



PRAC SAFETY REFERRALS

MUDr. Eva Jirsová

Seminář Aktuality ve farmakovigilanci, SÚKL

Co je referral

- 👁️ Evropské přehodnocení vybraných LP, resp. třídy LP
- 👁️ Řešení problémů týkajících se bezpečnosti, účinnosti a/nebo kvality LP – přehodnocení poměru přínosů a rizik
- 👁️ Harmonizace textů (SmPC, PIL, údaje na obalu)

Průběh referralu

- Spouští EK, členský stát nebo MAH
- LoQs, hodnocení
- Výsledkem je zachování/změna registrace + risk minimisation measures (RMMs)/pozastavení/zrušení registrace

Bezpečnost	
Článek 107i	<i>Postup unie pro naléhavé záležitosti</i>
Bezpečnost/účinnost kvalita/výroba	
Článek 20	<i>Pokud se záležitost týká POUZE centralizovaných registrací</i>
Článek 31	<i>Postup v případě zájmu Unie(tzv. Community Interest referral)</i>
Pediatrické použití	
Článek 29 pediatrického nařízení	<i>Spouští MAH v případě žádosti o registraci nové pediatrické indikace, včetně rozšíření registrace na použití u pediatrické populace, nové lékové formy nebo nové cesty podání</i>
Harmonizace, MRP/DCP	
Článek 13 nař. 1234/2008	<i>Neshoda RMS/CMS při změně typu II u MRP/DCP přípravků</i>
Článek 29(4)	<i>Neshoda RMS/CMS u MRP/DCP procedury, z důvodu rizika pro veřejné zdraví</i>
Článek 30	<i>Harmonizační referral</i>

Referraly podle článků 107i, 20 a 31 z důvodu bezpečnosti – PRAC referraly

Průběh referral procedur

Start procedury	Se startem se zveřejňují Příloha I, Notifikace a informace o referralu, seznam otázek, harmonogram
Hodnocení (PRAC/CHMP)	
Doporučení PRAC/CHMP	Doporučení PRAC předáno CHMP pokud je do procedury zahrnut alespoň jeden CAP, jinak předáno na CMDh
Dohoda CMDh/doporučení CMDh	Pokud CMDh jednomyslně schválí doporučení PRAC – vydána tzv. Dohoda CMDh , pokud doporučení PRAC schválí CMDh většinou – předáno EK k vydání rozhodnutí
Rozhodnutí EK	Právně závazné pro všechny členské státy

Závěr referralu – rozhodnutí EK/dohoda CMDh

- ☉ Příloha I** – seznam zahrnutých LP (u čl. 30 uvedeny pouze originální LP)
- ☉ Příloha II** – vědecké závěry a zdůvodnění
- ☉ Příloha III** – upravené znění textů SmPC, PIL a údajů na obalu LP
- ☉ Příloha IV** – podmínky rozhodnutí o registraci/podmínky pro zrušení/ pozastavení registrace

Článek 107i

Postup Unie pro naléhavé záležitosti (Urgent Union Procedure)

Referral dle článku 107i

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

Referral dle článku 107i

- 👁 V zájmu ochrany veřejného zdraví je možno rozhodnout o dočasném pozastavení registrace, zákazu vydávat nebo používat LP, nebo o předběžných opatřeních
- 👁 Odvolání nemá odkladný účinek

Referral dle článku 107i

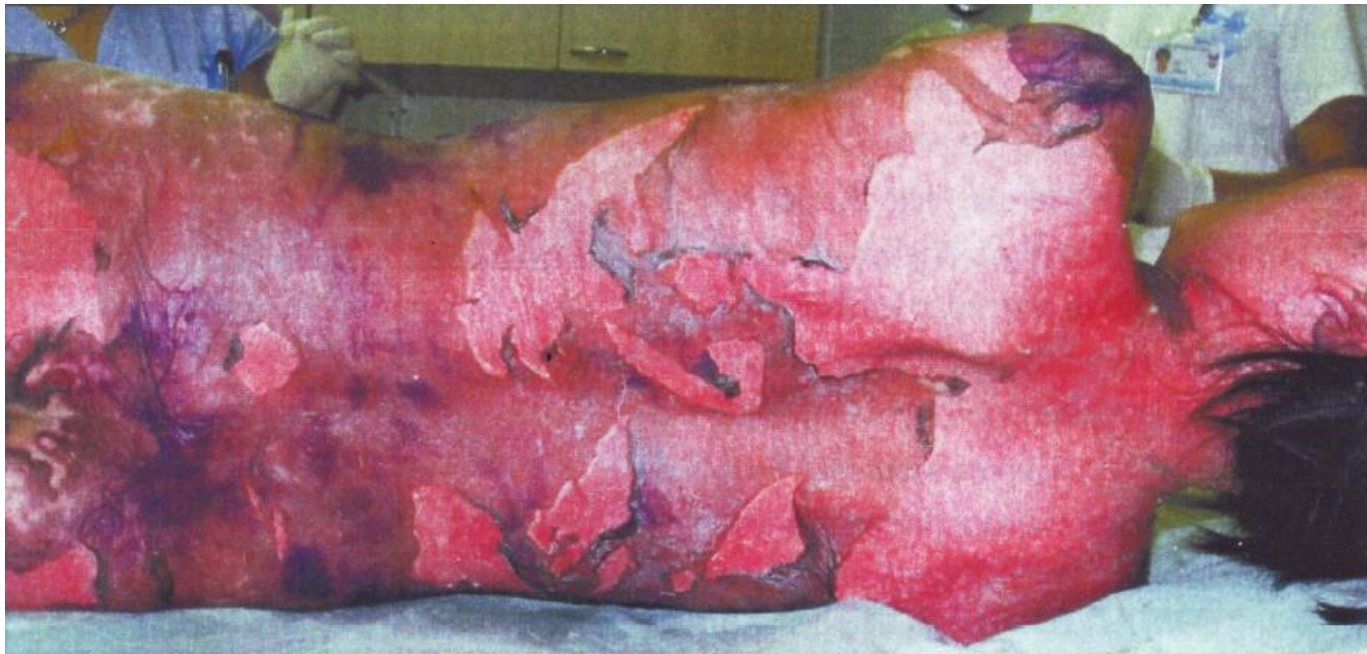
 **60 dní** od předložení dat držitelem

 **Žádné clock stopy**

 **Nelze re-examination**

Referral dle článku 107i - příklady

 Tetrzepam (SCARs) – 5/2013 pozastavení registrace



Referral dle článku 107i - příklady

Hydroxyethyl škrob (HES) – renální selhání, úmrtí

🕒 Art. 31 – 6/2013 suspension

🕒 Reexaminace + Art. 107i – 10/2013 změny registrace/RMMs

🕒 Art. 107i (výsledky PASS – nesprávně používán), zahájen 10/2017, dle PRAC suspension 1/2018, dle CMDh zachování registrace, RMMs. EK schválila 7/18

Referral dle článku 107i - příklady

 **Fenspirid** (arytmie)

 K léčbě kašle, v ČR není registrován

 FR pozastavila registraci pro riziko prodloužení QT, arytmii vč. torsade de pointes, předběžné opatření



 PRAC 5/2019 withdrawal

Článek 20

Referral podle článku 20

- ☉ Pouze pro **CAPs** (jinak se použije čl. 107i nebo čl. 31)
- ☉ spouští EC
- ☉ není stanovena maximální lhůta na ukončení
- ☉ hodnotí CHMP/PRAC – podle předmětu referralu
- ☉ rozhodnutí EK

Referral podle článku 20 - příklady

-  **Zinbryta** (daclizumab), poškození jater – EK 1/2018, RMMs, omezení používání
-  **Zinbryta** (závažné imunitní reakce) – PRAC 5/2018, suspension

Referral podle článku 20 - příklady

- 🌀 **Esmya** (ulipristal acetát), hepatotoxicita – EK 7/2018, RMMs
- 🌀 **Xofigo** (radium), riziko při současné léčbě Zytigou a prednisonem – EK 9/2018, RMMs
- 🌀 **Lemtrada** (alemtuzumab), imunitní a CV poruchy, úmrtí – referral zahájen 4/2019, předběžná opatření


Referral podle článku 20 - příklady

- 🕒 **Xeljanz** (tofacitinib), plicní embolie
- 🕒 Léčba RA, psoriatické artritidy, ulcerativní kolitidy
- 🕒 Ve studii s vyšší dávkou zvýšení plicní embolie, úmrtí
- 🕒 Hodnocen signál - Referral zahájen 5/2019
- 🕒 Předběžná opatření

Článek 31

Union Interest referral

Referral dle článku 31

 V případech týkajících se **zájmů Unie**, které souvisí s **kvalitou, bezpečností a účinností LP, resp. skupiny LP**

 **Hodnotí PRAC nebo CHMP**






Referral dle článku 31 - příklady

- **Fusafungin** (Bioparox), riziko SCARs – CMDh position 3/2016, revocation
- **Valproát** (riziko v těhotenství – PPP), zahájen 3/2017, EK 5/2018, RMMs
- **Retinoidy** (riziko v těhotenství – PPP, neuropsych. reakce). Zahájen 7/2016, EK 6/2018, RMMs

Referral dle článku 31 - Fluorochinolony

- 👁 **Fluorochinolony** (dlouhodobé/trvalé invalidizující NÚ), zahájen 2/2017, PRAC 10/2018, EK 3/2019, RMMs
- 👁 14 látek, stovky přípravků, přes 400 MAHs, indikace se týkaly prakticky všech tělesných orgánů – přibližně 100 různě definovaných indikací
- 👁 3 kola LoQ, cca 400 publikací, přes 2000 hlášení z EV
- 👁 2 konzultace s IDWP EMA, public hearing

Referral dle článku 31 - Fluorochinolony

-  Suspension 4 nefluorovaných chinolonů
-  Omezení indikací fluorochinolonů
-  Změny SmPC/PIL (b.4.2, 4.4. 4.8)
-  Za 5 let zhodnocení NÚ v harmonizované PSUSA
-  EMA PASS, DUS

Referral dle článku 31 - příklady

- 👁 **Metotrexát** (medication error – předávkování) – zahájen 4/2018
- 👁 **5-fluorouracil** (screening pro nedostatek DPD) – zahájen 3/2019
- 👁 **Vaginální krém s vysokým obsahem estradiolu** (Linoladiol N), riziko systémových NÚ – CHMP referral v r. 2014, závěry zrušeny EU soudním dvorem v 3/2019. 4/2019 zahájen PRAC referral

Závěr referralu dle článku 31 a 107i – změna registrace

Národní implementace:

- Změna registrace typu **IA_{IN}** nebo **IB C.I.1a** do **10 dnů** od vydání rozhodnutí EK nebo dle harmonogramu stanoveného v dohodě CMDh (pokud úpravy textů vyžadují další posouzení – změna typu **IB**, uvedeno na stránkách Ústavu)

Závěr referralu dle článku 31 a 107i – pozastavení/zrušení registrace

- Ústav zahajuje **SŘ ex offo** o pozastavení/zrušení registrace všech LP uvedených v příloze I (i pokud je ČR CMS)
 - do 10 dnů od doručení rozhodnutí EK/dohody CMDh
- V rozhodnutí o pozastavení registrace uvedeny **podmínky pro zrušení pozastavení registrace** z přílohy IV (popř. přílohy III)
- Zveřejnění informace o pozastavení/zrušení registrace na webových stránkách Ústavu



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