Změny registrací
‣ Sunset clause
‣ Referral
‣ Pediatrická agenda
‣ Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům
‣ Cizojazyčné šarže
‣ Roční udržovací platby
‣ Přehledy a hodnocení
‣ Kontakty

[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / [Pediatrická agenda](#) / [Pediatrický worksharing](#)

Pediatrický worksharing

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o zveřejnění nového PAR k pediatrickému worksharingu, z jehož závěrů vyplývají požadavky na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Datum	Článek	Léčivá látka/léková forma	Dotčené léčivé přípravky	PAR	České překlady textů
6.5.2014	45	Colecalciferol/ tablety a orální roztoky	COLECALCIFEROL LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,63 kB)	Colecalciferol PAR 45.pdf, soubor typu pdf, (676,91 kB)	Colecalciferol PAR CZ.pdf, soubor typu pdf, (202,53 kB)
7.4.2014	45	Vigabatrin/ potahované tablety, granule pro přípravu orálního roztoku	VIGABATRIN LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,03 kB)	Vigabatrin PAR 45.pdf, soubor typu pdf, (1,16 MB)	Vigabatrin CZ PAR.pdf, soubor typu pdf, (389,7 kB)
1.4.2014	45/46	Gadopentetát/ injekční roztok	GADOPENTETÁT LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,75 kB)	Gadopentetic acid PAR 45x46.pdf, soubor typu pdf, (1,6 MB)	Gadopentetát CZ PAR.pdf, soubor typu pdf, (307,09 kB)
		Budesonide/	BUDESONIDE LP.xlsx,	Budesonide PAR	Budesonide CZ

Národní implementace - změna registrace

- ☞ Od 4.8.2013 platí pro NAR LP a LP registrované MRP/DCP stejná pravidla
- ☞ MAH výsledky pediatrického worksharingu – požadavky na aktualizace SmPC a PIL implementují ve dvou vlnách:



MAH, kteří poskytli studie k PdWS:
předloží žádost o změnu typu IB C.I.3.z

- Článek 45: do 60 dnů od obdržení FAR
- Článek 46: do 30 dnů od obdržení FAR



**MAH LP se stejnou léčivou látkou,
lékovou formou a silou:**
předloží žádost o změnu typu IB C.I.3.z

- Článek 45: do 90 dnů od zveřejnění PAR na stránkách CMDh
- Článek 46: do 60 dnů od zveřejnění na stránkách CMDh

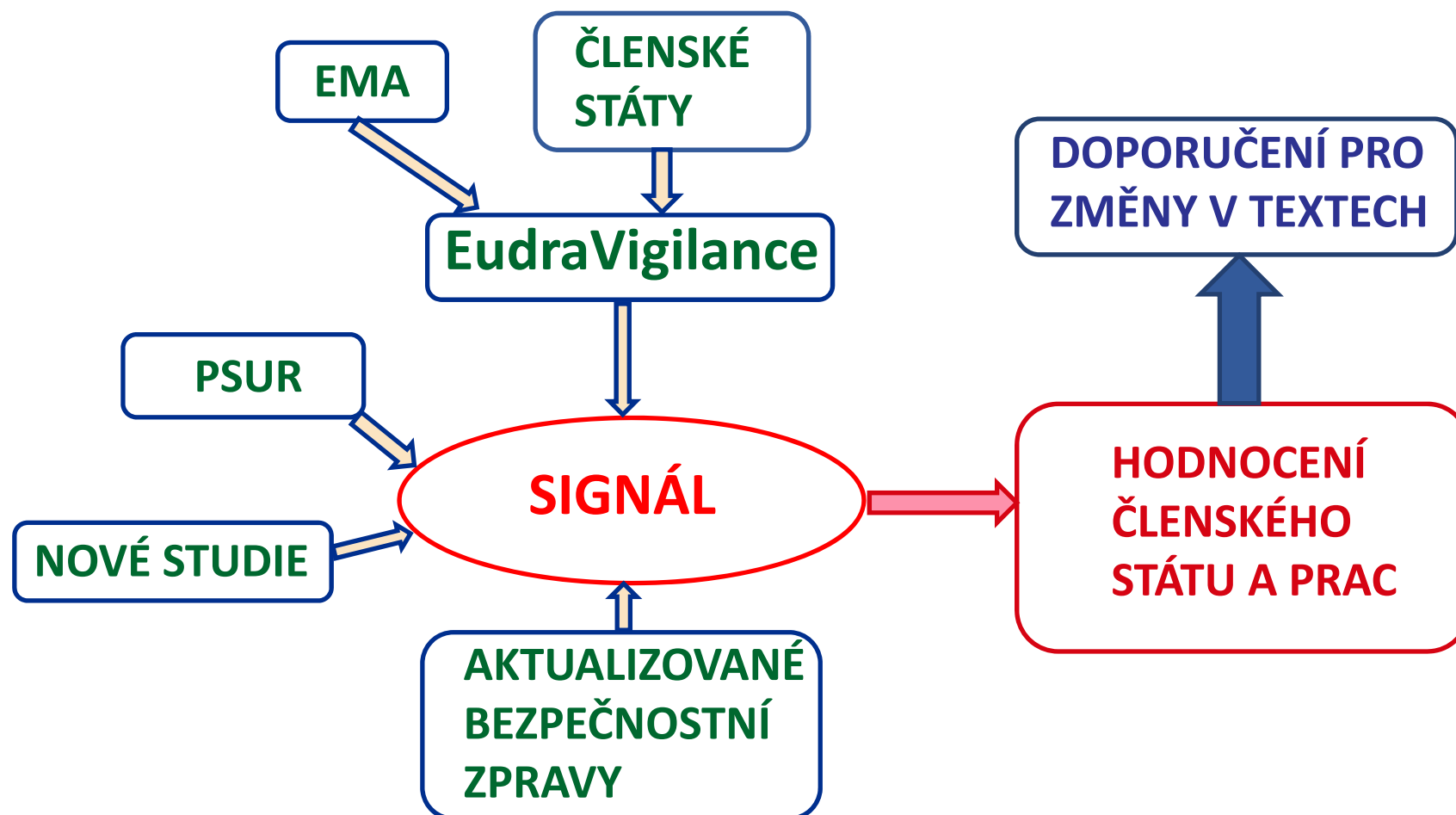
Národní implementace - změna registrace

 Po předložení a schválení změny registrace vydáno vyrozumění o znění textů

 **Vyžádání součinnosti**

- Při nedodržení termínu pro podání změny
- Ústav vyzývá držitele NAR LP a LP, kde je ČR RMS (CMS LP v kompetenci RMS)

Doporučení výboru PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům



Doporučení PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům

- ☉ Doporučení PRAC ke změnám v SmPC a PIL následně schvalována od CHMP, pokud se týkají i CAP LP, a zasílána na vědomí CMDh
- ☉ Doporučení PRAC se týká všech LP se stejnou léčivou látkou
- ☉ Závěry doporučení PRAC každý měsíc zveřejňovány na stránkách EMA -

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

Změny informací o přípravku dle doporučení PRAC

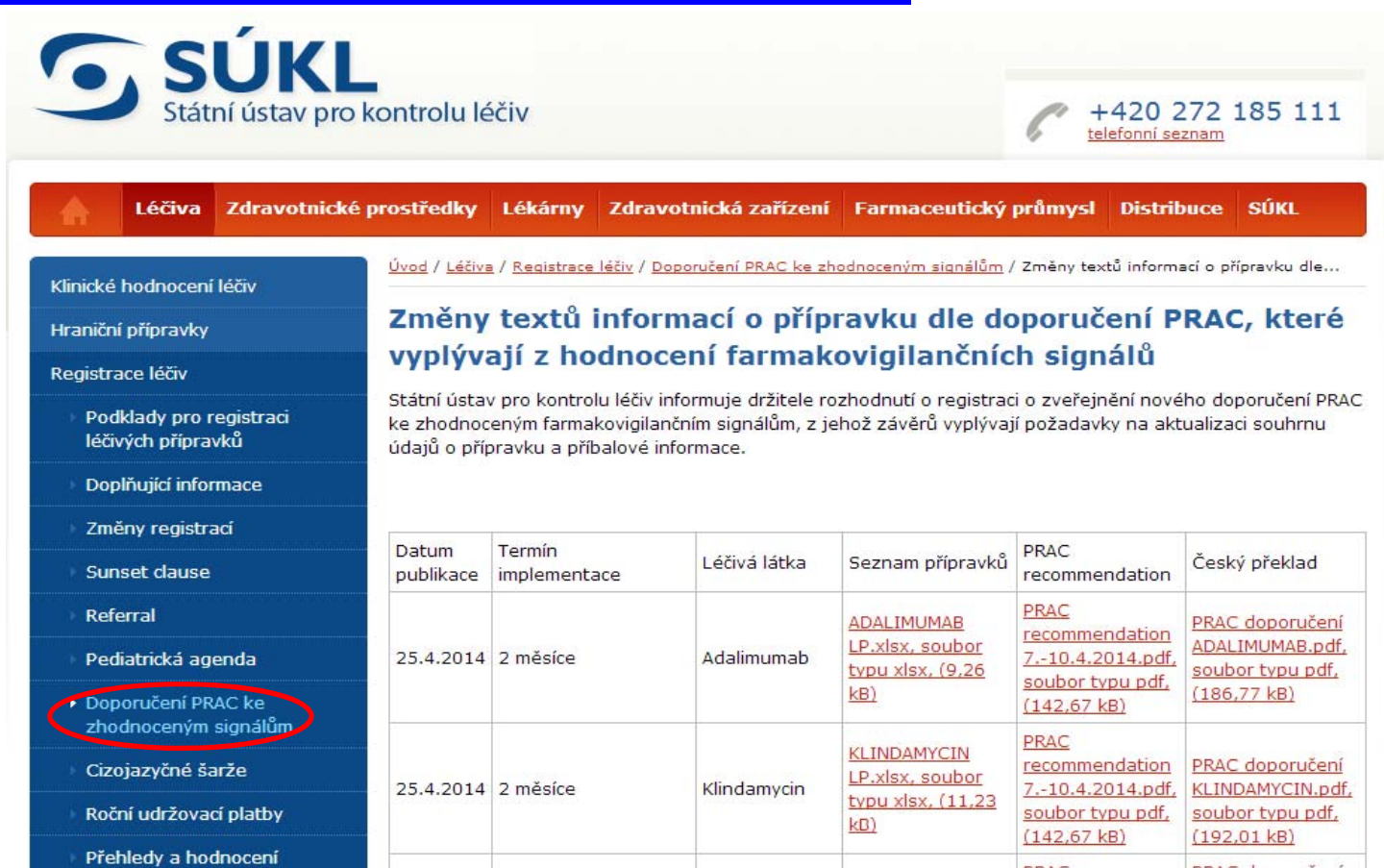
• Příslušné části SmPC a PIL určené k implementaci přeloženy Ústavem po publikaci doporučení PRAC a zveřejněny na stránkách Ústavu -

<http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-textu-informaci-o-pripravku-dle-doporuceni-prac-ktere>

- Datum publikace doporučení PRAC
- **Termín předložení změny registrace** (= termín implementace)
- Znění doporučení PRAC včetně částí SmPC a PIL určených k implementaci
- **Doporučený český překlad částí SmPC a PIL**
- **Seznam všech dotčených LP**

Změny informací o přípravku dle doporučení PRAC

 <http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-textu-informaci-o-pripravku-dle-doporuceni-prac-ktre>



SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

+420 272 185 111
[telefonní seznam](#)

[Léčiva](#) [Zdravotnické prostředky](#) [Lékárny](#) [Zdravotnická zařízení](#) [Farmaceutický průmysl](#) [Distribuce](#) [SÚKL](#)

Úvod / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / [Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům](#) / Změny textů informací o přípravku dle...

Změny textů informací o přípravku dle doporučení PRAC, které vyplývají z hodnocení farmakovigilančních signálů

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o zveřejnění nového doporučení PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům, z jehož závěrů vyplývají požadavky na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Datum publikace	Termín implementace	Léčivá látka	Seznam přípravků	PRAC recommendation	Český překlad
25.4.2014	2 měsíce	Adalimumab	ADALIMUMAB LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,26 kB)	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf, soubor typu pdf, (142,67 kB)	PRAC doporučení ADALIMUMAB.pdf, soubor typu pdf, (186,77 kB)
25.4.2014	2 měsíce	Klindamycin	KLINDAMYCIN LP.xlsx, soubor typu xlsx, (11,23 kB)	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf, soubor typu pdf, (142,67 kB)	PRAC doporučení KLINDAMYCIN.pdf, soubor typu pdf, (192,01 kB)

Změny informací o přípravku dle doporučení PRAC

 <http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-textu-informaci-o-pripravku-dle-doporuceni-prac-ktere>

Klinické hodnocení léčiv
Hraniční přípravky
Registrace léčiv
> Podklady pro registraci léčivých přípravků
> Doplnující informace
> Změny registrací
> Sunset clause
> Referral
> Pediatrická agenda
> Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům
> Cizojazyčné šarže
> Roční udržovací platby
> Přehledy a hodnocení
> Kontakty

[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / [Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům](#) / Změny textů informací o přípravku dle...

Změny textů informací o přípravku dle doporučení PRAC, které vyplývají z hodnocení farmakovigilančních signálů

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o zveřejnění nového doporučení PRAC ke zhodnoceným farmakovigilančním signálům, z jehož závěrů vyplývají požadavky na aktualizaci souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Datum publikace	Termín implementace	Léčivá látka	Seznam přípravků	PRAC recommendation	Český překlad
19.5.2014		NENÍ ZMĚNA		PRAC recommendation 5.-8.5. 2014.pdf, soubor typu pdf, (91,14 kB)	
25.4.2014	2 měsíce	Simvastatin	SIMVASTATIN LP.xlsx, soubor typu xls, (12,62 kB)	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf, soubor typu pdf, (142,67 kB)	PRAC doporučení SIMVASTATIN.pdf, soubor typu pdf, (194,39 kB)
25.4.2014	2 měsíce	Adalimumab	ADALIMUMAB LP.xlsx, soubor	PRAC recommendation 7.-10.4.2014.pdf	PRAC doporučení ADALIMUMAB.pdf

Národní implementace - změna registrace

- Od 4.8.2013 platí pro NAR LP a LP registrované MRP/DCP stejná pravidla

Výsledek procedury: požadavky na aktualizaci textů



Povinnosti MAH: předložit změnu typu IB C.I.z



Do 60 dnů od publikace doporučení PRAC na stránkách EMA

Pokud nezbytné, uplatňují se termíny kratší (př. Tenofovir disoproxil fumarát) a nebo delší termíny (př. Paracetamol)

Národní implementace - změna registrace

 Po předložení a schválení změny registrace vydáno vyrozumění o znění textů

 **Vyžádání součinnosti**

- Při nedodržení termínu pro podání změny
- Ústav vyzývá držitele NAR LP a LP, kde je ČR RMS (CMS LP v kompetenci RMS)

Vy se ptáte:

-  *U národních změn typu IB s texty dostáváme po vzájemném odsouhlasení textů „vyrozumění o přijetí změny“ e-mailem spolu s texty ve formátu word. Bylo by možné tento krok se zasíláním textů ve formátu word vynechat a neprodleně po odsouhlasení textů vydat finální „vyrozumění o znění textů“?*
-  Vydávání „vyrozumění o znění textů“ slouží na Ústavu k uzavření daného řízení. Ze strany Ústavu už není po vzájemném odsouhlasení do textů zasahováno- proto pokud ani držitel rozhodnutí o registraci nebude do textů dále zasahovat, může s nimi dále zacházet jako s finálními, na zaslání „vyrozumění o znění textů“ nemusí čekat.

Shrnutí

- ☞ **Od 4.8.2013 platí pro NAR LP a LP registrované MRP/DCP stejná pravidla**
- ☞ **Výsledky referralů, pediatrického worksharingu a doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům Ústav zveřejňuje na svých webových stránkách**
- ☞ **Pokud je třeba další hodnocení – nutnost předložení změny typu IB (implementace pediatrického worksharingu, doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům, některé případy referralu)**



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz