



ZMĚNY REGISTRACE Z POHLEDU FARMAKOVIGILANCE

MUDr. Jana Koprušáková
Sekce registrací

Hodnocené změny

 Změny typu IB

CZ- RMS

 Změny typu II

NAR

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

Změny bodů 4.3 – 4.9 SPC

- FV hodnotí změny vyplývající z postmarketingového sledování přípravku
- Farmakoepidemiologická data, hlášení NÚ
- Údaje z databází
- Literární data
- Implementace závěrů PRAC

Implementace závěrů PRAC

- Referraly
- Signály

<http://www.sukl.cz/leciva/doporuceni-prac-k-farmakovigilancnim-signalum-2016>

- PSUSA

<http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2016>

Změny typu II

- 👁 Změny vyžadující odborné posouzení
- 👁 FV hodnotitel ověřuje **scientific justification**
 - na podkladě **odborných dat** předložených Držitelem
- 👁 Data musí být dostačující pro možnost zhodnocení kauzální souvislosti s přípravkem
- 👁 Zejména změny bodu 4.8 Nežádoucí účinky

Změny bodu 4.8 SPC

- 👁 Konkrétní změny textů popsat a zdůvodnit v **Clinical Overview** (Modul 2.5)
- 👁 Přidání jednotlivých NÚ je potřeba 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 SPC v CO

👁 Držitel v klinickém přehledu **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

Update GVP Module IX – Signal management

👁 **Q1 2017**

👁 Aktuálně draft verze GVP Module IX

👁 Body z Draft GVP Module IX určeny **k další diskusi**

👁 Pokud **Držitel detekuje a následně validuje signál** a považuje data za dostačující pro změnu, může podat žádost o změnu registrace – bez nutnosti spuštění samotné signálové procedury

👁 **Generické přípravky**- pokud **Držitel identifikuje nový signál** (NÚ, které nejsou uvedeny v textech referenčního přípravku) - nepodává změnu, ale dle návrhu GVP modul IX –upozorní příslušnou NCA, která stanoví další postup

Nejčastější chyby při předkládání změn typu II

 Chybějící Clinical Overview

 Clinical Overview je nevyhovující

- pouze výčet změn bez zdůvodnění

- obecná charakteristika účinné látky bez popisu konkrétních změn SPC

 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 SPC
- 👁 Nedostatečný počet případů NÚ pro přidání do SPC

	Martindale	German SmPC of	German SmPC	UK of	UK SmPC of	Czech SmPC	Czech SmPC of
impaired concentration	x	x	x	x	x	x	
vertigo	x	x	x			x	x
tremor	x	x	x	x	x		
Blurred vision as additional symptom of visual disturbances	visual disturbances in general	x	x	x	x		

Požadavky na změny bodu 4.8

- 👁 Úpravy textů v souladu s **Guideline on SmPC**
- 👁 Dodržování **MedDRA** terminologie (Annex)
- 👁 Uvést konkrétní termín **pouze v primární SOC**
- 👁 Nepopisovat projevy jednotlivých NÚ
- 👁 Nelze uvádět výroky svědčící pro chybějící kauzalitu
- 👁 Uvádět **cross-reference**

Příklad – duplicity v bodu 4.8

SOC Poruchy nervového systému

Po podání přípravku X byly pozorovány bolesti hlavy, ospalost,..., paréza a křeče.

O několik řádků níže:

Leukoencefalopatie se záchvaty, někdy se závažnými křečemi...

Držitel předkládá změnu, ve které znovu požaduje přidání NÚ křeče do bodu 4.8

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

Praktické aspekty

- 👁 Working documents ve Wordu v track verzi
- 👁 Odlišit nově přidané NÚ
- 👁 Odlišit změny stylistické, resp. lingvistické a faktické

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek	Naformátováno: Písmo: 11 b., Čeština
Infekce a infestace	není známo	reaktivace lidského herpesviru 6	Naformátováno: Zarovnat do bloku
Poruchy krve a lymfatického systému*	velmi časté	leukopenie	Naformátováno: Písmo: 11 b., Čeština
			Naformátováno: Zarovnat do bloku
Poruchy nervového systému	časté	eozinofilie, trombocytopenie	Naformátováno
	vzácné	leukocytóza, lymfadenopatie	Naformátováno
	velmi vzácné	agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, aplázie červených krvinek	Naformátováno
		anemie, megaloblastová anemie, retikulocytóza, hemolytická anemie	Naformátováno
	není známo	útlum kostní dřeně	Naformátováno
	velmi časté	ataxie, závrať, somnolence	Naformátováno
	časté	bolesti hlavy	Naformátováno
	méně časté	dyskineze (třes, orofaciální dyskineze, atetosis, choreoatetóza, dystonie, tik), nystagmus	Naformátováno
	vzácné	poruchy akomodace, poruchy řeči (např. dysartrie, nezřetelná řeč), periferní neuropatie, periferní neuritida, svalová slabost, parestezie, pareza, parietické 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 plasmy 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, neklid, agrese, aktivace psychózy, zmatenost	Naformátováno
Poruchy oka	velmi vzácné	konjunktivitida, katarakta	Naformátováno
	časté	diplopie, poruchy akomodace (např. rozmazané vidění)	Naformátováno



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