

FARMAKOVIGILANCE K REGISTRAČNÍM PROCEDURÁM

Mgr. Anna Holubová
SÚKL, 03/2019

Typy registračních procedur

 Změny registrace

 Prodloužení registrace

 Nové registrace

Hodnocené změny

Změny

 Změny typu IB, IA

MRP/DCP -> CZ- RMS, (CZ-CMS)

 Změny typu II

NAR

MRP/DCP -> CZ-RMS, CZ-CMS

Změny typu IB, IA

Změny bodů 4.3 – 4.9 SmPC

- Zejména změny bodu 4.8 Nežádoucí účinky a změny bodu 4.6 Kojení
- Implementace závěrů PRAC

Implementace závěrů PRAC

- Referraly

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

- Signály

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

- PSUSA

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

Klinické hodnocení léčiv

Hraniční přípravky

Registrace léčiv

► Podklady pro registraci léčivých přípravků

► Doplnující informace

► Změny registrací

► Názvy léčivých přípravků

► Ochranné prvky

► Sunset clause

► Referral

► Pediatriká agenda

► Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům

► Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA)

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům referralu

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k referralu, jehož výsledky je třeba ve stanovených termínech implementovat. Výše uvedené prováděcí rozhodnutí Evropské komise/dohoda CMDh má též dopad na povolení souběžného dovozu pro souběžně dovážené léčivé přípravky, je-li registrace dováženého léčivého přípravku referrallem dotčena, případně je-li referrallem dotčena registrace referenčního léčivého přípravku pro léčivý přípravek souběžně dovážený.

Datum vydání	Článek	Léčivá látka	Dotčené léčivé přípravky	Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh	Stanoveno předložení změny typu IB	Posti stah do:*
2.8.2018	30	mepivakain (Scandonest)	Scandonest - seznam dotčených LP.xlsx, soubor typu xls, (10,94 kB)	Rozhodnutí EK - Scandonest.pdf, soubor typu pdf, (310,82 kB) Přílohy I-III - Scandonest.pdf, soubor typu pdf, (370,97 kB)		
			HES - seznam dotčených	Rozhodnutí EK - HES.pdf, soubor typu pdf, (319,67 kB)		

Klinické hodnocení léčiv

Hraniční přípravky

Registrace léčiv

Podklady pro registraci
léčivých přípravků

Doplňující informace

Změny registrací

Názvy léčivých přípravků

Ochranné prvky

Sunset clause

Referral

Pediatrická agenda

Doporučení PRAC ke
zhodnoceným signálům

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

Doporučení PRAC k farmakovigilančním signálům - 2019

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 zveřejnění	Termín implementace	Léčivá látka	Dotčené léčivé přípravky	PRAC recommendation	Český překlad
4.1.2019	3 měsíce	Perindopril	PERINDOPRILUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (16,34 kB)	PRAC recommendation 26.-29.11.2018.pdf, soubor typu pdf, (118,02 kB)	PRAC doporučení PERINDOPRIL.pdf, soubor typu pdf, (87,89 kB)
4.1.2019	2 měsíce	Karbimazol, thiamazol	THIAMAZOLUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (10,14 kB)	PRAC recommendation 26.-29.11.2018.pdf, soubor typu pdf, (118,02 kB)	PRAC doporučení KARBIMAZOL, THIAMAZOL II.pdf, soubor typu pdf, (99,13 kB)
4.1.2019	2 měsíce	Karbimazol, thiamazol	THIAMAZOLUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (10,14 kB)	PRAC recommendation 26.-29.11.2018.pdf, soubor typu pdf, (118,02 kB)	PRAC doporučení KARBIMAZOL, THIAMAZOL I.pdf, soubor typu pdf, (99,13 kB)



+420 272 185 111
Kontakty na útvary SÚKL

- 🏠
- Léčiva**
- Zdravotnické prostředky
- Lékárny
- Zdravotnická zařízení
- Farmaceutický průmysl
- Distribuce
- SÚKL

- Klinické hodnocení léčiv
- Hraniční přípravky
- Registrace léčiv
 - Podklady pro registraci léčivých přípravků
 - Doplňující informace
 - Změny registrací
 - Názvy léčivých přípravků
 - Ochranné prvky
 - Sunset clause
 - Referral
 - Pediatrická agenda
 - Doporučení PRAC ke zhodnoceným signálům

Úvod / Léčiva / Registrace léčiv / Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA) / Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA / Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA - 2019

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA - 2019

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k výsledkům jednotného hodnocení PSUR (PSUSA), jež je třeba ve stanovených termínech implementovat.

Datum vydání	Termín implementace	Léčivá látka / léková forma	Dotčené léčivé přípravky	Rozhodnutí EK / Dohoda CMDh
26.1.2019	27.3.2019	acidum deoxycholicum	ACIDUM DEOXYCHOLICUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (10,19 kB)	Dohoda CMDh Acidum deoxycholicum.pdf, soubor typu pdf, (224,85 kB)
26.1.2019	27.3.2019	isotretinoinum / perorální lékové formy	ISOTRETINOINUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,48 kB)	Dohoda CMDh Isotretinoinum (perorální lékové formy).pdf, soubor typu pdf, (150,79 kB)
26.1.2019	27.3.2019	oxaliplatinum	OXALIPLATINUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,52 kB)	Dohoda CMDh Oxaliplatinum.pdf, soubor typu pdf, (118,61 kB)
26.1.2019	27.3.2019	nadroparinum	NADROPARINUM LP.xlsx, soubor typu xlsx, (9,17	Dohoda CMDh Nadroparinum.pdf, soubor

Změny typu II

👁 Změny vyžadující odborné posouzení

👁 FV hodnotitel ověřuje vědecké odůvodnění

- na podkladě **odborných dat** předložených držitelem

👁 Data musí být dostačující pro možnost zhodnocení kauzální souvislosti s přípravkem

Změny bodu 4.8, 4.6 SmPC (kojení) a 4.4

- 👁️ Konkrétní změny textů popsat a zdůvodnit v **Clinical Overview** (Modul 2.5)
- 👁️ Přidání i odstranění jednotlivých NÚ je nutné kriticky diskutovat
- 👁️ Literaturu doložit ve fulltextové verzi (Modul 5)

Clinical Overview (CO) v eCTD

Table of Contents

- 2.5.1. Product Development Rationale**
- 2.5.2. Overview of Biopharmaceutics**
- 2.5.3. Overview of Clinical Pharmacology**
- 2.5.4. Overview of Efficacy**
- 2.5.5. Overview of Safety**
- 2.5.6. Benefits and Risks Conclusions**
- 2.5.7. Literature References**

Změny bodu 4.8 SmPC v CO

- 👁 Držitel **zhodnotí kauzální souvislost**
- 👁 Popis možného biologického mechanismu rozvoje konkrétního NÚ
- 👁 Popis jednotlivých případů (ICSR)
 - Důraz na případy s +/- dechallenge/rechallenge
 - Časová souvislost s podáním přípravku

Nejčastější chyby při předkládání změn typu II

👁️ Chybějící Clinical Overview

👁️ Clinical Overview je nevyhovující

- pouhý výčet změn bez zdůvodnění
- obecná charakteristika účinné látky bez popisu konkrétních změn SmPC

👁️ Jediným podkladem změny je CCDS/CCSI

CCDS/CCSI je interní dokument držitele, pro změnu textů není dostačujícím dokumentem

Nejčastější chyby při předkládání změn typu II

- 👁 Změna textů podložena pouze požadavkem jiné NCA
- 👁 Jediným podkladem změny jsou texty konkurenčních přípravků
- 👁 Odstranění NÚ bez zdůvodnění v CO
- 👁 V CO je závěrem chybějící kauzální souvislost, nicméně držitel nadále požaduje přidání NÚ do SmPC
- 👁 Nedostatečný počet případů NÚ pro přidání do SmPC

Požadavky na změny bodu 4.8

- ☉ Úpravy textů v souladu s **Guideline on SmPC**
- ☉ Dodržování **MedDRA** terminologie
- ☉ Jednotlivá NÚ **pouze v jedné SOC (primární)**
- ☉ Nepopisovat projevy NÚ v tabulkovém seznamu
- ☉ Neuvádět výroky svědčící pro chybějící kauzalitu
- ☉ Uvádět **cross-reference (např. viz bod 4.4)**

Příklad – popsané projevy jednotlivých NÚ

Reakce z přecitlivělosti spojené s bolestí na hrudi, zimnicí, dušností, hypotenzí, závratí, nevolností a pocitem nepohodlí

Nově: v tabulkovém seznamu NÚ

SOC Poruchy imunitního systému

*Přecitlivělost**

Pod tabulkou

**Reakce z přecitlivělosti byly spojené s bolestí na hrudi, zimnicí, dušností, hypotenzí, závratí, nevolností a pocitem nepohodlí*

Příklad – popisy četností mimo hlavní tabulku NÚ, nespecifické termíny.

Poruchy nervového systému

Časté

Zhoršená koncentrace ^a, somnolence ^b, zpomalené reakce ^b, svalová hypotonie ^c, závratě ^c, ataxie ^c (viz bod 4.4)

a) Někdy provázená...

b) K těmto nežádoucím účinkům dochází relativně často

c) při dlouhodobém podávání nadměrných dávek...

Příklad – popisy četností mimo hlavní tabulku NÚ, nespecifické termíny.

Poruchy nervového systému

Časté

Zhoršená koncentrace ^a, somnolence ^b, zpomalené reakce ^b, svalová hypotonie ^c, závratě ^c, ataxie ^c (viz bod 4.4)

~~a) Někdy provázená...~~

~~b) K těmto nežádoucím účinkům dochází relativně často~~

~~c) při dlouhodobém podávání nadměrných dávek...~~


Příklad – jeden NÚ, více termínů

Poruchy nervového systému	Není známo	Nystagmus Pasivní třes s vysokou frekvencí Vertigo Asterixis Změna chuti Třes rukou
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Flapping tremor


Příklad – jeden NÚ, více termínů

Poruchy nervového systému	Není známo	Nystagmus Pasivní třes s vysokou frekvencí Vertigo Asterixis Změna chuti Třes rukou
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Flapping tremor

Příklad - Kojení

 XXX je vylučován do mateřského mléka a u kojených dětí léčených matek byly pozorovány různé obtíže. Nežádoucí účinky spojené s XXX se mohou u kojených dětí projevit. Proto má být XXX předepisován kojícím ženám s opatrností.

Příklad - Kojení

 XXX je vylučován do mateřského mléka (**v jakém množství?**) a u kojených dětí léčených matek byly pozorovány různé obtíže (**?**). Nežádoucí účinky spojené s XXX se mohou u kojených dětí projevit (**zcela zbytečná informace. Možné NÚ je třeba specifikovat**). Proto má být XXX podáván kojícím ženám s opatrností. (**Kojené děti je třeba sledovat...**)

Frekvence NÚ ze spontánních hlášení

- 👁️ způsob stanovení frekvence NÚ by měl být rovněž uveden v Clinical Overview
- 👁️ Pravidlo 3/X v souladu s Guideline on SmPC
- 👁️ Lze uvést i frekvenci „není známo“ (z dostupných dat nelze určit)

Frekvence NÚ ze spontánních hlášení

Pravidlo 3/X

- ☉ Pokud se daný NÚ v klinické studii nikdy nevyskytl
 - pak 95% interval spolehlivosti nebude vyšší než 3/X
- ☉ X = celkový počet subjektů (ze všech relevantních klinických studií)
- ☉ Příklad:
Pokud se NÚ neobjevil ve vzorku 3600 subjektů z klinických studií pro daný LP
 - pak 95% interval spolehlivosti je 1/1200 nebo nižší
 - tzn. frekvence „vzácné“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)
- ☉ Odůvodnění pro přidání/změnu frekvence musí být vždy vysvětleno

Praktické aspekty

 Working documents ve Wordu ve verzi s revizemi

 Odlišit nově přidané i odstraněné NÚ

 Odlišit změny stylistické, resp. lingvistické a faktické

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek	
Infekce a infestace	není známo	reaktivace lidského herpesviru 6	Naformátováno: Písmo: 11 b., Čeština
Poruchy krve a lymfatického systému*	velmi časté	leukopenie	Naformátováno: Zarovnat do bloku
	časté	eozinofilie, trombocytopenie	Naformátováno
	vzácné	leukocytóza, lymfadenopatie	Naformátováno
	velmi vzácné	agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, aplázie červených krvinek, anemie, megaloblastová anemie, retikulocytóza, hemolytická anemie	Naformátováno
	není známo	útlum kostní dřeně	Naformátováno
Poruchy nervového systému	velmi časté	ataxie, závrať, somnolence	Naformátováno
	časté	bolesti hlavy	Naformátováno
	méně časté	dyskineze (třes, orofaciální dyskineze, aterixis, choreoatetóza, dystonie, tik), nystagmus	Naformátováno
	vzácné	poruchy akomodace, poruchy řeči (např. dysartrie, nezřetelná řeč), periferní neuropatie, periferní neuritida, svalová slabost, parestezie, pareza, paretické symptomy	Naformátováno
	velmi vzácné	aseptická meningitida s myoklonem a periferní eozinofilií, neuroleptický maligní syndrom	Naformátováno
Poruchy imunitního systému	vzácné	opožděná mnohoorgánová hypersenzitivita**	Naformátováno
	velmi vzácné	anafylaktická reakce	Naformátováno
Endokrinní poruchy	časté	edém, retence tekutin, zvýšení hmotnosti, hyponatremie, a snížená osmolarita plasmu v důsledku účinku podobnému antidiuretickému hormonu, který vede v ojedinělých případech k intoxikaci vodou, letargii, zvracení, bolesti hlavy, zmatenosti a neurologickým abnormalitám	Naformátováno
	velmi vzácné	zvýšení prolaktinu (např. gynekomastie nebo galaktorea)	Naformátováno
Poruchy metabolismu a výživy	vzácné	deficit folátu, ztráta chuti k jídlu	Naformátováno
Psychiatrické poruchy	vzácné	halucinace (sluchové nebo zrakové), agitovanost, deprese, nespánek, agrese, aktivace psychózy, zmatenost	Naformátováno
Poruchy oka	velmi vzácné	konjunktivitida, katarakta	Naformátováno
	časté	diplopie, poruchy akomodace (např. rozmazané vidění)	Naformátováno

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence výskytu. Nežádoucí účinky byly klasifikovány v pořadí podle frekvence podle uvedené konvence.

V velmi časté (>1/10)

Č časté (>1/100, <1/10)

m méně časté (>1/1000, <1/100)

v vzácné (>1/10000, <1/1000)

v velmi vzácné (<1/10000)

n není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Vzácné: Myelodysplastický syndrom

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Trombocytopenie, leukopenie.

Méně časté: Krvácení.

Vzácné: Makrocytární anémie, makrocytóza

Velmi vzácné: Poruchy kostní dřeně, snížení koncentrace fibrinogenu a/nebo srážecího faktoru VIII, porucha agregace krevních destiček, prodloužení doby krvácení, lymfopenie, neutropenie, pancytopenie, anémie, aplázie červené krevní řady.

Není známo: Agranulocytóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Lupus erythematodes.

Není známo: Alergické reakce (viz také „Poruchy kůže a podkožní tkáň“), angioedém, léková vyrážka s eosinofilií a syndromem systémových symptomů (DRESS).

Endokrinní poruchy

Méně časté: Hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, alopecie mužského typu a/nebo zvýšené androgeny).

Vzácné: Hypothyreóza, Hyperandrogenismus.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Hyperamonémie, zvýšená tělesná hmotnost (viz bod 4.4) nebo snížená tělesná hmotnost, zvýšení nebo ztráta chuti k jídlu.

Vzácné: Hyperinzulinémie, nízké hladiny vazebného proteinu pro inzulinu-podobný růstový faktor I, obezita.

Velmi vzácné: Hyponatrémie, abnormální nálezy v testech funkce štítné žlázy (klinický význam není znám).

Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy

Časté: Agrese*, agitovanost*, porucha pozornosti*

Vzácné: Podrážděnost, halucinace, konfúze, abnormální chování*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učení*

B. R.
Naformátováno: Písmo: není Kurzíva

B. R.
Naformátováno: Písmo: není Kurzíva

B. R.
Naformátováno: Písmo: není Kurzíva

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm, Předšazení: 0,75 cm

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm, První řádek: 0 cm

B. R.
Naformátováno: Písmo: není Kurzíva

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm, První řádek: 0 cm

B. R.
Naformátováno: Písmo: není Kurzíva

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm

B. R.
Naformátováno: Odsazení: Vlevo: 0 cm, Přístupy klávesou tabulátor: 2,22 cm, (Zarovnání vlevo)

Nové registrace, prodloužení registrace

Nová registrace NAR, CZ-RMS

 Farmakovigilanční systém, RMP

 Předkládání PSUR

Prodloužení registrace

 Addendum to the clinical Overview

 Podmínky registrace

Browser tabs: Státní ústa..., Informace..., Post-autho..., Medicin..., Pharmaco..., Risk mana...

Navigation: Medicines, Human regulatory, Veterinary regulatory, Committees, News & events, Partners & networks, About us

Medicines

Search [input] Download What we publish and when

Medicines under evaluation Medicines for use outside the EU

Search [input] Search

Categories

- Human
- Veterinary (230)

Medicine

- European public assessment reports (EPAR)
- Summaries of opinion (61)
- Withdrawn applications (218)
- Paediatric investigation plans (1761)
- Orphan

1346 results

Sort by: Relevance (descending)

Remove all filters (x)

MEDICINE: European public assessment reports (EPAR) (x) CATEGORIES: Human (x)

[Human medicine European public assessment report \(EPAR\): Brintellix \(updated\)](#)

Vortioxetine, Depressive Disorder, Major
Date of authorisation: 18/12/2013, Revision: 12, Authorised

[Human medicine European public assessment report \(EPAR\): MabThera \(updated\)](#)

Rituximab, Lymphoma, Non-Hodgkin, Arthritis, Rheumatoid, Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per pr						
3	<i>Note: The green marked products concern dossiers authorised under Article 8.3 legal basis</i>				Doc. Ref: CMDh/330/2015, Rev. 19, January 2019		
4							
5	Active substance	Brand name	MRP/DCP number	Legal basis	MAH	RMS or MS (in case of strictly nationally authorised product)	RMP
238	Testosterone	Testavan; Testarzon	NL/H/3958/001/DC	Article 8(3), full-mixed dossier	Ferring BV	NL	Version 1.0 dated 15.12.2016
239	Tacrolimus	Tacrolimus Accord 0.1%	UK/H/5921/002/DC	Generic (Article 10(1))	Accord Healthcare Limited	UK	Version 5.0 dated 25.10.2017
240	Tadalafil	Tadalafil 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg Film-coated Tablets	UK/H/5902/001-004/DC	Generic (Article 10(1))	Accord Healthcare Limited	UK	Version 3.0 dated 19.02.2016
241		Tadalafil-ratiopharm 5 mg;10mg;20mg	DE/H/4013/002-004/E001 DE/H/4574/001-004/DC DE/H/4575/001-004/DC DE/H/4629/001-003/DC	Generic (Article 10(1))	Teva Pharma B.V.	DE	Version 1.0 dated 09.06.2016 Version 2.1 dated 18.01.2017
242		Tadalafil Farmaprojects (in RMS)	UK/H/6272/001-004/DC	Generic (Article 10(1))	Farmaprojects, S.A.U (in RMS)	UK	Version 2.0 dated 26.01.2017
243		Tadagis	SI/H/0166/001-004/DC	Generic (Article 10(1))	Krka, d.d., Novo mesto	SI	Version 1.1 dated 17.08.2016
244		N/A	UK/H/6186/001-004/DC	Generic (Article 10(1))	Bristol Laboratories Ltd.	UK	Version 1.1 dated 19.08.2016
245		Tadalafil 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg Film-coated Tablets	UK/H/5902/001-004/E/001	Generic (Article 10(1))	Accord Healthcare Limited	UK	Version 3.0 dated 19.02.2016
246		Tadalafil Sandoz 2,5 mg, filmomhulde tabletten Tadalafil Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten Tadalafil Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten Tadalafil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten	NL/H/3612/001-004	Generic (Article 10(1))	Sandoz B.V.	NL	Version 1.5 dated 27.10.2016
247	Quater	NL/H/3612/001-004	Generic (Article 10(1))	Sandoz B.V.	NL	Version 1.5 dated 27.10.2016	

Užitečné odkazy

Guideline on SmPC

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/how-prepare-review-summary-product-characteristics>

RMP - Safety concerns

 Na stránkách CMDh

<http://www.hma.eu/464.html>

 Nebo EPAR na webu EMA pro CAP

<https://www.ema.europa.eu>

Renewal- prodloužení registrace

<http://www.hma.eu/95.html>



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