



## Farmakovigilance v kostce

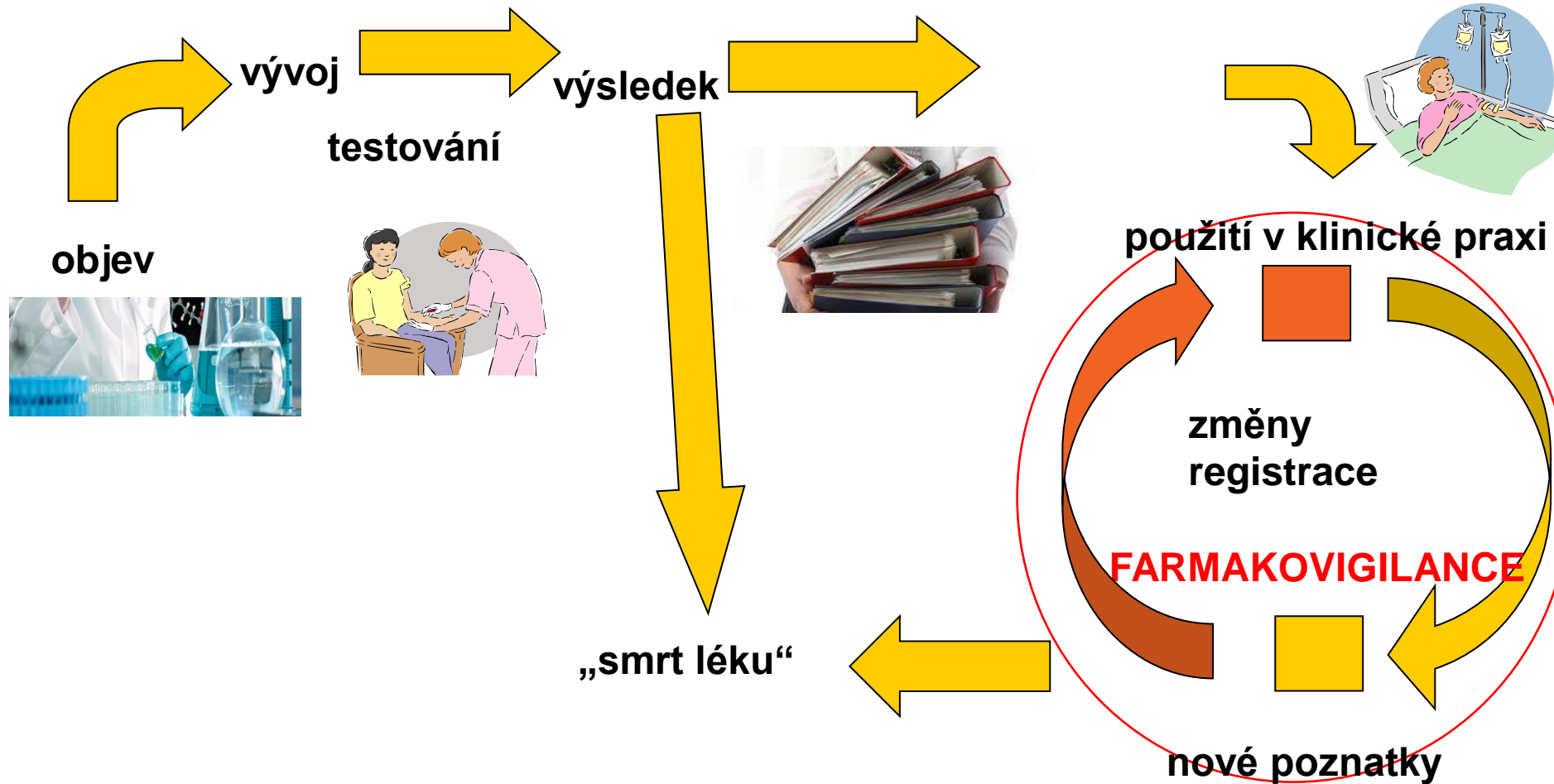
MUDr. Eva Jirsová

17.03.2024

## Obsah prezentace

- 👁 Co je farmakovigilance
- 👁 Nežádoucí účinky léčivých přípravků
- 👁 Zdroje údajů pro FV hodnocení – PASS, spont. hlášení, odborná literatura
- 👁 Farmakovigilanční hodnocení – RMP, signály, PSUSA
- 👁 Opatření ke zvýšení bezpečnosti – EM, DHPC
- 👁 Farmakovigilance v SÚKL

# Životní cyklus léčivého přípravku



## Co je farmakovigilance?

### Φάρμακον + vigilantia – léková bdělost

- 👁️ trvalý dozor nad bezpečností léčiv po jejich uvedení do klinické praxe
- 👁️ zajišťování příznivého poměru přínosů a rizik

## Zajišťování farmakovigilance

- 👁️ Sběr údajů o bezpečnosti
- 👁️ Hodnocení údajů (NÚ, poměr přínosu a rizik, možnosti snížení rizik)
- 👁️ Přijímání opatření k minimalizaci rizik, komunikace

## Vznik novodobé farmakovigilance

thalidomid – sedativum, hypnotikum

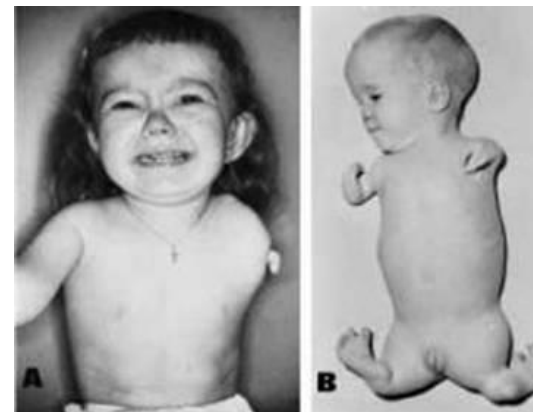
na trhu 1957-61

teratogenní účinky mezi 20. - 42. dnem (fokomélie jako nejčastější poškození v rámci thalidomidové embryopatie)

přes 10 000 postižených dětí ve 46 státech

Frances Oldham Kelsey – 1960 odmítla registraci thalidomidu v USA

nyní registrován k léčbě mnohočetného myelomu – program prevence početí



## Historie sledování nežádoucích účinků

- 1968 – WHO – International Programme for ADRs Monitoring (Ženeva) + zakládání národních center
- 1978 – centrum v Uppsale (UMC), databáze hlášení podezření na NÚ z celého světa **Vigibase**
- 1995 založena Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA), Londýn
- 2001 databáze **EudraVigilance**, všechna hlášení z EU + závažná hlášení ze 3. zemí
- 2004 databáze **CDNÚ SÚKL**

## „Tok“ farmakovigilančních informací:



DRŽITELÉ



WHO

FDA

REGULAČNÍ AUTORITY  
EU



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



## Zajišťování farmakovigilance

 **Sběr údajů o bezpečnosti**

 **Hodnocení údajů**

 **Přijímání opatření k minimalizaci rizik, komunikace**

## Sběr údajů o bezpečnosti

- před vstupem na trh informace o bezpečnosti a účinnosti pouze z klinických hodnocení
- relativně nízký počet exponovaných pacientů (řádově stovky – tisíce)
- podmínky klinických studií zpravidla neodpovídají použití v běžné klinické praxi (kritéria pro zařazení)
- po registraci a vstupu léčiva na trh je důležité kontinuálně monitorovat jeho bezpečnost

## Sběr údajů o bezpečnosti léčiv

- spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv
- farmakoepidemiologické studie
- poregistrační studie bezpečnosti, registry
- klinická hodnocení
- publikovaná odborná literatura
- zdravotní a populační statistiky
- spotřeby léčivých přípravků

## Sběr nežádoucích účinků

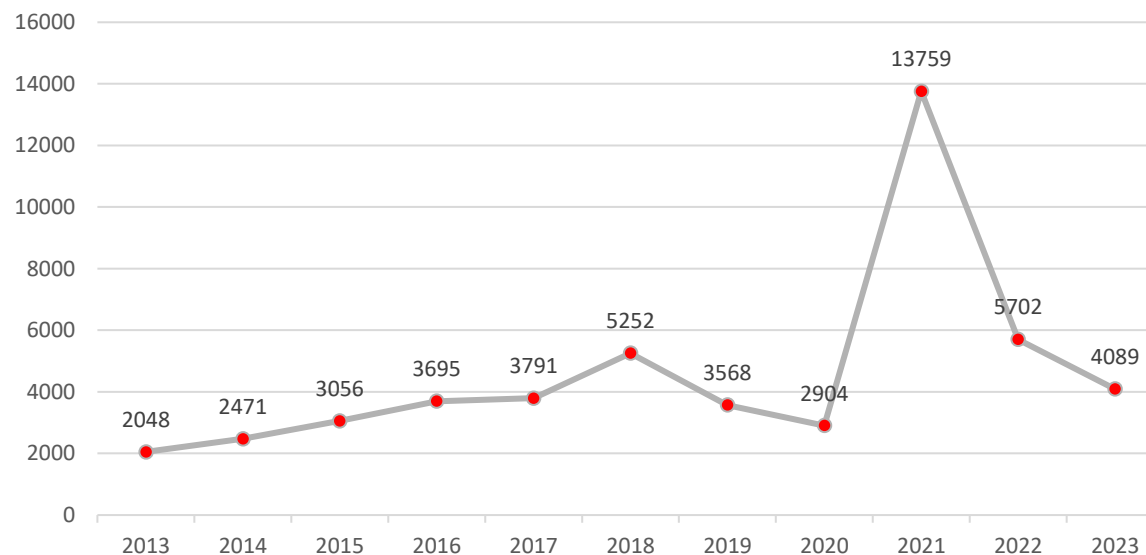
- 👁 hlášení od zdravotníků (lékaři, zubní lékaři, farmaceuti aj.) – zákonná povinnost hlášení na SÚKL
- 👁 hlášení od pacientů – převážně na SÚKL
- 👁 hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci:
  - sledování literatury a dalších zdrojů
  - hlášení ze studií
  - hlášení od zdravotníků/pacientů
- 👁 EU spolupráce – společný přístup do EudraVigilance

## Epidemiologie NÚ

dle studií u hospitalizovaných pacientů (Lazarou 1998, Bond 2006) výskyt NÚ 1,75-6,7%, fatální 0,32%

extrapolace na ČR:

- V ČR ročně kolem 2 000 000 hospitalizací
- NÚ 2-7% - 44 000 – 150 000 (fatální 7 026)



Po těch prášcích, pane doktore,  
už je mi líp. Ale manželka  
říká, že mám poslední dobou  
nějakou divnou barvu.



**HEPATOTOXICITA JE MOŽNÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK MNOHA LÉKŮ.**

---

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,  
Vážená paní magistro, vážený pane magistře,  
Vážené zdravotní sestry a ostatní zdravotníci,

prosíme, hlase svá podezření na nežádoucí účinky léků Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Pomůžete tak zlepšit informace o bezpečnosti léků, Vaše hlášení mohou v důsledku vést i ke změnám v používání léků tak, aby byly bezpečnější pro Vaše pacienty.

**Více informací o hlášení nežádoucích účinků včetně formuláře pro hlášení najdete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

O zajímavých kazuistikách nežádoucích účinků léků, které nám byly nahlášeny, spolu s novinkami ve farmakovigilanci, si můžete přečíst v informačním zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv. Všechna čísla jsou dostupná na uvedeném webu.

Děkujeme Vám za spolupráci při sledování bezpečnosti léčiv.

S pozdravem

Oddělení farmakovigilance  
Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

## System spont. hlášení NÚ

- důležitý zdroj informací o rizicích LP po registraci
- vyhledávání nových FV signálů (podezření na zcela nový závažný NÚ, NÚ závažnější, než známo, výskyt častější, než známo)
- smyslem není statistika všeho, co může lék vyvolávat (je hlášeno cca jen 5% NÚ)
- hlášení ≠ NÚ (jen podezření na NÚ)
- hodnocení z CZ hlášení i z EU a celého světa (závažná hlášení odesílána i do EU databáze EudraVigilance a do Vigibase)



## Zajišťování farmakovigilance

- 👁️ Sběr údajů o bezpečnosti
- 👁️ **Hodnocení údajů**
- 👁️ Přijímání opatření k minimalizaci rizik, komunikace

## Hodnocení FV údajů

- FV signál – hypotéza o příčinném vztahu mezi podaným lékem a NÚ
- detekce a hodnocení FV signálů
- signál zpravidla vzniká z několika podobných hlášení
- signál se dále hodnotí na základě informací z dalších zdrojů, v kontextu přínosů léčiva (benefit/risk ratio, B/R), vztahu rizika k různým indikacím a populacím (např. pacienti s poruchou jater), srovnání rizika dostupných terapeutických alternativ

## Kolik hlášených NÚ je potřeba k detekci nového signálu?

- ☉ Může stačit jen 1 dobře doložený
- ☉ 3-5 podobných
- ☉ Více než deset
- ☉ Alespoň několik desítek

## Hodnocení FV údajů

- při registraci - RMP
- kontinuální poregistrační sledování bezpečnosti
- cíl hodnocení – aktuální poměr B/R
- součástí hodnocení je vždy i zvažování, zda existují opatření, která by zjištěná rizika snížila
- hodnocení opatření na omezení rizik
- po zavedení do klinické praxe hodnocení efektivity těchto opatření

## Hodnocení FV údajů

- 🕒 pravidelné kontroly hlášení NÚ (z ČR, EV)
- 🕒 FV signály
- 🕒 PSUR - periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti
- 🕒 výsledky PASS – poregistrační studie bezpečnosti
- 🕒 prodloužení registrace
- 🕒 bezpečnostní referral

## Zajišťování farmakovigilance

- 👁️ Sběr údajů o bezpečnosti
- 👁️ Hodnocení údajů
- 👁️ **Přijímání opatření k minimalizaci rizik**, komunikace

## Přijímání regulačních opatření

**Rizika převýšila přínosy léčby, nelze je dostatečně omezit:**

🌀 **Zrušení registrace**

🌀 **Pozastavení registrace** + stažení z trhu

🌀 **důvody pro pozastavení/zrušení registrace:**

rosiglitazon – 10 834 kardiálních potíží, rofecoxib – 6711 IM, lumiracoxib – 92 poruch jater, bufexamac – 10 závažných alergických reakcí

## Přijímání regulačních opatření – opatření ke snížení rizik

### Změna textů SmPC/PIL

- nový NÚ do b. 4.8
- upozornění do b. 4.4 (kontroly JT, pomalé titrování dávky...)
- nové interakce do b. 4.5
- nová KI (pacienti s poškozenými játry/ledvinami, těhotné ženy, senioři...)
- omezení indikací
- změna dávkování (snížení max. dávky, zkrácení doby léčby)

### Změna obalu

### Změna velikosti balení

### Omezení preskripce

### Změna způsobu výdeje



## Přijímání regulačních opatření

Přídavná opatření k minimalizaci rizik:

- 🌀 edukační materiály - EM
- 🌀 dopisy zdravotnickým pracovníkům - DHPC
- 🌀 programy prevence početí – PPP (retionoidy, valproát, thalidomid)
- 🌀 kontrolovaný distribuční systém

## Regulační opatření - komunikace

- nová rizika nutno komunikovat s držiteli, s lékaři aj. zdravotníky (+ s odbornými společnostmi) a s pacienty
- aktualizované texty k přípravkům (SmPC, PIL) – na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) - Databáze léků
- bezpečnostní informace na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) – Důležité informace, Důležitá upozornění
- informační dopisy zdravotníkům (DHPC)
- edukační materiály pro zdravotníky i pacienty
- zpravodaj „Nežádoucí účinky léčiv“ – rubrika Nahlásili jste nám, FV aktuality
- média dle potřeby, publikace, prezentace, semináře

# Nežádoucí účinky léčiv

 INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

## Úvod

Po zveřejnění minulého čísla zpravodaje jsme dostali podnět od farmaceuta, který se zajímal o smysl dělicí rýhy na léčivých přípravcích a přál si dočíst se o tomto tématu více v dalším čísle. Zpravodaj je věnovaný farmakovigilanci, resp. nežádoucím účinkům léčivých přípravků a články do něj připravují hodnotitelé z Odboru farmakovigilance. Vysvětlení smyslu dělicí rýhy nespadá do oblasti farmakovigilance, takže takový článek neumí Odbor farmakovigilance připravit. Protože však velmi vítáme jakékoli reakce čtenářů, rozhodli jsme se požadavek splnit a oslovili jsme kolegy z Odboru farmaceutického posuzování, pro které se jedná o běžnou znalost. Toto číslo zpravodaje tedy přináší mimo

jiné články Dělení tablet, který nepatří mezi standardně uváděná témata. Děkujeme kolegům z Odboru farmaceutického posuzování za jeho přípravu a děkujeme i farmaceutovi, který podnět poslal. Jsme rádi, že je čtenářem našeho zpravodaje.

Kromě mimořádného článku o dělení tablet přinášíme standardně několik zajímavých kazuistik z nahlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv a také několik souhrnných článků o riziku prodloužení intervalu QT způsobeného léky, o nových doporučeních k používání SABA v léčbě astmatu a připomenutí rizika tolperisonu a jeho schváleného podávání.

## Nahlásili jste nám...

## Obsah

Úvod

» strana 1

Nahlásili jste nám...

» strana 1

Ramipril a onycholýza

» strana 1

Sorafenib a průjem u nekompliantního pacienta

» strana 2

Dexamethason a off-label použití ve stomatologii

» strana 2

Vliv léků na interval QT

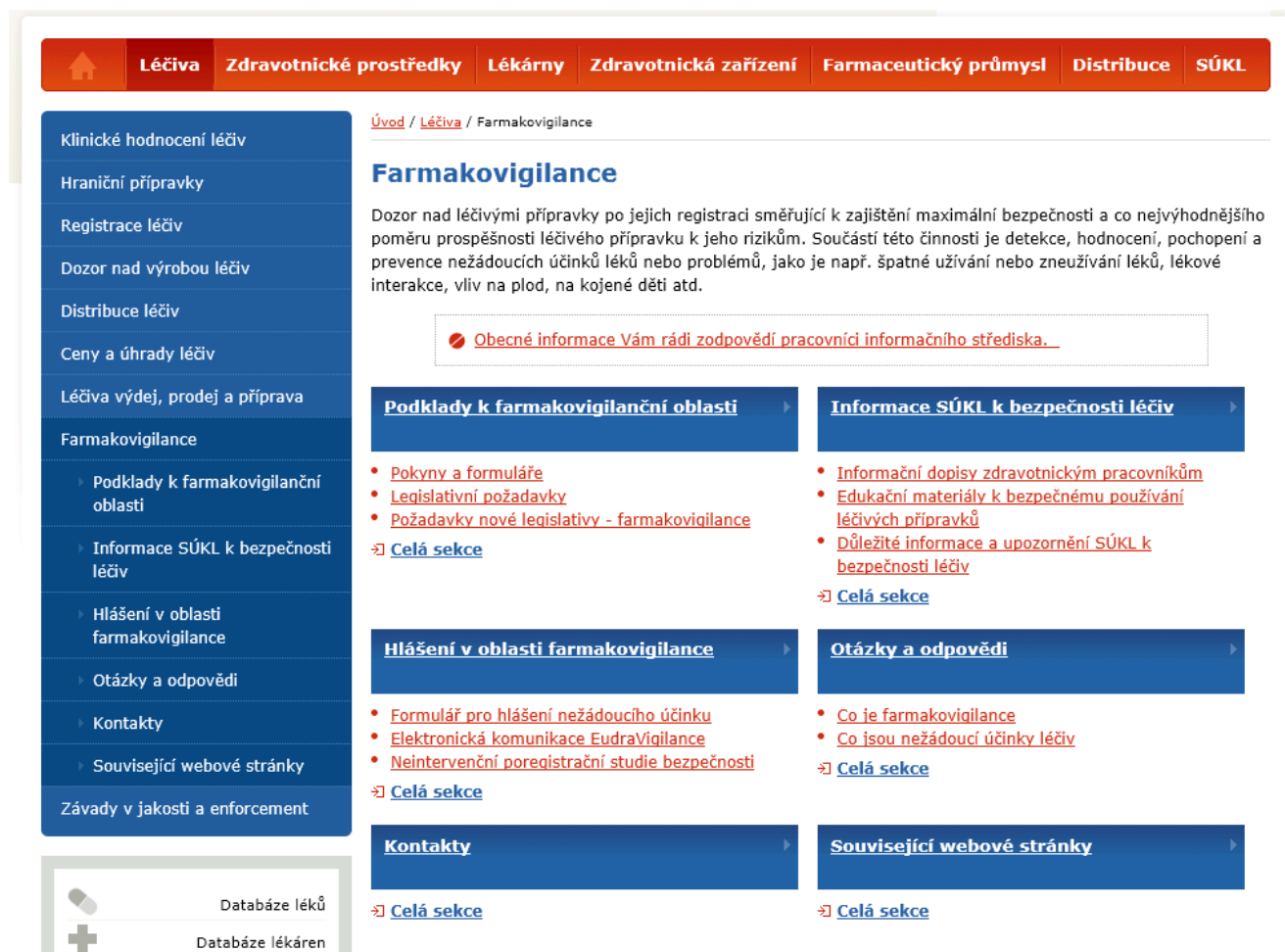
» strana 3

SABA – místo v nové strategii léčby astmatu

» strana 4

Tolperison – připomenutí rizika hypersenzitivních reakcí

# FV informace na webu SÚKL



The screenshot shows the SÚKL website interface. At the top is a navigation bar with tabs: Léčiva, Zdravotnické prostředky, Lékárny, Zdravotnická zařízení, Farmaceutický průmysl, Distribuce, and SÚKL. Below this is a breadcrumb trail: Úvod / Léčiva / Farmakovigilance.

The main content area is titled "Farmakovigilance" and contains the following text: "Dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejméně výhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Součástí této činnosti je detekce, hodnocení, pochopení a prevence nežádoucích účinků léků nebo problémů, jako je např. špatné užívání nebo zneužívání léků, lékové interakce, vliv na plod, na kojené děti atd."

Below the text is a warning box: "Obecné informace Vám rádi zodpoví pracovníci informačního střediska..."

The page is organized into a grid of sections, each with a blue header and a list of links:

- Podklady k farmakovigilanční oblasti**
  - Pokyny a formuláře
  - Legislativní požadavky
  - Požadavky nové legislativy - farmakovigilance
  - [Celá sekce](#)
- Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv**
  - Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům
  - Edukační materiály k bezpečnému používání léčivých přípravků
  - Důležité informace a upozornění SÚKL k bezpečnosti léčiv
  - [Celá sekce](#)
- Hlášení v oblasti farmakovigilance**
  - Formulář pro hlášení nežádoucího účinku
  - Elektronická komunikace EudraVigilance
  - Neintervennční poregistrační studie bezpečnosti
  - [Celá sekce](#)
- Otázky a odpovědi**
  - Co je farmakovigilance
  - Co jsou nežádoucí účinky léčiv
  - [Celá sekce](#)
- Kontakty**
  - [Celá sekce](#)
- Související webové stránky**
  - [Celá sekce](#)

At the bottom left, there are two database icons: "Databáze léků" and "Databáze lékáren".

## Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv

### Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům

Sdělení přímo adresovaná zdravotnickým pracovníkům.

### Edukační materiály k bezpečnému používání léčivých přípravků

Edukační materiály jsou určeny pro zdravotnické pracovníky a pacienty. Obsahují informace důležité pro bezpečné používání léčivých přípravků. Podrobněji rozvádějí informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci.

### Důležité informace a upozornění SÚKL k bezpečnosti léčiv

### Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv

### Výpisy z databáze

## Farmakovigilance v ČR

- farmakovigilanční systém ČR je provozován SÚKL
- řídí se požadavky nařízení 1235/2010, směrnice 2010/84/EC a zákona o léčivech č.378/2007 Sb.
- shromažďuje a vyhodnocuje informace o rizicích léčiv (zejména NÚ), vydává regulační rozhodnutí, komunikuje je zdravotníkům i pacientům
- zajišťuje bezpečnost léčiv, příznivý poměr B/R

## Činnost SÚKL – zapojení v EMA

### Výbor PRAC

- aktivní účast na pravidelných jednáních
- hodnocení výpisů z EudraVigilance (eRMR)
- hodnocení FV signálů, PSUSA, referralů, nových registrací jako PRAC raportér
- připomínkování hodnocení procedur vedených jinými státy
- podíl na tvorbě a revizích GVP, GL...

## FV hodnocení národní registrační dokumentace

- nové registrace – hodnocení plánu řízení rizik RMP
- změny registrace – změny v souhrnu Základního dokumentu FV systému, aktualizace RMP, bezpečnostní změny textů
- prodloužení registrace – FV část dokumentace, přehodnocení poměru B/R



## Další činnosti FV SÚKL

- příprava odborných stanovisek z oblasti FV
- konzultace, odpovídání dotazů
- komunikace informací souvisejících s FV
- školení, prezentace na kongresech
- spolupráce s držiteli rozhodnutí o registraci při přípravě DHPC a edukačních materiálů
- příprava pokynů, SOP národních i EU
- audits po 2 letech

## Odbor farmakovigilance SÚKL

---

### Oddělení FV hodnocení

- 👁 Vedoucí MUDr. Jana Lukačišinová
- 👁 FV hodnotitelé 16

### Oddělení FV inspekcí a datové podpory

- 👁 Vedoucí Ing. Kristina Vavrušková
- 👁 Datamanažerka 1
- 👁 Inspektor FV 2
- 👁 Koordinátor EU FV činností 1
- 👁 Zadavatel FV hlášení 2
- 👁 Asistentky 2
- 👁 Tým brigádníků (medici)

**Komunikace s oddělením farmakovigilance:**

**[farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)**

## Vývoj farmakovigilance

- 🕒 Od hodnocení rizik → hodnocení B/R
- 🕒 Komplexní pohled na bezpečnost
- 🕒 Zvyšování transparentnosti
- 🕒 Větší záchyt nových údajů
- 🕒 Včasná identifikace signálů
- 🕒 Vyšší efektivita - změna procedur, dokumentů a termínů
- 🕒 Spolupráce



**DĚKUJEME ZA POZORNOST**

**STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

**[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)**