

Doporučení vydávaná v návaznosti na závěry PSUSA (tzv. „*OTHER CONSIDERATIONS*“)

MUDr. Jitka Vokrouhlická

Obsah

- 🕒 **Úvod k procedurám PSUSA a implementaci jejich závěrů**
- 🕒 **„Other considerations“ v hodnotící zprávě PSUSA**
- 🕒 **Extrapolace závěrů PSUSA**
- 🕒 **PSUSA Follow Up (PSUFU)**
- 🕒 **Další připomínky v bodě „Other considerations“**
 - non-compliance
 - významný nesoulad bezpečnostních informací v textech
 - chybějící „safety concern“ v RMP
- 🕒 **Závěr**

PSUSA

= **jednotné hodnocení PSUR** pro LP registrované ve více než jednom členském státě

- ☉ Centralizovaně (CAPs)
- ☉ MRP/DCP procedurami (NAPs)
- ☉ Čistě národně (NAPs),

které obsahují **stejnou léčivou látku** nebo **stejnou kombinaci léčivých látek**, pro něž bylo stanoveno referenční datum Evropské Unie a četnost předkládání PSURů v tzv. EURD listu, publikovaném na webovém portálu EMA

PSUSA

...komplexní a kritická **analýza poměru přínosů a rizik LP**, kdy jsou **vyhodnocována nová (intervalová) data v kontextu známých kumulativních informací** o přínosech a rizicích

PSUSA nemá sloužit jako nástroj:

- ☞ k harmonizaci bezpečnostních informací napříč LP se stejnou léčivou látkou
- ☞ k harmonizaci safety specifications ať už v samotném PSUR, nebo v RMP
- ☞ pro zjišťování „non-compliance“
- ☞ pro hodnocení zpráv ze studií...

Závěry PSUSA

- ☉ Zachování registrace (tzv. „maintenance“)
- ☉ Změna registrace (tj. změna textů vyplývající z PSUR dat)
- ☉ Pozastavení registrace
- ☉ Zrušení registrace

LP zahrnuté do procedury:

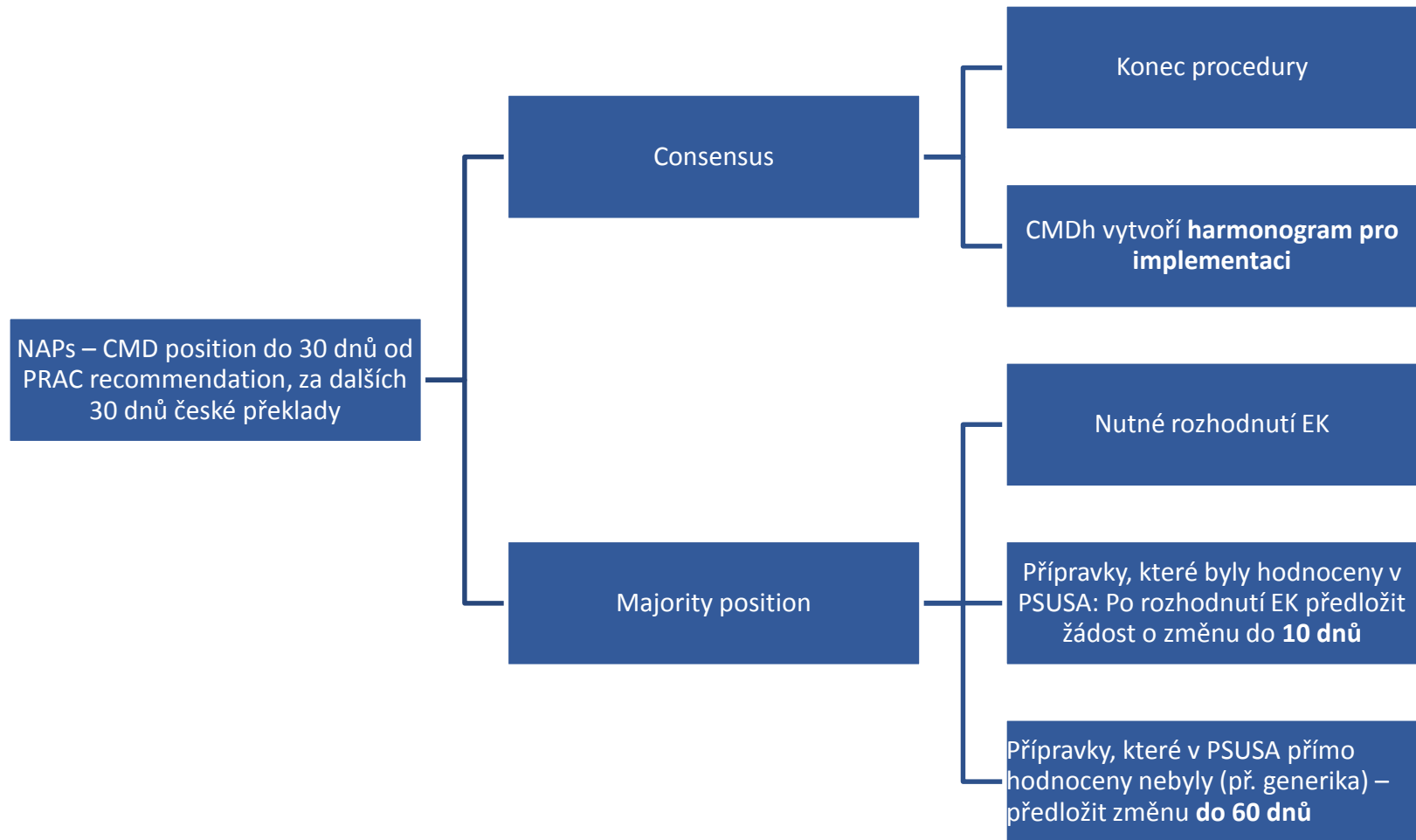
Dle EURD listu – právní základy s povinností předkládat PSURy

LP nezahrnuté do procedury, ale závěr hodnocení se jich týká

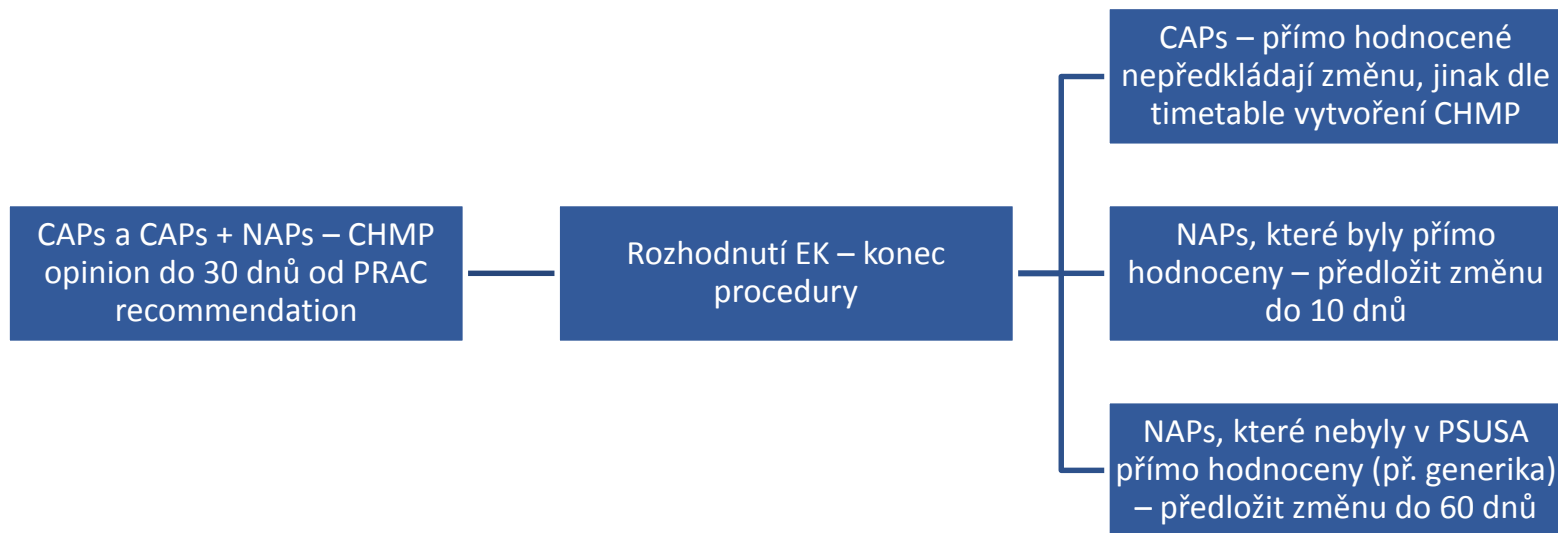
Stejná léčivá látka, ale na základě právního základu registrace vyjmuta z povinnosti předkládat PSURy: 10(1), 10a, 14 nebo 16a

Všechny tyto LP MUSÍ implementovat závěry PSUSA

Postup po ukončení PSUSA (po vydání „PRAC recommendation“) pro NAPs



Postup po ukončení PSUSA (po vydání „PRAC recommendation“) pro CAPs nebo kombinaci CAPs/NAPs



Implementace závěrů PSUSA u NAPs

Změna typu **IA_{IN} C.I.3a**, případně změna typu **IB C.I.3z**, pokud je nutné další posouzení textů (pokud se předkládají nové údaje – změna **typu II**)

LP zahrnuté do procedury:

Změna do 10 dnů od zveřejnění rozhodnutí EK nebo dle harmonogramu v dohodě CMDh

LP **nezahrnuté do procedury** (*LP se stejnými léčivými látkami, které nemají povinnost předkládat PSURy*):

Změna do 60 dnů od zveřejnění rozhodnutí EK nebo dle harmonogramu uvedeného v dohodě 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

▶ Pediatrická agenda

▶ Doporučení PRAC ke
zhodnoceným signálům

▶ Jednotné hodnocení PSUR

[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA)

Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA)

Doporučení CMDh vydaná v návaznosti na výsledky PSUSA

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o doporučeních koordinační skupiny CMDh vydaných v návaznosti na výsledek procedury PSUSA, která je třeba implementovat u léčivých přípravků obsahujících hodnocenou léčivou látku v další kombinaci nebo jako monokomponentu.

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA

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.

Informace pro držitele rozhodnutí o registraci týkající se implementace PSUSA

Jednotné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle článku 107e směrnice 2001/83/ES a jejich národní implementace



Klinické hodnocení léčiv

Hraniční přípravky

Registrace léčiv

▶ Podklady pro registraci
léčivých přípravků

▶ Doplnující informace

▶ Změny registrací

▶ Názvy léčivých přípravků

▶ Ochranné prvky

▶ Sunset clause

▶ Referral

▶ Pediatrická agenda

▶ Doporučení PRAC ke
zhodnoceným signálům

▶ Jednotné hodnocení PSUR

[Úvod](#) / [Léčiva](#) / [Registrace léčiv](#) / Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA)

Jednotné hodnocení PSUR (PSUSA)

Doporučení CMDh vydaná v návaznosti na výsledky PSUSA

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje držitele rozhodnutí o registraci o doporučeních koordinační skupiny CMDh vydaných v návaznosti na výsledek procedury PSUSA, která je třeba implementovat u léčivých přípravků obsahujících hodnocenou léčivou látku v další kombinaci nebo jako monokomponentu.

Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA

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.

Informace pro držitele rozhodnutí o registraci týkající se implementace PSUSA







Jednotné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti podle článku 107e směrnice 2001/83/ES a jejich národní implementace

„Other considerations“ vycházející z procedury PSUSA

Other considerations

- ☞ Další doporučení/zjištění, vydaná v návaznosti na výsledky procedury PSUSA, uvedená v **bodě 6 hodnotící zprávy (HZ)** k PSUSA
- ☞ Slouží pro komunikaci důležitých **informací zjištěných v rámci procedury PSUSA**, které mají **dopad na bezpečnost a vyžadují následnou regulační akci**,
ALE většinou nevycházejí z dat předložených v rámci PSUR
- ☞ Cílem je **připomenout MAHům jejich zákonné povinnosti**, resp. **informovat o extrapolaci závěrů PSUSA i na další LP**, a to buď přímo nebo zprostředkovaně přes CMDh

Other considerations – nejčastější příklady

-  **Extrapolace závěrů** pro léčivé přípravky s jinou léčivou látkou nebo s kombinací léčivých látek
-  **Požadavek na doplňující informace**, vztahující se k bezpečnostnímu riziku, které nebylo možné vyhodnotit v rámci PSUSA a nelze čekat do dalšího PSURu (**PSUFU**)
-  V rámci hodnocení PSUSA **identifikována potřeba další akce ze strany MAHů, přímo nesouvisející s rozsahem PSUSA**
 -  zjištěna non-compliance s implementací předchozích regulačních závěrů
 -  významný nesoulad bezpečnostních informací v textech
 -  chybějící „safety concern“ v RMP

Extrapolace

Extrapolace závěru PSUSA na další LP (s jinými léčivými látkami)

Závěry procedury PSUSA je v některých případech nutné extrapolovat i **na LP s jinou léčivou látkou** (tedy LP, jejichž léčivá látka nebyla hodnocena v proběhlé proceduře PSUSA) nebo **na LP s kombinací léčivých látek**

Příklady nejčastějších extrapolací:

- 🌀 Z monokomponenty na **fixní kombinaci**
- 🌀 Z fixní kombinace na **monokomponentu s danou látkou nebo další kombinace dané látky**
- 🌀 Z jedné léčivé látky na **třídu** (class effect)
- 🌀 Z jedné léčivé látky **na jinou léčivou látku v případě zjištěné interakce** s touto látkou

Extrapolace na další LP (s jinými léčivými látkami)

🌀 **Bod 2 HZ:** v bodě 2 je poskytnuto opodstatnění změny spolu s vědeckým vysvětlením extrapolace

🌀 **Bod 6 HZ (Other considerations) - vzorový wording:**

<Name of active substance or fixed dose combination> is also authorised <as a single agent or in fixed dose combination products> <with other active substance of fixed dose combination> e.g. <specify (some) product name(s) of available fixed dose combinations>>. The PRAC considered that the risk of <specific safety concern> would also be relevant to be included in the <single agent or fixed dose combinations of <name of active substance> as <include scientific rationale for the extrapolation>.

🌀 Informace o nutnosti rozšíření závěrů PSUSA je uvedena v **CMDh Press Release** a v **CMDh Minutes**

🌀 Pokud se extrapolace týká **LP registrovaných v ČR**, je tato informace zveřejněna na **webu SÚKL**

Příklad extrapolace z monokomponenty na kombinaci: PSUSA pro perindopril → kombinace s perindoprilem

Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku perindopril

Upozornění držitelů rozhodnutí o registraci na aktualizaci informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku perindopril v souladu se zprávou ze zasedání koordinační skupiny CMDh konaného ve dnech 20. - 22. června 2016.

V návaznosti na výsledek procedury PSUSA pro perindopril z června 2016 odsouhlasila koordinační skupina [CMDh](#), že by držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících léčivou látku perindopril v kombinacích měli zvážit aplikovatelnost a zahrnutí harmonizovaného znění bezpečnostních změn do informací o přípravku rovněž u těchto léčivých přípravků.

Níže je uveden seznam léčivých přípravků obsahujících léčivou látku perindopril v kombinacích a harmonizovaný text k implementaci do informací o přípravku:

[Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku perindopril.pdf, soubor typu pdf, \(210,99 kB\)](#)

[PERINDOPRILUM - seznam dotčených LP.xlsx, soubor typu xls, \(16,04 kB\)](#)

Příklad extrapolace - perindopril

Souhrn údajů o přípravku

Upozornění mají být revidována takto:

- Bod 4.4 Hypersenzitivita/angioedém

Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5).

- Bod 4.5

Je nutno přidat následující dvě interakce:

Racekadotril

O inhibitech ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4)

- Bod 4.8

Je nutno přidat následující nežádoucí účinek do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně, a to s frekvencí vzácné:

Zhoršení psoriázy

Příbalová informace

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku X se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

jestliže užíváte některé z následujících léků, zvyšuje se riziko angioedému:

- racekadotril (používaný k léčbě průjmu)

- sirolimus, everolimus, temsirolimus a další léky ze skupiny tzv. inhibitorů mTOR (používané k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem)

[..]

Další léčivé přípravky a přípravek X

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Léčbu přípravkem X mohou ovlivnit jiné léčivé přípravky. Lékař může změnit Vaši dávku a/nebo zavést jiná opatření. Patří mezi ně:

[..]

-léky, které se nejčastěji používají k léčbě průjmu (racekadotril) nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem (sirolimus, everolimus, temsirolimus a další léky ze skupiny tzv. inhibitorů mTor). Viz bod „Upozornění a opatření“

[..]

Možné nežádoucí účinky:

Vzácné (mohou postihnout až u 1 z 1000 pacientů):

zhoršení lupénky

Příklad extrapolace - perindopril

Název přípravku	Cesta	Forma	Reg. číslo	Reg. proc.	Drž. zem	Drž. název
AMLESSA 4 MG/5 MG	POR	TBL NOB	58/674/11-C	UK/H/4348/001	SLO	Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto
AMLESSA 4 MG/10 MG	POR	TBL NOB	58/675/11-C	UK/H/4348/002	SLO	Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto
AMLESSA 8 MG/5 MG	POR	TBL NOB	58/676/11-C	UK/H/4348/003	SLO	Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto
AMLESSA 8 MG/10 MG	POR	TBL NOB	58/677/11-C	UK/H/4348/004	SLO	Krka, d.d., Novo mesto, Novo mesto
APO-PERINDO COMBI 4 MG/1,25 MG	POR	TBL NOB	58/195/12-C	DK/H/2113/001	NL	Apotex Europe B.V., Leiden
APRESSIAL 10 MG/5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/433/15-C	FI/H/0842/001	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
APRESSIAL 20 MG/5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/434/15-C	FI/H/0842/002	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
APRESSIAL 20 MG/10 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/435/15-C	FI/H/0842/003	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
APRESSIAL 20 MG/10 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/436/15-C	FI/H/0842/004	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
APRESSIAL 40 MG/10 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/437/15-C	FI/H/0842/005	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
ARPLEXAM 2,5 MG/0,625 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/094/14-C	NL/H/2638/001	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
ARPLEXAM 5 MG/1,25 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/095/14-C	NL/H/2638/002	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
ARPLEXAM 5 MG/1,25 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/096/14-C	NL/H/2638/003	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
ARPLEXAM 10 MG/2,5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/097/14-C	NL/H/2638/004	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
ARPLEXAM 10 MG/2,5 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/098/14-C	NL/H/2638/005	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
AVANCARDO 2,5 MG/0,625 MG	POR	TBL FLM	58/213/16-C	SE/H/1426/001	IS	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður
AVANCARDO 5 MG/1,25 MG	POR	TBL FLM	58/214/16-C	SE/H/1426/002	IS	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður
AVANCARDO 10 MG/2,5 MG	POR	TBL FLM	58/215/16-C	SE/H/1426/003	IS	Actavis Group PTC ehf., Hafnarfjörður
COSYREL 5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/563/15-C	HU/H/0390/001	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
COSYREL 5 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/564/15-C	HU/H/0390/002	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
COSYREL 10 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/565/15-C	HU/H/0390/003	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
COSYREL 10 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/566/15-C	HU/H/0390/004	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
GLEPERIL COMBI 4 MG/1,25 MG TABLETY	POR	TBL NOB	58/603/11-C	UK/H/2632/002	CZ	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Praha
LIPERTANCE 10 MG/5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/428/15-C	FI/H/0840/001	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
LIPERTANCE 20 MG/5 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/429/15-C	FI/H/0840/002	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
LIPERTANCE 20 MG/10 MG/5 MG	POR	TBL FLM	58/430/15-C	FI/H/0840/003	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
LIPERTANCE 20 MG/10 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/431/15-C	FI/H/0840/004	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
LIPERTANCE 40 MG/10 MG/10 MG	POR	TBL FLM	58/432/15-C	FI/H/0840/005	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
NOLIPREL NEO	POR	TBL FLM	58/499/06-C	FR/H/0130/003	F	Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex

Příklad extrapolace z kombinace na monokomponentu: PSUSA pro trandolapril/verapamil → verapamil + jiné kombinace s verapamilem

Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku verapamil

Upozornění držitelů rozhodnutí o registraci na nezbytnost aktualizace informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku verapamil v souladu se zprávou ze zasedání koordinační skupiny CMDh konaném ve dnech 25. - 27. ledna 2016.

V návaznosti na výsledek procedury PSUSA pro trandolapril/verapamil z listopadu 2015 odsouhlasila koordinační skupina [CMDh](#) odpovídající harmonizované znění upozornění na interakci mezi dabigatranem a verapamilem, které má být zahrnuto do souhrnu údajů o přípravku u léčivých přípravků obsahujících verapamil jako monokomponentu nebo verapamil v dalších kombinacích.

U dotčených léčivých přípravků, jejichž seznam je k dispozici níže, má být do souhrnu údajů o přípravku zahrnut uvedený harmonizovaný text:

[Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku verapamil.pdf, soubor typu pdf, \(178,32 kB\)](#)

[VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM - seznam dotčených LP.xlsx, soubor typu xls, \(13,19 kB\)](#)

Extrapolace z jedné léčivé látky na třídu (class effect): PSUSA pro budesonid → kortikosteroidy

Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících kortikosteroidy

Upozornění držitelů rozhodnutí o registraci na nezbytnost aktualizace informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících kortikosteroidy v souladu se zprávou ze zasedání koordinační skupiny CMDh konaného ve dnech 18. - 19. dubna 2017. Tato zpráva doplňuje zprávu ze zasedání koordinační skupiny CMDh konaného ve dnech 23. - 25. ledna 2017.

V návaznosti na výsledek procedury PSUSA pro budesonid z ledna 2017 odsouhlasila koordinační skupina [CMDh](#), že příslušné informace týkající se možného výskytu nežádoucích účinků, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku způsobené např. centrální serózní chorioretinopatií (CSCR), mají být zahrnuty do informací o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících kortikosteroidy určených pro lokální i systémové použití.

Níže je uveden aktualizovaný harmonizovaný text k implementaci do informací o přípravku:

[Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících kortikosteroidy.pdf, soubor typu pdf, \(161,6 kB\)](#)

Příklad extrapolace – kortikosteroidy

Všechny kortikosteroidy s výjimkou níže uvedených lékových forem budesonidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „poruchy oka“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky: **Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)**

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření:

Pokud se u vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Do bodu 4 je nutné přidat následující možné nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“ (četnost nelze z dostupných údajů určit): **Rozmazané vidění**

Enterální lékové formy budesonidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „poruchy oka“ s frekvencí „vzácné“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky: **Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)**

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření:

Pokud se u vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Do bodu 4 je nutné přidat následující možné nežádoucí účinky s frekvencí „vzácné“ (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000): **Rozmazané vidění**

Příklad extrapolace – kortikosteroidy

Inhalační lékové formy budesonidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „poruchy oka“ s frekvencí „méně časté“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky: **Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)**

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření:

Pokud se u vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Do bodu 4 je nutné přidat následující možné nežádoucí účinky s frekvencí „méně časté“ (mohou postihnout až 1 osobu ze 100): **Rozmazané vidění**

Intranazální lékové formy budesonidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „poruchy oka“ s frekvencí „vzácné“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky:

Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření:

Pokud se u vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Do bodu 4 je nutné přidat následující možné nežádoucí účinky s frekvencí „vzácné“ (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000): **Rozmazané vidění**

Příklad extrapolace – kortikosteroidy

Dermatologické lékové formy budesonidu

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním podání kortikosteroidů.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů „poruchy oka“ s frekvencí „méně časté“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky: **Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)**

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření:

Pokud se u vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

- Bod 4

Do bodu 4 je nutné přidat následující možné nežádoucí účinky s frekvencí „méně časté“ (mohou postihnout až 1 osobu ze 100): **Rozmazané vidění**

Příklad extrapolace z léčivé látky v PSUSA na léčivou látku, se kterou byla prokázána interakce: PSUSA pro amlodipin → rifampicin

Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku rifampicin

Upozornění držitelů rozhodnutí o registraci na nezbytnost aktualizace informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku rifampicin v souladu se zprávou ze zasedání koordinační skupiny CMDh konaného ve dnech 9. - 11. října 2017.

V návaznosti na výsledek procedury PSUSA pro amlodipin z října 2017 odsouhlasila koordinační skupina [CMDh](#), že příslušné informace týkající se interakce mezi amlodipinem a rifampicinem mají být zahrnuty i do informací o přípravku u léčivých přípravků obsahujících léčivou látku rifampicin.

Níže je uveden seznam léčivých přípravků obsahujících léčivou látku rifampicin a harmonizovaný text k implementaci do informací o přípravku:

[Aktualizace informací o přípravku u přípravků obsahujících léčivou látku rifampicin.pdf, soubor typu pdf, \(213,25 kB\)](#)

[RIFAMPICINUM - seznam dotčených LP.xlsx, soubor typu xls, \(8,83 kB\)](#)

Extrapolace na další LP

- Netýká se automaticky všech LP, které by teoreticky přicházely v úvahu → nutné sledovat informace na stránkách SÚKL (CMDh)
- Pokud identifikovány **LP registrované v ČR**, mají držitelé povinnost předložit žádost o změnu registrace typu **IA_{IN}** klasifikovanou jako **C.I.3a**, případně změnu registrace typu **IB** klasifikovanou jako **C.I.3z**, pokud je v rámci změny registrace nutné další posouzení textů, (pokud se předkládají nové údaje – změna **typu II**)
- Pokud není v Press Release uvedeno jinak, má být změna registrace rovněž podána **do 60 dnů od zveřejnění rozhodnutí EK** nebo **dle harmonogramu uvedeného v dohodě CMDh**

PSUFU

Požadavek na doplnění dat po ukončení procedury PSUSA, tzv. „PSUFU“

= „Informal Work-Sharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs (**PSUSA Follow-Up**)“

👁 Požadavek na **doplňující informace, vztahující se k bezpečnostnímu riziku**, které nebylo možné vyhodnotit v rámci PSUSA a nelze čekat do dalšího PSURu

👁 CAPs mají na tento požadavek proceduru „LEG“

👁 Informace pro držitele v **HZ** (bod „Other consideration“) a v **CMDh minutes** i v **Press release**

👁 Pokyn k PSUFU:

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/Pharmacovigilance Legislation/PSUR/CMDh 367 2017 Rev 0 2018 04.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_367_2017_Rev_0_2018_04.pdf)

PSUFU

V CMDh Press release bude vždy uvedeno číslo přidělené proceduře PSUFU:

MS/H/PSUFU/**xxxxxxxx**/**yyymm**

- **MS** = zkratka členského státu, který bude proceduru vést
- **xxxxxxxx** (8 čísel) je **PSUSA number** (číslo PSUSA, ze které vzešel follow-up požadavek)
- **yyymm** je **DLP** PSUSA, ze které vzešel follow-up požadavek ve formátu rok+měsíc

Příklad PSUFU: tramadol

CMDh Press release leden 2018:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2018/01_2018_CMDh_press_release.pdf

PSUR Follow-up procedure (PSUFU) for tramadol containing medicinal products

In the framework of the PSUSA for tramadol, the PRAC recommended a PSUR follow-up (PSUFU) procedure to review cases of anorgasmia. Following the conclusion of this PSUSA procedure, as part of a PSUR follow-up (PSUFU) procedure, all Marketing Authorisation Holders involved are requested to provide, within 3 months from the adoption of the CMDh position on this present procedure (adopted by CMDh via written procedure on 26 January 2018), detailed cumulative reviews of all cases of anorgasmia reported with tramadol use, evaluating all available data from relevant data sources, including case narratives, published literature and any information from clinical trial data. The reviews should critically evaluate the available data and provide details of possible mechanisms. Based on the outcomes of the reviews, proposals for updates to product information and risk minimisation should be made, as appropriate. The UK will act as the Lead Member State for this procedure. The procedure number for this PSUFU procedure will be UK/H/PSUFU/0003002/201705. More information on the PSUFU procedure can be found in the guidance published under "Pharmacovigilance, PSUR".

Závěry PSUFU

- ☉ Budou zveřejněny v **CMDh press release** a **CMDh minutes**
- ☉ Pokud bude závěrem hodnocení PSUFU **doporučení na aktualizaci textů**, bude zveřejněn i přesný text do SmPC a PIL, který musí všichni MAH LP s obsahem hodnocené léčivé látky implementovat
- ☉ Implementace: změna typu **IB C.I.3.z**, obdobně jako u „CMDh recommendations following PSUSA outcomes where no translation is available“
- ☉ Termín na implementaci bude **60 dní** po zveřejnění závěru PSUFU

Non-compliance

Chybějící implementace předešlých regulačních rozhodnutí s dopadem na bezpečnost, tzv. „non-compliance“

- ☞ Pokud bylo v rámci procedury PSUSA zjištěno, že některé LP obsahující danou léčivou látku/kombinaci léčivých látek **nemají texty v souladu s nejnovějšími vědeckými poznatky** (v návaznosti na výsledek referral procedury, doporučení PRAC k proběhlému signálu apod.), je informace o nesouladu uvedena v bodě 6 Other Considerations v HZ – vzorový text:

<PRAC noted that the outcome of <insert here reference to the relevant EU procedure> has not been implemented in the PI of some MA holders.>

Chybějící implementace předešlých regulačních rozhodnutí s dopadem na bezpečnost, tzv. „non-compliance“

- ☉ V HZ jsou jasně identifikovány LP (resp. držitelé), u kterých byla zjištěna non-compliance
- ☉ Dotyční držitelé, jejichž LP byly hodnocené v proceduře PSUSA, se o zjištěné non-compliance dozví přímo z HZ, kterou obdrží.... tímto způsobem jsou vyzváni ke kontrole textů dotčených LP a případnému předložení žádosti o změnu registrace
- ☉ Tato informace není zveřejňována ani na stránkách CMDh, ani SÚKL

ALE...

Postup SÚKL v případě zjištěné non-compliance

- ☉ Kontrola zjištěné non-compliance u **NAR** a **RMS** přípravků
- ☉ V případě nálezu non-compliance zaslán **informační e-mail držiteli s výzvou k předložení změny registrace, popř. výzvy k součinnosti**
- ☉ V případě opakovaně zjištěné non-compliance je na místě zvážení farmakovigilanční inspekce

Významný nesoulad bezpečnostních informací v textech

Významný nesoulad bezpečnostních informací v textech

☉ Informace v bodě 6 Other Considerations v HZ – vzorový text:

PRAC noted that inconsistent information is reflected across Members States in section(s) <insert here relevant section(s) and respective subsection if needed> of the SmPCs.

- ☉ Popis problematiky – dostatečně detailní, aby bylo jasné, kterou část textů je třeba zharmonizovat a optimálně navrhnout správný text
- ☉ **Potřeba diskuze na CMDh**, aby se rozhodlo, jakým způsobem nejlépe dosáhnout harmonizace (změnový WS originálu a PRAC advice v rámci této změny, rovnou navržený harmonizovaný text...)
- ☉ Bude zveřejněno v **CMDh minutes**
- ☉ V případě CZ-RMS/NAR LP budou držitelé kontaktováni přímo, popř. bude zveřejněn článek na webu SÚKL

Příklad významného nesouladu bezpečnostních informací v textech

CMDh Minutes leden 2018

Methyl salicylate / levomenthol PSUSA 10241

Based on the information presented in the PSURs, the PRAC noted that inconsistent information is reflected across products in section 4.3 and 4.6 of the products covered by this PSUSA, concerning pregnancy, lactation and fertility. There is no substantial reason to have different safety information related to pregnancy, as the main active substance with potential for teratogenicity / embryotoxicity (methyl salicylate) is the same in these products.


In this regard, the MAHs are reminded of the obligation to keep the product information to date with the current scientific knowledge,

Připomínky týkající se RMP

PSUSA a „safety concerns“ v RMP

- Pro účely PSUR se i pro přípravky bez zavedeného RMP připravuje přehled „safety concerns“, který definuje bezpečnostní profil daného LP
- PSUSA neslouží k harmonizaci „safety concerns“, pokud však **PSUSA identifikuje nové riziko nebo chybějící informaci**, musí být tato informace zahrnuta do přehledu „safety concerns“ všech dotčených přípravků (**LP se zavedeným RMP předloží příslušnou žádost o změnu registrace**, v rámci následné regulační aktivity a nebo ve stanoveném termínu)

Změny RMP

 **Bod 2 HZ PSUSA:** popsané změny v safety specifications, aRMM a/nebo additional PhV activities + jejich zdůvodnění

 **Bod 6 HZ PSUSA:**

<In addition, MAH(s) which have an RMP in place should address the issues, as detailed in section 2 of the Assessment report, in the next RMP update to be submitted within an upcoming regulatory procedure affecting the RMP or at the latest by XXXX>.

 Informace k RMP bude uvedena v **CMDh minutes**

Závěr

Jak se držitelé dozví o připomínkách z „Other considerations“ v HZ PSUSA?

- 👁 **Extrapolace:** z webu SÚKL, jinak vždy CMDh Press release
- 👁 **PSUFU:** hodnotící zpráva k PSUSA, CMDh Press release, event. SÚKL, pokud bude závěrem předložení změny registrace
- 👁 **Non-compliance:** přímo z hodnotící zprávy k PSUSA (pokud se jedná o LP zahrnutý do procedury) nebo od SÚKL
- 👁 **Významný nesoulad bezpečnostních informací v textech:** dopis od CMDh, event. výzva ze strany SÚKL
- 👁 **RMP:** CMDh minutes, event. výzva ze strany SÚKL

Doporučení vydávaná v návaznosti na závěry PSUSA - závěr:

- ☉ Mají různý charakter, v prezentaci jsou uvedené pouze nejčastěji se vyskytující příklady
- ☉ Závěry PSUSA se mohou týkat jakýchkoliv přípravků, i když pro ně aktuálně neproběhla procedura PSUSA



Proto:

sledujte stránky SÚKL

A to zejména:

- 🕒 Rozhodnutí EK nebo Dohoda CMDh, včetně implementací do textů i doporučení z „Other considerations“, obecných informací pro držitele, týkající se implementace PSUSA: <http://www.sukl.cz/leciva/psusa>
- 🕒 CMDh Press release a CMDh minutes: <http://www.hma.eu/cmdh.html>
- 🕒 Závěry PSUSA pro NAPs na stránkách EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000620.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d
- 🕒 Závěry PSUSA pro mix CAPs a NAPs také v Community registru na stránkách EK: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm



Děkuji 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