

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**FARMAKOVIGILANCE: VÝVOJ LÉKOVÉ REGULACE
A PŘEHLED PLATNÉ LEGISLATIVY**

**PHARMACOVIGILANCE: DRUG REGULATION
DEVELOPMENT AND LEGISLATION OVERVIEW**

Rigorózní práce

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant rigorózní práce: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

Hradec Králové 2019

Mgr. Michaela Manišová

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

Poděkování:

Děkuji svým kolegům z oddělení farmakovigilance a PharmDr. Janu Kostřibovi, Ph.D. za užitečné rady, připomínky a podněty k rigorózní práci. Za podporu děkuji také své rodině a nejbližším přátelům.

Abstrakt

Farmakovigilance: Vývoj lékové regulace a přehled platné legislativy.

Autor: Mgr. Michaela Manišová

Konzultant: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

Úvod: Farmakovigilance je vědní obor zabývající se odhalováním a hodnocením nežádoucích účinků a rizik spojených s užíváním léčivých přípravků po jejich uvedení na trh a provádění bezpečnostních opatření s cílem zamezit těmto rizikům.

Cíl: Analýza a souhrn legislativních požadavků Evropské unie pro farmakovigilanční aktivity zaměřené na humánní léčivé přípravky a jejich implementace v praxi. Trendy ve vývoji hlášení nežádoucích účinků u různých farmakovigilančních systémů (USA, ČR, EU), zhodnocení faktorů ovlivňujících reportování a hlavní přínosy spontánního hlášení.

Metodika: Jako zdroj informací byly použity právní normy Evropské unie, České republiky a Spojených států amerických, oficiální stránky lékových autorit, doporučené postupy vydané Evropskou lékovou agenturou, Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, harmonizační pokyny vydané Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na registraci a doporučení připravená Radou pro mezinárodní organizace lékařských věd. Pro praktickou část byly použity statistiky FDA z databáze FAERS, Výroční zprávy z let 2011 až 2016 databáze EudraVigilance a informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv, který publikuje SÚKL.

Výsledky: Práce prezentuje komplexní přehled legislativních požadavků v oblasti farmakovigilance pro humánní léčivé přípravky. Praktická část je zaměřena na hlášení nežádoucích účinků, které hraje významnou roli při identifikaci nových farmakovigilančních signálů, které mohou mít vliv na poměr přínosů a rizik.

Závěr: Farmakovigilance přispívá k ochraně veřejného zdraví a napomáhá k racionální farmakoterapii zajištěním maximálního účinku léčivého přípravku při minimu rizik. Hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků představují jeden z nejdůležitějších nástrojů farmakovigilance a odráží fungování farmakovigilančního systému. Shromáždění těchto hlášení a využití vhodných statistických a analytických metod umožňuje rychlou detekci nových bezpečnostních problémů a případná následná regulační opatření.

Abstract

Pharmacovigilance: Drug regulation development and legislation overview.

Author: Mgr. Michaela Manišová

Consultant: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

Introduction: Pharmacovigilance is a scientific discipline relating to the detection and evaluation of adverse drug reactions and other risks associated with the use of the medicinal products after marketing authorisation and implementation of the risk minimisation measures.

Objectives: To analyze the legislation requirements in the area of pharmacovigilance for the medicinal products for human use in the European Union and their implementation in practice. Trends in adverse drug reactions reporting in the various pharmacovigilance systems (United States, Czech Republic, European Union), evaluation of the factors affecting reporting and the main benefits of spontaneous reporting.

Methods: The legal requirements of the European Union, the Czech Republic and the United States was used as the source of information, followed by the official website of the Drug Regulatory Authorities, the best practices guidelines prepared by the European Medicines Agency and by the Food and Drug Administration, the harmonization guidelines issued by the International Council for the Harmonization of Technical Requirements for Registration and recommendations prepared by the Council for the International Organization of Medical Sciences. For the practical part of the thesis, FDA statistics from the FAERS database, EudraVigilance Annual Reports from 2011 until 2016 and the SÚKL report were used.

Results: The thesis presents a comprehensive overview of pharmacovigilance regulatory requirements for human medicinal products. The practical part focuses on the reporting of the adverse drug reactions that is important in the identification of new pharmacovigilance signals and can have an impact on the benefit risk ratio.

Conclusions: Pharmacovigilance contributes to the protection of public health and to the rational pharmacotherapy by ensuring the maximum efficacy of the medicinal product and risk minimisation. Reporting of the adverse drug reactions represents one of the most important pharmacovigilance tool and reflect the effectiveness of the pharmacovigilance system. The collection of these case reports and the use

of appropriate statistical and analytical methods enables rapid detection of new safety issues and regulatory action.

„Primum non nocere“

Hippokrates

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT.....	5
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD.....	16
CÍLE RIGORÓZNÍ PRÁCE	18
1 . TEORETICKÁ ČÁST.....	19
1.1 METODIKA.....	20
1.2 VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ.....	21
1.2.1 FARMAKOVIGILANCE A JEJÍ DEFINICE	21
1.2.2 FARMAKOVIGILANČNÍ SYSTÉM	21
1.2.3 NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK (<i>ADVERSE DRUG REACTION</i>)	21
1.2.4 NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODA (<i>ADVERSE EVENT</i>)	22
1.3 HISTORICKÉ UDÁLOSTI VÝZNAMNĚ OVLIVŇUJÍCÍ OBLAST LÉKOVÉ REGULACE A FARMAKOVIGILANCE.....	23
1.4 EPIDEMIOLOGIE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ	30
1.5 REGULACE FARMAKOVIGILANCE: CELOSVĚTOVÝ POHLED.....	32
1.5.1 SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE (<i>WORLD HEALTH ORGANISATION</i>)	32
1.5.2 RADA PRO MEZINÁRODNÍ ORGANIZACE LÉKAŘSKÝCH VĚD (<i>COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES</i>).....	33
1.5.3 MEZINÁRODNÍ RADA (PŘED ROKEM 2016 KONFERENCE) PRO HARMONIZACI TECHNICKÝCH POŽADAVKŮ NA REGISTRACE HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (<i>THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE</i>).....	35
1.5.4 EVROPSKÁ LÉKOVÁ AGENTURA (<i>EUROPEAN MEDICINES AGENCY</i>)	38
1.5.5 ÚŘAD PRO KONTROLU POTRAVIN A LÉČIV (<i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i>) ..	42
1.6 EVROPSKÝ FARMAKOVIGILANČNÍ SYSTÉM.....	44
1.6.1 EVROPSKÁ LEGISLATIVA	45
1.6.2 EUDRAVIGILANCE	47
1.6.3 SYSTÉM HLÁŠENÍ V EVROPĚ	47

1.6.4 ČESKÁ REPUBLIKA	48
1.7 SPRÁVNÁ FARMAKOVIGILANČNÍ PRAXE A NÁSTROJE	
FARMAKOVIGILANCE	51
1.7.1 KVALIFIKOVANÁ OSOBA ODPOVĚDNÁ ZA FARMAKOVIGILANCI (<i>QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE</i>)	52
1.7.2 ZÁKLADNÍ DOKUMENT FARMAKOVIGILANČNÍHO SYSTÉMU (<i>PHARMACOVIGILANCE SYSTEM MASTER FILE</i>)	53
1.7.3 FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY	53
1.7.4 SYSTÉM NA ŘÍZENÍ RIZIK.....	57
1.7.5 PERIODICKY AKTUALIZOVANÉ ZPRÁVY O BEZPEČNOSTI	63
1.7.6 POREGISTRAČNÍ STUDIE	64
1.8 MIMOEVROPSKÉ FARMAKOVIGILANČNÍ SYSTÉMY	66
1.8.1 LEGISLATIVNÍ POŽADAVKY NA FARMAKOVIGILANCI V USA	66
1.8.2 SYSTÉM HLÁŠENÍ V USA A DATABÁZE FAERS.....	71
1.8.3 STRATEGIE PRO HODNOCENÍ RIZIKA A JEHO ZMÍRNĚNÍ.....	72
2 . PRAKTICKÁ ČÁST	76
2.1 METODIKA.....	77
2.2 SYSTÉM HLÁŠENÍ V USA A VÝSTUPY Z DATABÁZE FAERS	79
2.3 SYSTÉM HLÁŠENÍ V ČESKÉ REPUBLICE A VÝSTUPY Z CDNÚ	84
2.4 SYSTÉM HLÁŠENÍ V EU A VÝSTUPY Z DATABÁZE EUDRAVIGILANCE	89
DISKUZE	100
ZÁVĚR	108
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	109
SEZNAM OBRÁZKŮ	130
SEZNAM TABULEK.....	131
SEZNAM GRAFŮ	131
SEZNAM PŘÍLOH.....	132
PŘÍLOHY	I

PŘÍLOHA 1: PŘEHLED PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ EU A ČR PRO FARMAKOVIGILANČNÍ OBLAST.....	II
PŘÍLOHA 2: CIOMS FORM.....	V

SEZNAM ZKRATEK

ACO	<i>Addendum to the Clinical Overview</i> (dokument, který se předkládá při žádosti o prodloužení registrace léčivého přípravku)
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i> (léková agentura ve Francii)
BLA	<i>Biologics License Application</i> (žádost o registraci biologického léčiva, Spojené státy americké)
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i> (Výbor pro moderní terapie při Evropské lékové agentuře)
CBER	<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i> (Centrum pro hodnocení a výzkum biologických léčiv, které je součástí Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv)
CCSI	<i>Company Core Safety Information</i> (základní bezpečnostní informace o léčivém přípravku)
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i> (Centrum pro hodnocení léčiv a výzkum, které je součástí Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv)
CDNÚ	Centrální databáze hlášení nežádoucích účinků
CES	<i>Clinical Expert Statement</i>
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> (sbírka federálních nařízení pro Spojené státy americké)
CHPM	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Výbor pro humánní léčivé přípravky při Evropské lékové agentuře)
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> (Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd)
CMDh	<i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures — human</i> (Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (Výbor pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění při Evropské lékové agentuře)
CP	<i>Centralised procedure</i> (centralizovaný typ registrace)
CVMP	<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i> (Výbor pro veterinární léčivé přípravky při Evropské lékové agentuře)
ČR	Česká republika

DCP	<i>Decentralised procedure</i> (decentralizovaný typ registrace)
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i> (informační dopis pro zdravotnické pracovníky)
DSUR	<i>Development Safety Update Report</i> (zpráva o bezpečnosti pro léčivo ve vývoji)
EHP	Evropský hospodářský prostor
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Evropská léková agentura)
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i> (dřívější označení pro Evropskou lékovou agenturu)
ENCePP	<i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance European Union Post-authorization Study</i> (registr neintervenečních poregistračních studií)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (evropská veřejná zpráva o hodnocení léčivého přípravku)
ETASU	<i>Elements to assure safe use</i> (požadavky pro zajištění bezpečného používání léčivého přípravku)
EU	<i>European Union</i> (Evropská unie)
EURD list	<i>List of European Union Reference Dates and frequency of submission of periodic safety update reports</i> (seznam obsahující referenční data a četnost předkládání periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti v Evropské unii)
EVCTM	<i>EudraVigilance Clinical Trials Module</i> (modul pro hlášení nežádoucích účinků do databáze EudraVigilance z klinických studií)
EVDAS	<i>Eudravigilance Data Analysing System</i> (systém pro pravidelnou analýzu hlášení o podezření na nežádoucí účinky z databáze EudraVigilance)
EVPM	<i>EudraVigilance Post-authorization Module</i> (modul pro hlášení nežádoucích účinků do databáze EudraVigilance v poregistračním období)
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i> (databáze a systém pro hlášení nežádoucích účinků spravovaný Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
FDAAA	<i>Food and Drug Administration Amendments Act</i> (FDA doplňující zákon)
FDAMA	<i>Food and Drug Administration Modernization Act</i> (Zákon o modernizaci FDA)

FDASIA	<i>Food and Drug Administration Safety and Innovation Act</i> (FDA bezpečnostní a inovační zákon)
FDCA	<i>Food, Drug, and Cosmetic Act</i> (Zákon o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích)
GVP	<i>Guideline on Good Pharmacovigilance Practices</i> (pokyny pro správnou farmakovigilanční praxi)
HMPC	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i> (Výbor pro rostlinné léčivé přípravky při Evropské lékové agentuře)
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i> (Mezinárodní rada, před rokem 2016 konference, pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků)
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i> (jednotlivé hlášení podezření na nežádoucí účinky)
INN	<i>International Non-proprietary Name</i> (mezinárodně nechráněný název)
LP	Léčivý přípravek
MEB	<i>Medicines Evaluation Board</i> (léková agentura v Nizozemí)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Mezinárodně uznaná lékařská terminologie)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (léková agentura Velké Británie)
MMR	<i>Mumps, Measles, Rubella</i> (vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám)
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i> (registrační procedura vzájemného uznávání)
NDA	<i>New Drug Application</i> (žádost o registraci originálního léčivého přípravku, Spojené státy americké)
NP	<i>National procedure</i> (národní typ registrace)
NSAID	<i>Non-steroidal Antiinflammatory Drug</i> (nesteroidní antiflogistika)
NÚ	nežádoucí účinek
OSN	Organizace spojených národů
OTC	<i>Over the Counter</i> (volně prodejný léčivý přípravek, nevyžaduje lékařský předpis)
PASS	<i>Post-authorisation Safety Study</i> (poregistrační studie bezpečnosti)
PAES	<i>Post-authorization Efficacy Study</i> (poregistrační studie účinnosti)

PDCO	<i>Paediatric Committee</i> (Pediatrický výbor při Evropské lékové agentuře)
PDSS	<i>Post-injection Delirium Sedation Syndrome</i>
PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i> (Zákon o poplatcích za léčivé přípravky na lékařský předpis)
PFDA	<i>Pure Food and Drug Act</i> (Zákon o potravinách a léčivech)
PhVWP	<i>The Pharmacovigilance Working Party</i> (pracovní skupina pro farmakovigilanci)
PIL	<i>Patient Information Leaflet</i> (příbalová informace pro pacienta)
PMDA	<i>The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i> (japonská léková agentura)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (Farmakovigilační výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků při Evropské lékové agentuře)
PSMF	<i>Pharmacovigilance System Master File</i> (základní dokument farmakovigilančního systému)
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> (periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti)
PSUSA	<i>Periodic Safety Update Report single assessment</i> (jednotné hodnocení periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti)
QPPV	<i>Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance</i> (kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci)
Rx	léčivý přípravek vyžadující lékařský předpis
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i> (strategie pro vyhodnocení a zmírnění rizik, používá se ve Spojených státech amerických)
RiskMAPs	<i>Risk Minimization Action Plans</i> (plány na snižování rizik pro léčivé přípravky registrované ve Spojených státech amerických)
RMP	<i>Risk Management Plan</i> (plán na řízení rizik)
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> (závažná nežádoucí příhoda)
SUSAR	<i>Suspected unexpected serious adverse reactions</i> (podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek)
SmPC	<i>Summary Of Product Characteristics</i> (souhrn údajů o přípravku)
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i> (standardizované dotazy pro slovník Mezinárodně uznané lékařské terminologie)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv

UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i> (Centrum pro monitorování nežádoucích účinků v Uppsale)
USA	Spojené státy americké
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Světová zdravotnická organizace)

ÚVOD

Tématem předkládané rigorózní práce je farmakovigilance, vývoj lékové regulace a přehled platné legislativy. Zvolená oblast a problematika je mě velice blízká, protože pracuji na farmakovigilančním oddělení v mezinárodní farmaceutické firmě. Důvodů, které mě vedly k výběru tohoto tématu, bylo hned několik. V první řadě bylo mým cílem zvolit problematiku a oblast farmacie, která je aktuální, relativně nová a současně má dlouhodobou perspektivu dalšího rozvoje. Farmakovigilance dle mého názoru tato kritéria splňuje. Navíc oblast farmakovigilanční legislativy a požadavků není v české literatuře komplexně zpracovaná. Práce prezentuje současné legislativní požadavky Evropské unie (včetně České republiky), které jsou doplněny mezinárodními pokyny a doporučenými postupy. Okrajově popisuje také mimoevropské prostředí – lékovou regulaci Spojených států amerických. Mimo komplexního přehledu práce slouží jako zdroj užitečných odkazů a informací pro čtenáře.

Při tvorbě rigorózní práce jsem použila především metodu analytickou pro podrobný rozbor a popis farmakovigilančního systému, jeho významu, fungování a poznání jednotlivých činností v oblasti farmakovigilance. Dále jsem při psaní práce využila deskriptivní a komparativní metody. Jako hlavní zdroj informací byly použity právní normy Evropské unie, České republiky a Spojených států amerických, oficiální stránky lékových autorit, doporučené postupy vydané Evropskou lékovou agenturou (*Good Pharmacovigilance Practice*), doporučené postupy vydané Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (*Guidance for Industry*), harmonizační pokyny vydané Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na registraci a doporučení připravená Radou pro mezinárodní organizace lékařských věd. Práci bych ráda věnovala studentům farmacie pro rozšíření znalostí a také budoucím uchazečům o práci farmakovigilančního specialisty ve farmaceutické firmě.

Pojem farmakovigilance má svůj etymologický původ v řečtině (pharmakon=léčivo) a v latině (vigilare=sledovat). Do češtiny můžeme pojem přeložit jako léková bdělost. Farmakovigilance je vědní obor zabývající se odhalováním a hodnocením nežádoucích účinků a dalších rizik spojených s užíváním léčivých přípravků a prováděním bezpečnostních opatření s cílem zamezit těmto rizikům. Zahrnuje systém hlášení nežádoucích účinků a sledování bezpečnosti léčivých přípravků po uvedení na trh. Již ve fázi vývoje a klinického zkoušení se sleduje bezpečnostní profil

léčiva a plánují farmakovigilanční aktivity. Farmakovigilance přispívá k ochraně veřejného zdraví a napomáhá k racionální farmakoterapii zajištěním maximálního léčebného účinku léčivého přípravku při minimu rizik. V kapitole 1.2 se blíže seznámíme se základními pojmy a definicemi jako jsou farmakovigilanční systém a nežádoucí účinek.

Počátky tohoto odvětví sahají do první poloviny 19. století, kdy britský lékařský časopis *The Lancet* začíná sbírat informace o nežádoucích účincích a to na základě nešťastné náhody, kdy po aplikaci celkového anestetika chloroformu došlo k úmrtí mladé dívky. Jak dále bude popsáno v kapitole 1.3, léková regulace a farmakovigilanční požadavky byly významně ovlivňovány tragickými událostmi s léčivými přípravky, které měly za následek úmrtí či jiné závažné poškození zdraví. Postupně docházelo ke zpříšňování požadavků na kvalitu, účinnost a bezpečnost léčivých přípravků a vznikaly lékové autority, jejichž cílem je dohlížet na dodržování stanovených pravidel a právních norem. Kapitola 1.4 pojednává o výskytu nežádoucích účinků léčiv, jejich souvislosti s hospitalizací a úmrtím pacientů a následný dopad na systém zdravotní péče, včetně farmakoekonomiky. Historie farmakovigilance a epidemiologie nežádoucích účinků podtrhují přínos a význam farmakovigilance v širším kontextu. Kapitola 1.5 popisuje klíčové lékové agentury a mezinárodní organizace, které přispívají k vytváření metodických postupů a tím i k vývoji farmakovigilance. Kapitola 1.6 blíže specifikuje evropský farmakovigilanční systém, včetně systému České republiky. Jednotlivým nástrojům farmakovigilance a implementaci legislativních požadavků do praxe je věnována kapitola 1.7. Vývoj legislativních požadavků na sledování bezpečnosti léčivých přípravků na území Spojených států amerických je obsažen v kapitole 1.8. Příloha obsahuje přehled právních předpisů Evropské unie a České republiky pro farmakovigilanční oblast.

CÍLE RIGORÓZNÍ PRÁCE

Cílem rigorózní práce je vytvořit souhrnný přehled jednotlivých farmakovigilančních nástrojů, analyzovat legislativní požadavky Evropské unie pro farmakovigilanční aktivity humánních léčivých přípravků a dále shrnout tyto požadavky do uceleného přehledu směrnic, nařízení, včetně doporučených postupů a jejich implementace v praxi (Správná farmakovigilanční praxe).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků představují jeden z nejdůležitějších nástrojů farmakovigilance a odrážejí fungování celého farmakovigilančního systému. Problematice hlášení je věnována praktická část rigorózní práce, s cílem sledovat trendy v hlášení, faktory, které reportování ovlivňují, určit hlavní limity spontánního hlášení. Byly zvoleny následující farmakovigilanční systémy: Spojené státy americké, Česká republika a Evropská unie. Tato část je dále doplněna o příklady nově detekovaných bezpečnostních rizik za rok 2016 na základě informací z databáze nežádoucích účinků Eudravigilance.

1 . TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Metodika

Jako hlavní zdroj informací pro teoretickou část byly použity právní normy EU (databáze EUR-Lex), ČR (Portál veřejné správy Ministerstva vnitra) a USA (*Electronic Code of Federal Regulations*), oficiální internetové stránky mezinárodních organizací (WHO, CIOMS, ICH), oficiální internetové stránky lékových autorit (EMA, FDA), doporučené postupy vydané EMA (*Good Pharmacovigilance Practice*), doporučené postupy vydané FDA (*Guidance for Industry*), harmonizační pokyny vydané Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na registraci a doporučení připravená Radou pro mezinárodní organizaci lékařských věd. K vypracování kapitoly 1.2 (historické události ovlivňující lékovou regulaci) a kapitoly 1.3 (epidemiologie nežádoucích účinků) byl využit internetový vyhledávač www.google.com. Byly zadány klíčové výrazy: „post-marketing withdrawal“, „drug regulation history“, „incidence of adverse drug reactions“, „adverse drug reactions epidemiology“.

1.2 Vymezení základních pojmů

1.2.1 Farmakovigilance a její definice

WHO definuje farmakovigilanci jako vědu a aktivity spojené s *detekováním, hodnocením, pochopením a prevencí NÚ* nebo jiných problémů spojených s užíváním LP. [1]

V české legislativě se farmakovigilancí rozumí *dohled* nad léčivy směřující k *zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti* LP. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost LP, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření. [2]

1.2.2 Farmakovigilanční systém

Farmakovigilanční systém je definován v článku 1 odstavci 28d směrnice 2010/84/EU jako *systém určený ke sledování a hlášení nežádoucích účinků* využívaný držiteli rozhodnutí o registraci a členskými státy a dále k plnění dalších, legislativně stanovených farmakovigilančních úkolů a odpovědností. Systém napomáhá ke *sledování bezpečnosti registrovaných LP* a ke zjišťování jakýchkoli změn v poměru jejich rizika a prospěšnosti. [3]

Podrobný popis farmakovigilančního systému používaného držitelem rozhodnutí o registraci je obsažen v PSMF. Tento dokument může být aplikován na jeden i více registrovaných LP. [4] Držitel rozhodnutí o registraci může mít zavedeno více farmakovigilančních systémů pro různé LP (např. specifický farmakovigilanční systém pro vakcíny).

1.2.3 Nežádoucí účinek (*Adverse drug reaction*)

Nežádoucím účinkem LP se rozumí *nepříznivá a nezamýšlená* odezva na jeho podání. *Závažný NÚ* má za následek smrt, ohrožuje život, vyžaduje hospitalizaci nebo způsobí prodloužení probíhající hospitalizace, vede k trvalému nebo významnému poškození zdraví, pracovní neschopnosti nebo se projevuje jako vrozená anomálie či vada u potomků. NÚ, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu s informacemi uvedenými v SmPC u registrovaného LP, nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného LP, který není registrován, je označován jako *neočekávaný NÚ*. [5]

Definice NÚ byla v evropské legislativě upravena a rozšířena směrnicí 2010/84, aby pokrývala škodlivé a nezamýšlené účinky nejen po užití LP v běžném dávkování a schválené indikaci, ale také po použití mimo schválenou indikaci, nebo v rozporu s podmínkami registrace (*off-label use*). Definice byla rozšířena o NÚ, které se vyskytnou po předávkování (*overdose*), nesprávném použití (*misuse*), zneužití (*abuse*) a při lékových pochybení (*medication errors*).

1.2.4 Nežádoucí příhoda (*Adverse event*)

Nežádoucí příhoda znamená nepříznivou změnu zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem LP, kromě transfuzního přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem. [6] Z výše uvedeného vyplývá, že ***kauzalita není známá*** u nežádoucí příhody, na rozdíl od NÚ, kde existuje alespoň možná kauzální souvislost.

1.3 Historické události významně ovlivňující oblast lékové regulace a farmakovigilance

Přehled významných historických mezníků v této kapitole by měl nastínit historii a vývoj farmakovigilance a dále poukázat na to, jak je farmakovigilanční sledování důležité pro klinickou praxi, protože nám umožňuje získávat nové informace o bezpečnostním profilu LP. Níže uvedené tragédie ohrozily pacienta na životě, vedly ke smrti pacientů, případně měly za následek závažné zdravotní důsledky. Zároveň však byly spouštěčem pro změnu v přístupu uvádění nových LP na trh a jejich dalšího sledování.

1848: Chloroform a první reportování NÚ v Evropě

První požadavky na reportování NÚ byly navrženy po události v roce 1848, kdy 15letá dívka zemřela po podání celkového anestetika chloroformu, které bylo použito z důvodu odstranění zarostlého nehtu na prstu nohy. Lékařský časopis *The Lancet* sestavil komisi a vyzývá lékaře Velké Británie k hlášení úmrtí související s celkovou anestézií. [7]

1937: Elixír sulfanilamidu a toxický diethylenglykol

V roce 1937 došlo v USA k více než 100 úmrtím, především dětí, po použití antibiotika sulfanilamidu ve formě elixíru. Příčinou úmrtí byla látka diethylenglykol, která se v přípravku použila jako rozpouštědlo. Nutno podotknout, že tato látka se pro svou sladkou chuť přidávala v té době také do zubních past či sirupů. Sulfanilamid se běžně používal ve formě tablet, až v roce 1937 firma Massengill uvedla na trh novou lékovou formu, která nebyla testovaná na toxicitu, protože v té době ***neexistoval zákon pro uložení povinnosti provedení bezpečnostní studie***. Ani vedoucí farmaceut a chemik firmy Harold Watkins o toxicitě diethylenglykolu neměl tušení, ačkoliv již v roce 1930 se objevil první fatální případ s diethylenglykolem a studie publikované v odborných časopisech poukazovaly na případy poškození nebo selhání ledvin v souvislosti s aplikací diethylenglykolu. Sulfanilamid ve formě elixíru měl usnadnit polykání a byl tedy určen především pro dětskou populaci k léčbě infekčních onemocnění. Diethylenglykol byl zvolen jako rozpouštědlo pro své vlastnosti: je bez zápachu a má sladkou chuť. Je to látka vysoce toxická, způsobuje zvracení, průjmy, křeče, dehydrataci, metabolickou acidózu, renální a jaterní selhání. [9]

Vzhledem k tomu, že v USA to nebyla jediná tragédie týkající se NÚ (další z nich jsou například případy úmrtí nebo oslepnutí po užití dinitrofenolu, který byl oblíbeným přípravkem užívaným pro snížení hmotnosti), důsledkem bylo zavedení nového Federálního zákona o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích (*Food, Drug, and Cosmetic Act*), který ukládá povinnost pro farmaceutické společnosti vyrábějící LP provádět *studie bezpečnosti na zvířatech (preklinické testování) před uvedením LP na trh*. Výsledky těchto studií jsou předloženy FDA pro zhodnocení. Společnost Massengill v té době zaplatila ve správním řízení minimální pokutu a to kvůli nesprávnému označení přípravku. Elixír je léková forma, kde je účinná látka rozpuštěna v roztoku s podílem alkoholu, který v přípravku se sulfanilamidem nebyl obsažen. Kdyby měl přípravek označení roztok, tak by firma na základě tehdy platného zákona z roku 1906 souzena nebyla vůbec. [10] Na *obrázku 1* je fotografie originální láhve s obsahem nebezpečného elixíru sulfanilamidu.



Obrázek 1: Originální láhev s obsahem elixíru sulfanilamidu [8]

1952: Chloramfenikol a aplastická anémie

Širokospektré antibiotikum chloramfenikol bylo uvedeno na trh v USA a Velké Británii v roce 1948. O dva roky později se objevily první případy úmrtí v důsledku aplastické anémie. Na základě informací z patientského registru došlo mezi lety 1955 a 1958 ve Velké Británii celkem k 856 úmrtím následkem aplastické anémie nebo agranulocytózy, z toho 19 bylo po podání chloramfenikolu. [11, 12] Tento NÚ je kategorizován jako typ B, tedy reakce, kterou nelze vyvodit z farmakologického účinku aktivní látky a nelze jej tedy ani předpovídat. Vzniká na základě imunologické či neimunologické hypersensitivity a tudíž každý pacient může reagovat individuálně.

Na tomto příkladu si můžeme ukázat, že pouze preklinické a klinické zkoušení je nedostačující a je nezbytné bezpečnost léčiva dále sledovat v poregistračním období.

Klinické zkoušení nám odhalí pouze část bezpečnostního profilu léčiva. *Studie probíhají v podmíněném a kontrolovaném prostředí, kde je léčivo testováno pouze u vybraného vzorku populace, navíc je počet pacientů ve studii omezený. Po uvedení na trh je léčivo užíváno také u pacientů, na kterých původně nebylo testováno* (například pacienti s další medikací, s vrozenými predispozicemi či rizikovými faktory). Právě zde má farmakovigilance své místo, protože plánuje aktivity pro identifikaci a prevenci nových rizik. Účinným nástrojem může být například poregistrační studie, která je zaměřena na bezpečnost či účinnost léčiv v konkrétně definované populaci.

1957: Thalidomidová tragédie

Thalidomid (známý pod obchodním názvem Contergan), vyráběný německou firmou Chemie-Grünenthal, byl uveden na trh v Německu v roce 1957 a prodáván i bez lékařského předpisu jako bezpečné hypnotikum a sedativum. Přípravek byl doporučován také těhotným ženám, kterým měl navíc ulevit od ranních nevolností. [14, 15]

Thalidomid byl v průběhu roku 1960 uveden na trh v dalších evropských státech, v Latinské Americe, Kanadě, celkově ve více než 48 zemích. Německý výrobce chtěl rozšířit prodej Conterganu také do USA, kde však byla žádost o registraci zamítnuta. Americká legislativa stanovovala 60 denní lhůtu pro zhodnocení LP, který má být uveden na trh. Pokud byly předkládané informace o LP neúplné, FDA hodnotitel měl právo registraci zamítnout, případně si vyžádat dopňující bezpečnostní data. Lékařka a farmakoložka Frances Kelseyová, která nově do úřadu nastoupila, zjistila při hodnocení thalidomidu hned několik nedostatků: studie chronické toxicity nebyly prováděny dostatečně dlouho, farmakokinetické údaje o absorpci a eliminaci byly nedostatečné. Dále se ukázalo, že léčivo se dostatečně nevstřebává a při podání vysokých dávek se neobjevily žádné NÚ. Byly zde však pochybnosti, že při změně podmínek (nemoc, jiná medikace) by se absorpce mohla změnit a tím i objevit toxické účinky. Registrace thalidomidu byla v USA zamítnuta. [14, 16]

Současně se v Evropě začínají objevovat první zprávy o případech dětí narozených s vývojovými vadami. V listopadu 1961 na zasedání dětských lékařů německý pediatr Widukind Lenz vyslovil podezření, že vývojové vady souvisí s užíváním thalidomidu. [17] Odhaduje se, že celosvětově bylo postiženo vrozeným defektem končetin (fokomelie), viz *obrázek 2*, více než 10 000 nově narozených dětí. [16] Toto číslo však může být ve skutečnosti mnohonásobně vyšší. Na thalidomidové

aféře si uvědomíme pozitivní přínos lékové regulace, která v té době byla v USA přísnější než v Evropě.



Obrázek 2: Dítě postižené fokomelií [13]

Aféra s thalidomidem měla významný legislativní dopad. Zpřísnily se podmínky pro uvádění LP na trh. V roce 1962 prošly zákony týkající se hodnocení bezpečnosti a účinnosti LP revizí. Byl vyžadován **průkaz účinnosti a bezpečnosti** před registrací léčiva. Kennedyho vláda připravila zákon, který nejen zpříšňoval pravidla schvalování nových léčiv, ale navíc žádal úplné **zveřejňování NÚ** a zákaz prodeje preparátů, které neprošly státní kontrolou. [18] Pravidla FDA se stala vzorem pro ostatní země. Nezbytnost testování nových LP sice prodloužila dobu zavádění do prodeje někdy až na deset let, ale zvýšila se jejich bezpečnost. Na sledování bezpečnosti po uvedení léčivého přípravku na trh začal být kladen mnohem větší důraz.

Thalidomid se v současné době v klinické praxi opět objevuje, přestože byl více než 30 let nedostupný kvůli svým teratogenním NÚ. V červenci roku 1998 byl thalidomid schválen FDA pro léčbu **erythema nodosum leprosum** – kožního zánětu pozorovaného u nemocných s leprou. Thalidomid je klasifikován jako imunomodulační látka a má vliv na zpomalování či zastavení novotvorby cév (angiogeneze). [19]

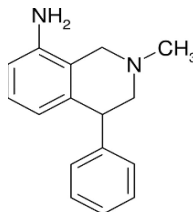
V EU je přípravek od dubna 2008 registrován centralizovaným typem registrace jako LP pro vzácná onemocnění, konkrétně k léčbě **mnohočetného myelomu**, pod obchodním názvem Thalidomide Calgene. [20] V USA a Velké Británii zajišťuje bezpečné užívání thalidomidu program STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*). V ČR mohou thalidomid předepisovat lékaři v šesti centrech, ve kterých bylo jeho podávání schváleno SÚKL v rámci Specifického léčebného programu a dále pacienti zařazeni do klinického hodnocení. [21]

1964: První databázové systémy

Systém žlutých karet (*Yellow cards system*) byl založen v roce 1964 britským lékařem Billem Inmanem jako reakce na aféru s thalidomidem a patří mezi první databázový systém hlášení NÚ v Evropě. [22] Velká Británie se stala vzorem, systémy pro hlášení NÚ postupně zavádějí další země.

1986: Nomifensine a význam spontánního hlášení

V roce 1960 bylo vyvinuto antidepresivum s účinnou látkou nomifensin (obchodní název Merital) patřící do kategorie inhibitorů zpětného vychytávání dopaminu. Chemickou strukturu nomifensinu zobrazuje *obrázek 3*. Ve srovnání s jinými možnostmi léčby deprese nezpůsoboval sedativní účinky, neměl nežádoucí anticholinergní efekt, neobjevily se případy syndromu z vysazení a nevykazoval interakce s alkoholem. [24] Zdál se být vhodným a bezpečným léčivem. V Evropě byl tento přípravek uveden na trh v roce 1976.



Obrázek 3: Molekula nomifensinu [23]

Systém hlášení ve Velké Británii (Yellow Card System) se ukázal velmi přínosným *pro detekování závažných NÚ*. Již v roce 1978 se vyskytly případy akutní hemolytické anémie a hepatotoxicity v souvislosti s užíváním nomifensinu. V roce 1986 byl nomifensine stažen celosvětově z trhu. [25]

Není pochyb o tom, že včasná detekce závažných NÚ přispívá k ochraně zdraví pacientů. Přehodnocování poměru rizik a přínosů v průběhu životního cyklu léčiva je základní činností farmakovigilance. Pokud rizika převyšují přínosy léčby, je LP z bezpečnostních důvodů staženo z trhu, několik příkladů shrnuje *tabulka 1*.

Tabulka 1: Vybraná léčiva schválená FDA a z bezpečnostních důvodů stažena z amerického trhu [26]

Účinná látka (obchodní název)	Farma- ceutická firma	Schválená indikace	Rok uvedení na trh	Stažení z trhu	Důvod stažení z trhu
Fenfluramine (Pondimin)	Wyeth- Ayerst	Potlačení chuti k jídlu, obezita	1973	1997	Poškození srdečních chlopní. Pozn.: Společně s phenterminem užíván <i>off-label</i> (označováno Fen- Phen), tato kombinace však nikdy nebyla schválena FDA.
Terfenadine (Seldane)	Hoechst Marion Roussel (nyní Sanofi)	Anti- histami- nikum	1985	1998	Život ohrožující srdeční problémy, převážně v kombinaci s erythromycinem či ketokonazolem.
Sibutramine (Meridia)	Knoll Pharmaceut icals	Potlačení chuti k jídlu, obezita	1997	2010	Zvýšené kardiovaskulární riziko, včetně infarktu myokardu.
Troglitazone (Rezulin)	Parke- Davis/ Warner Lambert (nyní Pfizer)	Anti- diabetikum	1997	2000	Nejméně 90 případů jaterního selhání a 63 případů úmrtí v USA.
Cerivastatin (Baycol)	Bayer A.G.	Hyper- choleste- rolemie	1998	2001	Rhabdomyolýza; 52 úmrtí celosvětově, 31 v USA, 385 případů vyžadujících hospitalizaci, 12 úmrtí v důsledku rhabdomyolýzy po užití cerivastatinu v kombinaci s gemfibrozilem.
Valdecoxib (Bextra)	G.D. Searle & Co.	NSAID (COX-2 inhibitor) lčba bolesti (hlavně artrózy)	2001	2005	Závažné kardiovaskulární riziko (případy infarktu myokardu, ischemická choroba srdeční), zvýšené riziko závažných kožních reakcí (toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnson syndrom), gastrointestinální krvácení.
Alosetron (Lotronex)	Prome- theus Labora- toriesInc.	Syndrom dráždivého tračnicku u žen	2000	2000	V USA 49 případů ischemické kolitidy, 21 případů závažné zácpy (z toho 10 vyžadovaly chirurgický zákrok), 5 hlášených případů úmrtí. Lotronex byl znovu uveden na trh v roce 2002 s přísnějším omezením v indikaci a REMS.
Natalizumab (Tysabri)	Biogen Idec	Crohnova choroba, roztrouše- ná skleróza (biologická lčba)	2004	2005	Progresivní multifokální leukoencefalopatie. Tysabri byl znovu uveden na trh v roce 2006 s REMS.

2004: Rofecoxib a přehodnocení stávajícího farmakovigilančního systému

Nesteroidní antiflogistikum rofecoxib, známý pod obchodním názvem Vioxx (obrázek 4) a používaný k léčbě akutní i chronické bolesti, byl stažen z trhu firmou Merck z důvodu závažného kardiovaskulárního rizika, včetně infarktu myokardu. V průběhu let 1999–2004 užívalo v USA rofecoxib téměř 107 milionů pacientů. Trestní oznámení na firmu Merck podalo přibližně 30 000 pacientů kvůli výskytu závažných NÚ [28]



Obrázek 4: Léčivý přípravek Vioxx (rofecoxib) [27]

Událost s rofecoxibem vedla k *přehodnocení stávajícího farmakovigilančního systému* a v EU měla za následek tvorbu nových legislativních požadavků. Nově byla například zavedena povinnost držitele rozhodnutí o registraci iniciovat *poregistrační studii bezpečnosti nebo účinnosti*, kterou může nařídit regulační autorita jako podmínku pro zaregistrování LP (tedy ještě před uvedením na trh), nebo kdykoliv během životního cyklu léčiva.

1.4 Epidemiologie nežádoucích účinků

NÚ léčiv mohou být příčinou hospitalizace pacienta a vedle ohrožení života představují současně nemalou zátěž pro zdravotnický systém ve formě zvýšených nákladů na léčbu. Rizika a NÚ spojené s léčbou mohou navíc způsobit ztrátu pacientovy důvěry v léčivo, případně v celý systém zdravotní péče. Efektivní využívání LP přispívá k vyšší kvalitě života a snižuje čas strávený v nemocnici. Tato kapitola zdůrazňuje význam farmakovigilance, proč je důležité sledovat a minimalizovat NÚ a dále odůvodňuje nezbytnost lékové regulace a význam legislativních požadavků.

Odhaduje se, že v roce 1994 bylo v USA pro závažné NÚ *hospitalizováno* více než **2 miliony pacientů** a **106 000 pacientů zemřelo**. NÚ léčiv se tak umístily na **4. až 6. místě v příčině úmrtí pacientů**. [29] V roce 1998 se v USA náklady na léčbu u pacientů s NÚ zvýšily o téměř 20 % na **339 496 598 dolarů**. [30]

Geriatrickí pacienti mají 4 krát vyšší pravděpodobnost, že budou hospitalizováni s problémy souvisejícími s NÚ. Těmto hospitalizacím lze v 88 % případů preventivně předcházet. [31]

Prospektivní analýza (sledované období od listopadu 2001 do dubna 2002) více než 18 000 hospitalizovaných pacientů ukázala, že ve Velké Británii souviselo **6,5 % hospitalizací s NÚ léčiv** a **více než 2 % pacientů přijatých do nemocnice pro NÚ zemřelo**. Ve většině případů se dalo předcházet výskytu NÚ vhodnou prevencí. Mezi nejčastěji uváděná léčiva jmenovitě patřily: nízké dávky acetylsalicylové kyseliny, diuretika, warfarin a nesteroidní antiflogistika. Jako nejčastější NÚ bylo popsáno krvácení do zažívacího traktu. Odhaduje se, že tyto hospitalizace představují roční náklady přibližně **706 milionů eur**. [32]

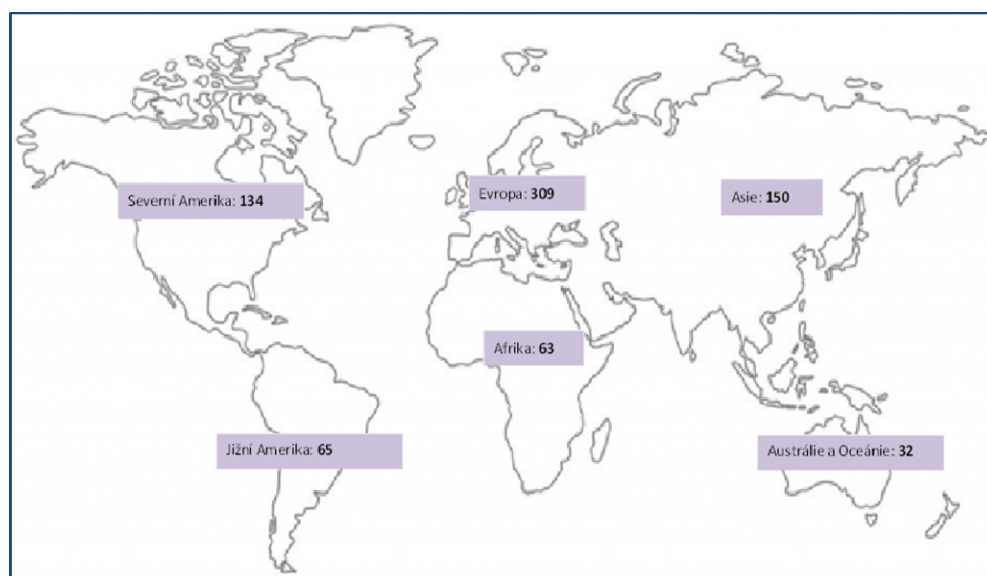
V Kanadě se celkové roční náklady související s hospitalizací v důsledku NÚ léčiv odhadují na **35 700 000 kanadských dolarů** (rok 2007). [33]

Bouvy a kol. (2015) se ve svém přehledu zaměřuje na evropský region. Na základě publikovaných observačních studií mezi lety 2000 a 2014 došli k závěru, že přibližně **3,6 %** pacientů bylo hospitalizováno z důvodu NÚ a zhruba **10 %** pacientů v nemocnicích má zkušenost s NÚ při léčbě. Méně než 0,5 % pacientů v důsledku NÚ zemře. [34]

Mezi lety 1953 až 2013 bylo z důvodu výskytu NÚ staženo celosvětově celkem **462 LP** (tento počet nezahrnuje tradiční rostlinné LP a volně prodejné přípravky). Na *obrázku 5* jsou zobrazeny jednotlivé regiony a počet LP, které byly staženy

z bezpečnostních důvodů z trhu. **Rozhodnutí o stažení LP bylo v 71 % provedeno na základě spontánního hlášení.** Mezi nejčastější NÚ, kvůli kterým byl LP stažen z trhu, patřila hepatotoxicita (81 případů), reakce imunitního systému (79 případů) a kardiotoxicita (63 případů). Zkracuje se doba od prvního zaznamenání NÚ po stažení léčiva z trhu. Před rokem 1960 je to 6 let a po roce 1960 se interval zkrátil na 3 roky. Tato doba se u novějších registrací dále zkracuje a to především **díky legislativním požadavkům a zavedení farmakovigilančních systémů.** [35]

Mezi jednotlivými zeměmi existují rozdíly v procesu stahování LP z trhu, což je dáno odlišnými legislativními požadavky. Větší **koordinace mezi regulačními autoritami a zvýšená transparentnost při hlášení podezření na NÚ** léčiv přispívají ke zlepšení stávajících rozhodovacích procesů při stahování LP z trhu. S ohledem na počet států a obyvatel je v Africe stahováno z trhu méně LP oproti ostatním zemím, tudíž se nebezpečná a zdraví škodlivá léčiva udrží na trhu dlouho. Mezi hlavní důvod patří slabá léková regulace a nedostatečný farmakovigilanční systém. Podle WHO pouze **4 %** afrických zemí mají dostatečný systém pro sledování NÚ a **39 %** zemí postrádá dostatečnou kapacitu v oblasti regulace. [36]



Obrázek 5: Mapa zobrazující jednotlivé regiony a počet léčivých přípravků, které byly staženy z bezpečnostních důvodů z trhu v letech 1953-2013 [36]

1.5 Regulace farmakovigilance: celosvětový pohled

Kapitola je zaměřena na mezinárodní organizace, jejichž odborníci přispívají k rozvoji farmakovigilance, vytváří jednotnou terminologii pro usnadnění komunikace všech zúčastněných stran a podílí se na tvorbě doporučených postupů v oblasti bezpečnosti léčiv (včetně biologických léčiv a vakcín). Mezi nejdůležitější organizace s globální působností, které budou blíže charakterizovány, patří Světová zdravotnická organizace (WHO), Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd (CIOMS) a Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (ICH). Klíčové regulační autority, jejichž pravomoci jsou definovány právními normami, reprezentují Evropská léková agentura (EMA) v EU a Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v USA.

1.5.1 Světová zdravotnická organizace (*World Health Organisation*)

WHO, oficiální logo viz *obrázek 6*, byla založena **7. dubna 1948** a své hlavní sídlo má ve švýcarské Ženevě. Od svého vzniku podporuje WHO mezinárodní technickou spolupráci v oblasti zdravotnictví, realizuje programy na potírání a úplné odstranění některých nemocí a usiluje o celkové zlepšení kvality lidského života. V současné době je součástí organizace **193 států**, včetně České republiky. [37]



Obrázek 6: Logo WHO [37]

WHO, která je součástí OSN, iniciovala desítky programů zaměřujících se nejenom na zdravotnická témata, ale také na bezpečnost léčiv. **Program pro mezinárodní monitorování léčiv** (*International Drug Monitoring*) vznikl po nešťastné aféře s thalidomidem v šedesátých letech minulého století (viz kapitola 2). Základním cílem programu je **identifikace a snižování rizik** způsobených LP. Projekt zdůrazňuje důležitost komunikace bezpečnostních otázek mezi jednotlivými zeměmi. Klade si za cíl **včasné sdílení a výměnu informací** a přípravu celosvětových standardů pro farmakovigilanční systémy. Koordinátorem projektu je nezávislá a nezisková organizace **Monitorovací centrum pro NÚ světové zdravotnické organizace v Uppsale**

(Uppsala Monitoring Centre). Do projektu je v současné době zapojeno **125 zemí**, Česká republika (SÚKL) se zapojila v roce 1992 (pozn. jako Československo jsme byli zapojeni již v roce 1968). [38] Farmakovigilanční centrum v Uppsale spolupracuje s národními farmakovigilančními centry a národními lékovými agenturami. Od roku 1978 spravuje UMC mezinárodní databázi NÚ *VigiBase*, kde jsou zasilány spontánní hlášení podezření na NÚ členskými státy (*hlášení je zcela dobrovolné*, nemá legislativní ukotvení). Shromážděná data jsou dále analyzována a v případě detekování nového závažného rizika systém umožňuje rychlou komunikaci prostřednictvím WHO. V dubnu 2017 databáze obsahovala více než **15 milionů hlášení**. [39]

1.5.2 Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)

CIOMS je mezinárodní, nevládní, nezisková organizace, která byla založena **v roce 1949** pod záštitou WHO a UNESCO. Logo organizace zobrazuje *obrázek 7*.



Obrázek 7: Logo CIOMS [40]

Mezi hlavní cíle organizace patří:

- usnadňovat a podporovat mezinárodní aktivity v oblasti biomedicínských věd
- udržovat vzájemné vztahy s národními a mezinárodními organizacemi
- iniciace a koordinace dlouhodobých programů jako je například etika v biomedicíně [40]

V rámci organizace fungují pracovní skupiny, které vytvářejí návrhy pro harmonizaci farmakovigilančních postupů. První pracovní skupina (CIOMS I) byla vytvořena v roce 1986 a zabývala se otázkou mezinárodního reportování NÚ. Postupně vznikaly další pracovní skupiny zaměřující se na určité oblasti a nástroje farmakovigilance. Výsledkem práce skupiny je závěrečná publikovaná zpráva (*Report of CIOMS Working Group*). Přehled pracovních skupin a vydaných zpráv tvoří *tabulku 2*. Některé reporty se staly podkladem pro přípravu mezinárodních pokynů ICH guidelines (viz kapitola 5.3).

Tabulka 2: Přehled publikovaných zpráv jednotlivých CIOMS pracovních skupin

(ke dni 26. 8. 2017) [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]

Pracovní skupina	Publikovaná zpráva	Obsah a doporučení	Rok vydání
CIOMS I	<i>International Reporting of Adverse Drug Reactions</i>	Zavádí definice, kritéria a standardní formulář (<i>CIOMS I Form</i>) pro mezinárodní hlášení NÚ (součástí přílohy 2) Podklad pro ICH E2A Guideline	1987
CIOMS II	<i>International Reporting of Periodic Drug Safety Update Summaries</i>	Navržen standardizovaný formát, obsah a četnost předkládání PSUR Podklad pro ICH E2C Guideline	1992
CIOMS III	<i>Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs</i>	Koncept CCSI, skládající se z minimálních údajů, které výrobce požaduje, aby byly uvedeny ve všech zemích, kde je LP uváděn na trh Podklad pro ICH E2C Guideline Vliv na právní předpisy (v Evropě požadavek na SmPC)	1995
CIOMS IV	<i>Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals</i>	Návrh na systematický přístup k hodnocení přínosů a rizik LP v případě zjištění nové bezpečnostní informace.	1998
CIOMS V	<i>Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches</i>	Zdroje pro ICSR. <i>Good case management practices</i> . Návrh na obsah PSUR a četnosti předkládání lékovým autoritám. Stanovení a využití údajů o expozici obyvatel pro hodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku. Požadavky na hlášení NÚ v různých zemích a jejich harmonizování.	2001
CIOMS VI	<i>Management of Safety Information from Clinical Trials</i>	Návrh na sběr, analýzu a vyhodnocování bezpečnostních informací z klinických studií. Systematický přístup k řízení rizik v průběhu vývoje léčivého přípravku	2005
CIOMS VII	<i>The Development Safety Update Report (DSUR) Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Report during Clinical Trials</i>	Doporučený obsah a formát dokumentu DSUR (souhrn informací o bezpečnosti LP během jeho vývoje a fáze klinického hodnocení)	2006
CIOMS VIII	<i>Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance</i>	Nové metody pro detekci farmakovigilančních signálů a jejich praktický dopad.	2010
CIOMS IX	<i>Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products</i>	Nástroje pro minimalizace rizik a jejich implementace na lokální a globální úrovni. Vyhodnocení účinnosti těchto	2014

Pracovní skupina	Publikovaná zpráva	Obsah a doporučení	Rok vydání
		nástrojů.	
CIOMS X	<i>Evidence Synthesis and Meta-Analysis</i>	Principy a využití meta-analýzy pro posuzování bezpečnosti LP	2016
CIOMS on standardizované MedDRA queries (SMQ)	<i>Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQs): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA</i>	Využívání SMQ při farmakovigilančních aktivitách. SMQ představuje standardizovaný přístup pro identifikaci ICSR	2016
CIOMS/WHO pro PV vakcín	<i>Definitions and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance</i>	Podpora sledování bezpečnosti vakcín na celém světě, doporučená terminologie a definice	2012
	<i>CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance</i>	Metody a praktické aspekty pro aktivní monitorování bezpečnosti vakcín	2017

CIOMS významně ovlivňuje rozvoj oboru farmakovigilance a přispívá ke globální harmonizaci postupů. Zavádí inovace pro farmakovigilanční nástroje (detekování signálů, systém na řízení rizik) a identifikuje možné nedostatky v procesech a v legislativě, čímž přispívá ke zlepšování stávajících farmakovigilančních systémů. Podílí se na vytváření definic a jednotné terminologie pro usnadnění komunikace na globální úrovni. Navrhuje formát a obsah důležitých farmakovigilančních dokumentů (jako je například DSUR, PSUR).

1.5.3 Mezinárodní rada (před rokem 2016 konference) pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)

Mezinárodní rada pro harmonizaci (logo viz *obrázek 8*) vznikla v Bruselu v dubnu v roce 1990 a představuje globální iniciativu, která *usiluje o celosvětovou standardizaci regulačních a vědeckých postupů klinického výzkumu, vývoje léčiv a registraci farmaceutických přípravků.*



Obrázek 8: Logo ICH [54]

Hlavním cílem organizace je dosažení globální harmonizace v otázce bezpečnosti, účinnosti a kvality LP. Její členové se skládají z odborníků působících ve farmaceutickém průmyslu a z lékových agentur. Sdružuje tedy regulační orgány a farmaceutické firmy a zapojeny jsou *EU, Japonsko, USA, od roku 2014 nově Švýcarsko a Kanada*. Rada připravuje *mezinárodně uznávané pokyny a standardy* pro farmaceutický vývoj a lékovou regulaci a diskutuje problematiku týkající se vědeckých i technických otázek registrace LP. [54] *Tabulka 3* uvádí souhrn postupů, které jsou aplikovatelné pro farmakovigilanční činnosti.

Tabulka 3: Přehled mezinárodních pokynů (*ICH guidelines*) vztahující se k farmakovigilanci (ke dni 26. 8. 2017) [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63]

Označení postupu	Název	Platnost	Obsah postupu
E1	<i>The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions</i>	27. 10. 1994	Zásady pro hodnocení bezpečnosti LP určených k dlouhodobé léčbě (chronické nebo opakované občasné použití po dobu delší než 6 měsíců) u život neohrožujících onemocnění; populační expozice v klinickém zkoušení léčiv určených k dlouhodobému užívání, požadavky na minimální počet pacientů v klinickém zkoušení
E2A	<i>Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</i>	27. 10. 1994	Požadavky na reportování NÚ v klinickém hodnocení <ul style="list-style-type: none"> • terminologie a definice • požadavky na hlášení autoritě Do 7 dnů smrtelné, život ohrožující, neočekávané NÚ Do 15 dnů ostatní závažné a neočekávané NÚ <ul style="list-style-type: none"> • minimální kritéria pro hlášení (identifikace pacienta, popis reakce, léčivo, identifikace hlásitele) • následné (<i>follow-up</i>) informace, které doplňují hlášení, obsaženy v příloze pokynu
E2B(R3)	<i>Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports</i>	Červenec 2013	Technická specifikace pro elektronické hlášení. Doplněno E2B(R3) <i>IWG Implementation: Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports</i>
E2C(R2)	<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>	17. 12. 2012	Postup definuje doporučený formát a obsah PBRER <ul style="list-style-type: none"> • PBRER představuje komplexní, stručnou a kritickou analýzu rizik a nových

Označení postupu	Název	Platnost	Obsah postupu
			informací ve schválené indikaci, které se objevily během sledovaného intervalu. Kumulativně analyzuje bezpečnost, účinnost a efektivitu léčivého přípravku <ul style="list-style-type: none"> • PBRER nahrazuje dřívější formát PSUR, který se zaměřoval na nové informace v oblasti bezpečnosti LP a implementace do referenční informace
E2D	<i>Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting</i>	12. 11. 2003	Požadavky na reportování NÚ po uvedení léčiva na trh <ul style="list-style-type: none"> • terminologie a definice • zdroje hlášení • požadavky na hlášení lékové autoritě • minimální kritéria pro hlášení • <i>Good case management practice</i>
E2E	<i>Pharmacovigilance Planning</i>	18. 11. 2004	Plánování farmakovigilančních aktivit v průběhu životního cyklu LP na základě jeho bezpečnostního profilu (známá a potenciální rizika, chybějící informace). Příloha postupu popisuje metody využívané ve farmakovigilanci.
E2F	<i>Development Safety Update Report</i>	17. 8. 2010	Postup definuje doporučený formát a obsah aktualizovaných zpráv bezpečnosti pro léčiva ve vývoji (u kterých probíhá klinické zkoušení) <ul style="list-style-type: none"> • roční periodicita podávání DSUR lékovým autoritám
E6(R2)	<i>Good Clinical Practices</i>	9. 11. 2016	Zásady Správné klinické praxe <ul style="list-style-type: none"> • terminologie • etická komise • povinnosti zkoušejícího (reportování NÚ, komunikace s etickou komisí, vykonávání klinického zkoušení v souladu s protokolem) • povinnosti zadavatele (komunikace s lékovými agenturami, financování studie, monitorování, nakládání s daty)
M1	<i>MedDRA terminology</i>	První verze slovníku vydána v roce 1999	Standardizovaný slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti. Aktualizace 2x ročně.

Pozn. Jednotlivé členské ICH země si pokyny implementují do vlastní legislativy, čímž se pokyny stávají právně závaznými.

1.5.4 Evropská Léková Agentura (*European Medicines Agency*)

EMA (oficiální logo viz *obrázek 9*) byla založena v roce 1995 a sídlí v Londýně. Do roku 2004 se nazývala Evropská agentura pro hodnocení léčiv (*European Medicines Evaluation Agency*). Důvodem vzniku bylo mimo jiné usnadnit registraci LP napříč EU. Představuje klíčovou autoritu na úrovni EU v oblasti monitorování bezpečnosti LP, humánních i veterinárních. [64]



Obrázek 9: Logo EMA [64]

Hlavní zodpovědnosti EMA v oblasti farmakovigilance stanovuje nařízení EU 726/2004 (povinnosti a administrativní struktura obsažena v Hlavě IV), směrnice 2001/83 a prováděcí nařízení 520/2012. Mezi hlavní cíle můžeme jmenovat ochranu veřejného zdraví, *koordinace farmakovigilančního systému EU mezi jednotlivými členskými státy, vypracovávání odborných vědeckých hodnocení a doporučení týkající se kvality, bezpečnosti a účinnosti LP*. Agentura *uděluje centralizovaný typ registrace* a kontinuálně dohlíží nad registrovanými LP. [65, 66, 67]

Součástí EMA jsou následující vědecké výbory a pracovní skupiny, které se specializují na určité kategorie LP:

1.5.4.1 Výbor pro humánní léčivé přípravky (*The Committee for Medicinal Products for Human Use*)

Hlavním úkolem CHMP (logo zobrazuje *obrázek 10*), jehož zřízení je v legislativě ukotveno v Hlavě II nařízení 726/2004, je *vypracování vědeckého stanoviska* pro jakýkoliv humánní LP zaregistrovaný centralizovanou procedurou.



Obrázek 10: Logo CHMP [68]

CHMP vypracovává *hodnocení pro žádosti o centralizovanou registraci LP* a pro prodloužení stávajících registrací (*renewal*). Při celoevropském přehodnocování bezpečnosti (tzv. *referral procedures*) Výbor úzce spolupracuje s PRAC, přihlíží k jeho doporučení a vypracovává vlastní vědecké stanovisko, které je předloženo Evropské Komisi pro finální rozhodnutí. Dále CHMP vypracovává stanovisko, pokud dojde k neshodě v hodnocení LP prostřednictvím postupu vzájemného uznávání. K dalším činnostem Výboru patří **publikování EPAR**, který obsahuje souhrn podmínek pro používání LP napsaný způsobem srozumitelným pro veřejnost. [65, 68]

1.5.4.2 Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

PRAC (oficiální logo viz *obrázek 11*) vznikl **v červenci 2012** v souvislosti se vstupem platnosti nové farmakovigilanční legislativy a nahradil stávající pracovní skupinu pro farmakovigilanci PhVWP. [69]



Obrázek 11: Logo PRAC [50]

PRAC je zodpovědný za *hodnocení a monitorování bezpečnosti humánních LP, připravuje doporučení* pro jakékoliv otázky v oblasti farmakovigilance a bezpečnosti LP. Mezi členy Výboru patří zástupci jednotlivých členských států EU, dále členové jmenovaní Evropskou Komisí, zástupci z řad zdravotnických pracovníků a pacientů. PRAC vydává *doporučení k systémům řízení rizik*, včetně *monitorování jeho efektivity*. Z dalších činností jmenujme *detekování, hodnocení, minimalizace rizik* a sdílení informací ohledně výskytu NÚ, navrhuje a *hodnotí poregistrační bezpečnostní studie*, podílí se na auditech ve farmakovigilanci. Přípravuje a vydává doporučení v rámci jakéhokoliv celoevropského poregistračního hodnocení založeného na farmakovigilančních údajích vztahujících se k humánním LP (tzv. *referral procedures*). [70]

PRAC má pravidelná zasedání každý měsíc, agenda a podrobné zápisy z jednání (*meeting minutes*) jsou volně přístupné veřejnosti na webových stránkách EMA. [71]

1.5.4.3 Výbor pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění (*The Committee for Orphan Medicinal Products*)

COMP (oficiální logo viz *obrázek 12*) byl zřízen na základě nařízení č. 141/2000 a **zodpovídá za revizi žádostí o registraci léčiv pro vzácná onemocnění**. Dále slouží Evropské Komisi při vytváření a vývoji politiky EU pro LP pro vzácná onemocnění a pomáhá při vypracovávání podrobných pokynů týkající se této skupiny léčiv. [72, 73]



Obrázek 12: Logo COMP [73]

1.5.4.4 Výbor pro moderní terapie (*The Committee for Advanced Therapies*)

Vznik CAT (logo viz *obrázek 13*) je legislativně ukotven v nařízení č. 1394/2007 (článek 20). Připravuje návrhy stanoviska týkajícího se kvality, bezpečnosti a účinnosti LP pro moderní terapie, ke konečnému schválení, které provádí CHMP. Mezi moderní terapii se řadí například **genová terapie, buněčná terapie, tkáňové inženýrství**. [74, 75]



Obrázek 13: Logo CAT [75]

1.5.4.5 Výbor pro veterinární léčivé přípravky (*The Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*)

CVMP (oficiální logo na *obrázku 14*) vydává **vědecká hodnocení týkající se veterinárních LP** v souladu s legislativními požadavky uvedenými v nařízení č. 726/2004. Účastní se procesu **registrace veterinárních přípravků** a monitoruje, zda veterinární léčiva splňují požadavky kvality, bezpečnosti a účinnosti v souladu se směrnicí č. 2001/82. CVMP je zahrnut do celoevropského přehodnocování bezpečnosti (*referral procedures*), pokud bylo zahájeno na základě podezření v oblasti bezpečnosti veterinárních léčiv.

K dalším činnostem CVMP patří *asistence při výzkumu a vývoji* nových veterinárních léčiv a vydávání doporučených postupů. [65, 76, 77]



Obrázek 14: Logo CVMP [77]

1.5.4.6 Výbor pro rostlinné léčivé přípravky (*The Committee on Herbal Medicinal Products*)

HMPC, jehož oficiální logo je na *obrázku 15*, byl zřízen na základě směrnice č. 2001/83/ES. Podílí se na tvorbě *rostlinných monografií*, vydává *vědecká hodnocení* v otázkách týkající se rostlinných LP. Tradiční rostlinné přípravky podléhají *zjednodušenému registračnímu procesu* v souladu s nařízením č. 726/2004 a směrnicí č. 2004/24. [65, 66, 78, 79]



Obrázek 15: Logo HMPC [79]

1.5.4.7 Pediatrický výbor (*The Paediatric Committee*)

Legislativním základem pro zřízení PDCO (logo viz *obrázek 16*) je nařízení č. 1901/2006. Výbor zodpovídá za *vědecké posuzování léčiv pro pediatrickou populaci*, poskytuje odborné poradenství v této oblasti a schvaluje *plány pediatrického výzkumu*. Plán obsahuje údaje o časovém harmonogramu a navržených opatřeních k prokázání jakosti, bezpečnosti a účinnosti LP u pediatrické populace. Cílem zavedení plánu pediatrického výzkumu do právního rámce je zajistit, aby se vývoj léčiv, které mají být potenciálně používány pro pediatrickou populaci, stal nedílnou součástí vývoje LP pro dospělou populaci. Plány se předkládají v rané fázi vývoje přípravku, aby byl dostatek času na *provedení studií u pediatrické populace* před předložením žádosti o registraci. CHMP může požádat PDCO o posouzení, zda je žádost o registraci v souladu s dotyčným schváleným plánem pediatrického výzkumu. PDCO zřizuje a aktualizuje *soupis léčebných potřeb pediatrické populace*. Tento soupis by měl uvádět stávající LP

používané u pediatrické populace a poukazovat na léčebné potřeby této populace a priority výzkumu a vývoje. [80, 81]



Obrázek 16: Logo PDCO [81]

1.5.4.8 Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy (*The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*)

Koordinační skupina (logo viz *obrázek 17*) byla zřízena na základě směrnice 2004/27/ES. Činnosti skupiny v oblasti farmakovigilance byly rozšířeny v roce 2012 směrnicí 2010/84/EU. CMDh **hodnotí a vydává stanovisko pro LP, které jsou registrovány procesem vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem.** Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu jmenovaného na období tří let, které může být prodlouženo. Na podporu harmonizace léčiv registrovaných v EU předávají členské státy každý rok koordinační skupině seznam LP, pro které by měl být vypracován **harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.** Při plnění svých úkolů v oblasti farmakovigilance, včetně **schvalování a sledování systémů řízení rizik,** se koordinační skupina opírá o vědecká posouzení a doporučení PRAC. [82, 83, 84, 85]



Obrázek 17: Logo CMDh [83]

1.5.5 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration*)

Americký FDA (oficiální logo na *obrázku 18*) byl založen **30. června 1906**, kdy vstoupil v platnost Zákon o potravinách a léčivech (*Pure Food and Drug Act*). [86]

FDA spadá pod ministerstvo zdravotnictví USA (*Department of Health and Human Services*) a skládá se z Kanceláře komisaře (*Office of the Commissioner*) a čtyř dalších oddělení (ředitelství), která mají pod svou správou odbory, které se soustředí

na užší oblasti působnosti. Kancelář komisaře, který je jmenován prezidentem USA, provádí centrální správu a řídí činnost FDA. Oddělení FDA jsou následující:

- Odbor pro potraviny a veterinární medicínu (*Office of Foods and Veterinary Medicine*)
- Odbor mezinárodních regulačních činností (*Office of Global Regulatory Operations and Policy*) zajišťuje činnosti FDA na mezinárodní úrovni, kterými jsou zejména sdílení dat (o nemocech, stavu výzkumu atd.), mezinárodní spolupráce a tvorba celosvětových standardů.
- Odbor pro koordinaci činností (*Office of Operations*)
- Odbor léčiv a tabákových výrobků (*Office of Medical Products and Tobacco*) – součástí tohoto odboru je **Centrum pro hodnocení léčiv a výzkum** (*Center for Drug Evaluation and Research*), který má na starosti schvalování LP, dohled nad dodržováním pravidel pro výrobu a distribuci léčiv a dermatologických výrobků (včetně kontroly a úpravy jejich označování). Centrum rozhoduje, která léčiva mohou být prodávána pouze na předpis, a kontroluje nezávadnost léčiv, které mají být a jsou prodávány na americkém trhu. Další z činností CDER je **hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčiv** a to Rx léčiv i OTC, podává informace zdravotnickým pracovníkům a pacientům, podílí se na tvorbě **doporučených postupů v oblasti farmakovigilance**, sleduje reklamní materiály a média zda neporušují zákony o reklamě a propagaci léčiv. [87]



Obrázek 18: Logo FDA [86]

1.6 Evropský farmakovigilanční systém

Na úvod této kapitoly si definujeme některé pojmy z oblasti legislativy EU. Právní předpisy EU můžeme rozdělit:

- nařízení (*regulations*)
- směrnice (*directives*)
- rozhodnutí (*decisions*)
- doporučení (*recommendations*)
- stanovisko (*opinion*)

Nařízení je nejsilnějším z právních aktů, podobají se zákonům, ale na rozdíl od zákonů vnitrostátních, **platí ve všech členských zemích EU**. Nařízení má **obecnou závaznost**. Je závazné v celém rozsahu a **přímo použitelné** (tj. **přímo aplikovatelné**) v každém členském státě, aniž by muselo být do právního řádu kteréhokoliv z členských států transponováno. Nařízení může přímo zavazovat nejen členské státy, ale i vnitrostátní subjekty. V případě, že vnitrostátní právo není v souladu s nařízením, má před ním nařízení aplikační přednost. Nařízení vstupují v platnost dnem, který je v nich stanoven, anebo, není-li takový den uveden, dvacátého dne po uveřejnění v Úředním věstníku EU. [88, 89]

Směrnice stanoví základní pravidla a vlády jednotlivých zemí rozhodnou jakým způsobem budou tato pravidla vyjádřena v legislativě jednotlivých zemí (tzv. transpozice směrnic, promítnutí směrnice do právního řádu členského státu). Na rozdíl od nařízení musí být tedy směrnice **do práva příslušného členského státu implementována** a směrnice proto obsahuje lhůtu, v průběhu níž se tak musí stát. Členské státy zpravidla za účelem této implementace vydávají vnitrostátní právní akty se stejným cílem, jaký má směrnice. [88, 89]

Rozhodnutí je **závazné pro všechny, kterým je určeno** (např. pro členský stát EU nebo určitou obchodní společnost), a je přímo použitelné. Adresát je povinen přijmout potřebná opatření k jeho provedení. [88, 89]

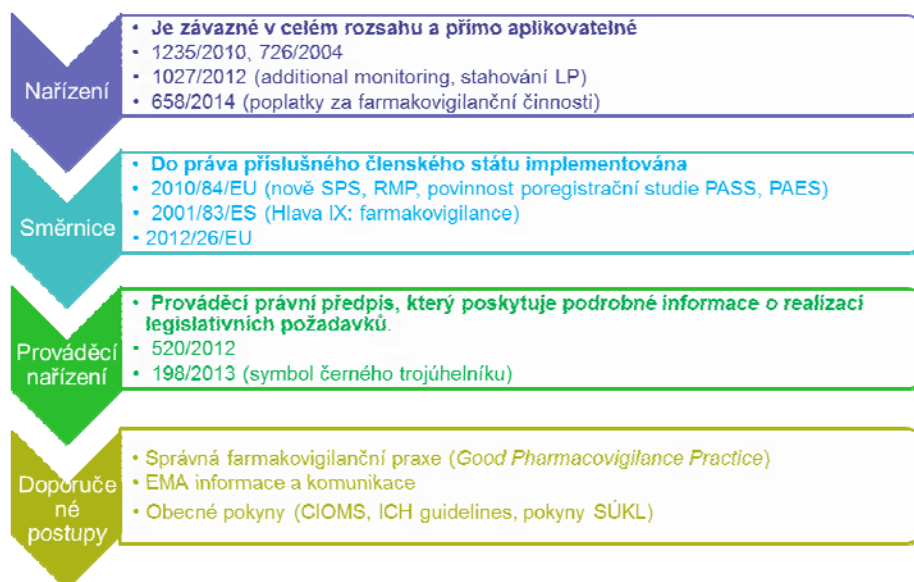
Dále se můžeme setkat s pojmy doporučení a stanovisko, které **nejsou** na rozdíl od rozhodnutí právně **závazné**. Prostřednictvím **doporučení** mohou orgány EU dát najevo svůj názor a navrhnout určité kroky, aniž by z nich vyvozovaly zákonnou povinnost pro toho, komu je určeno. Pomocí **stanoviska** se orgán EU může vyjádřit

k určité otázce nezávazným způsobem, tzn., aniž by tak zakládal zákonnou povinnost pro toho, komu je stanovisko určeno. [88, 89]

1.6.1 Evropská legislativa

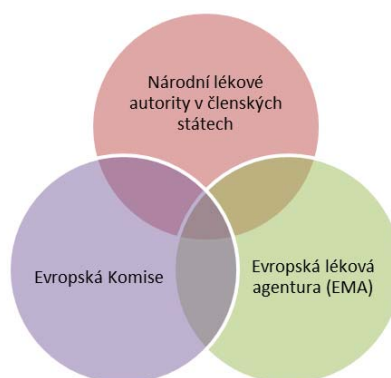
Nová farmakovigilanční legislativa EU, která vstoupila v platnost v červenci roku 2012, představuje jednu ze zásadních změn v oblasti regulace humánních léčiv od roku 1995. Významně ovlivnila přístup ke sledování bezpečnosti léčiv pro držitele rozhodnutí o registraci a dotýká se samozřejmě také poskytovatelů zdravotních služeb a pacientů. Následkem aféry s rofecoxibem, začala Evropská komise v roce 2005 analyzovat systémy pro monitorování NÚ včetně hlášení z klinických studií a poregistračních studií. Na základě získaných zkušeností a posouzení farmakovigilančního systému EU vyšlo najevo, že je třeba přijmout opatření pro zlepšení účinnosti právních předpisů EU v oblasti farmakovigilance LP. Dalším z podnětů pro aktualizaci stávajících předpisů byly rozdílné postupy členských států ve vztahu k bezpečnosti LP. [90]

Nová směrnice 2010/84 (upravující směrnici 2001/83) a nařízení 1235/2010 (upravující nařízení 726/2004) byly schváleny v prosinci 2010. Současně byla tato legislativa doprovázena prováděcím právním předpisem 520/2012, který poskytuje podrobné informace o implementaci nových právních předpisů. Další změny ve stávající legislativě následovaly v roce 2013, kdy vstoupily v platnost směrnice 2012/26 a nařízení 1027/2012, které ukládají držitelům rozhodnutí o registraci povinnost oznámit příslušné lékové autoritě členského státu/EMA dočasné nebo trvalé stažení LP z trhu společně s důvody takového rozhodnutí. *Obrázek 19* pro názornost shrnuje nejdůležitější nařízení a směrnice pro oblast farmakovigilance, dále prováděcí nařízení, které poskytuje podrobné informace o realizaci legislativních požadavků. Jednotlivé moduly GVP usnadňují implementaci legislativy v praxi a obsahují podrobné postupy a zodpovědnosti jednotlivých zúčastněných stran. Obecné pokyny a návody, včetně GVP nejsou právně závazné. EMA publikuje na svých webových stránkách návody a podklady k farmakovigilančním činnostem, včetně vzorů pro relevantní farmakovigilanční dokumenty. [67, 69, 83, 91, 92, 93, 94]



Obrázek 19: Farmakovigilanční legislativa a pokyny na úrovni Evropské unie [88, 89, 91]

Farmakovigilanční systém v EU je založen na vzájemné spolupráci Evropské komise (autorita pro centrálně registrované LP), národních lékových autorit členských států a EMA, která hraje klíčovou roli v koordinaci farmakovigilančních aktivit. Evropská komise představuje výkonný orgán EU, který má za úkol navrhovat a upravovat legislativu a implementuje vydaná rozhodnutí. Vnitrostátní orgány pro regulaci LP (národní lékové autority) mohou zamítnout nebo zrušit rozhodnutí o registraci pokud není v souladu s danými požadavky (případně držitel nesplní požadavky, které mu byly národní autoritou uloženy, například provedení bezpečnostní postautorizační studie). *Obrázek 20* znázorňuje klíčové regulační autority, které se podílí na fungování farmakovigilančního systému EU. [92, 95]



Obrázek 20: Klíčové regulační autority EU [95]

1.6.2 EudraVigilance

EudraVigilance je databázový systém určený ke shromažďování hlášení podezření na NÚ, která jsou zde elektronicky zadávána vnitrostátními orgány pro regulaci LP a držiteli rozhodnutí o registraci. Hlášení v databázi se dále zpracovávají a používají k hodnocení přínosů a rizik LP v průběhu jejich vývoje a ke sledování jejich bezpečnosti po jejich registraci v EHP. Systém EudraVigilance spravuje EMA (legislativně ustanoveno v článku 24 nařízení 726/2004) ve spolupráci s členskými státy a Evropskou komisí a je v provozu od prosince 2001. Držitelé rozhodnutí o registraci mají povinnost připojení k databázi od listopadu 2005. Přístup do databáze je umožněn zdravotnickým pracovníkům, výzkumným organizacím a pacientům. [65, 96]

1.6.3 Systém hlášení v Evropě

Hlášení podezření na NÚ probíhá v celém EHP stejným způsobem. Tento přístup přispívá ke sledování přínosů a rizik LP a k získávání nových bezpečnostních signálů, které jsou odhalovány v rámci systému EudraVigilance pomocí provádění pravidelných analýz hlášení o podezření na NÚ (EVDAS=*EudraVigilance Data Analysing System*). Povinnosti podávat hlášení pro různé zúčastněné subjekty (národní léková agentura, držitel rozhodnutí o registraci, EMA) jsou definovány v právních předpisech a to konkrétně ve článku 107 a 107a (Hlava IX) směrnice 2001/83 a v kapitole V prováděcího nařízení 520/2012. Pacienti, spotřebitelé a zdravotničtí pracovníci podávají hlášení podezření na NÚ buď vnitrostátnímu orgánu pro regulaci léčivých přípravků, nebo farmaceutické společnosti, která je držitelem rozhodnutí o registraci LP. Tato hlášení jsou následně elektronicky přenesena do systému EudraVigilance. [66, 67, 96]

Hlášení NÚ je podporováno textem v příbalové informaci LP, který žádá pacienty, aby se v případě jakéhokoli podezření na NÚ obrátili na zdravotnického pracovníka, případně národní lékovou autoritu. Tento požadavek je legislativně stanoven ve článku 59 směrnice 2010/84. [83]

Národní lékové autority mají různé metody pro usnadnění hlášení podezření na NÚ, např. online formuláře, tištěné formuláře distribuované zdravotnickým pracovníkům. Hlášení lze podat telefonicky, faxem či poštou.

Hlášení musí obsahovat následující 4 minimální kritéria:

- identifikovatelný pacient – informace o pacientovi (věk, pohlaví)
- podrobnosti o NÚ
- název LP nebo alespoň účinné látky
- identifikovatelná osoba podávající hlášení (pro případné doplnění hlášení)

Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost zaznamenávat veškerá podezření na NÚ svých LP. Závažné nebo neočekávané NÚ musí být hlášeny do databáze EudraVigilance nebo národní lékové autoritě **do 15 dnů** a to i v případě, že dojde k hlášení mimo EU. Nezávažné NÚ se nehlásí, ale zpracovávají do periodických zpráv bezpečnosti. Od listopadu 2017 se předpokládá zprovoznění rozšířené databáze EudraVigilance, které umožní centralizované hlášení pro držitele i národní lékové autority. Hlášení bude probíhat v následujících časových lhůtách:

Všechna EU závažná hlášení  Hlásit do EudraVigilance **do 15 dnů**

Všechna EU nezávažná hlášení  Hlásit do EudraVigilance **do 90 dnů**

Non EU závažná hlášení  Hlásit do EudraVigilance **do 15 dnů**

Při klasifikaci, vyhledávání a prezentování informací spojených s farmakovigilancí, při zaznamenávání NÚ používají národní lékové autority, držitelé rozhodnutí o registraci a EMA Lékařský slovník regulovaných činností (MedDRA), který vypracovala ICH jako pokyn M1 (viz kapitola 5.3). [96, 97]

1.6.4 Česká republika

Farmakovigilanční systém ČR je provozován Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Farmakovigilanční požadavky jsou legislativně ukotveny v zákoně č. 378/2007, v hlavě páté §90–97. Novela tohoto zákona, která vstoupila v platnost 2. dubna 2013, implementuje farmakovigilanční novinky v evropské legislativě. Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci LP, stanovuje bližší podmínky farmakovigilančních povinností pro držitele rozhodnutí o registraci a to konkrétně pro hlášení NÚ (§ 15), pro archivaci farmakovigilančních dokumentů (§ 16) a pro informování SÚKL o zahájení a ukončení neintervenční poregistrační studie (§ 17). [98, 99]

Tabulka 4 přehledně zobrazuje pokyny vydané SÚKL, které jsou relevantní pro oblast farmakovigilance. Tyto doporučené postupy nejsou právní normou a vychází z GVP.

Tabulka 4: Pokyny SÚKL vztahující se k farmakovigilanci (stav k 20. 8. 2017) [100, 101, 102, 103, 104, 105]

Označení pokynu	Název	Datum platnosti
PHV-3 verze 4	Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních LP	11. 1. 2016
PHV-4 verze 5	Elektronická hlášení NÚ	20. 12. 2016
PHV-6 Verze 1	Požadavky SÚKL k hlášení změn PSMF a ke jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci v ČR	16. 1. 2017
PHV-7	Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienty	25. 4. 2014
PHV-8	Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky	4. 7. 2014
KLH-21 verze 6	Hlášení nežádoucích účinků humánních LP v klinickém hodnocení a neregistrovaných LP	1. 12. 2016

System hlášení NÚ v ČR se týká následujících subjektů:

Zdravotnický pracovník (lékař, zubní lékař, farmaceut, ostatní zdravotničtí pracovníci v systému zdravotní péče, kteří jsou v kontaktu s pacienty)

- má zákonnou povinnost **hlásit** SÚKL podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ nebo jiné skutečnosti (předávkování, zneužití, nesprávného užití, podezření na závady v jakosti, neúčinnost)
- má povinnost **poskytnout součinnost** při ověřování skutečností souvisejících s podezřením na NÚ a na vyžádání zpřístupnit SÚKL dokumentaci, včetně osobních údajů. [98]

Držitel rozhodnutí o registraci

- je povinen zaznamenávat a na jediném místě v EU zpřístupnit hlášení podezření na NÚ jeho registrovaných LP, které se vyskytnou jak v EU, tak i ve třetích zemích, o nichž se bez ohledu na jejich formu a způsob předání dozví
 - a) od pacientů,
 - b) od zdravotnických pracovníků,
 - c) z lékařské literatury, kterou je povinen sledovat,
 - d) v rámci poregistračních studií, vyjma hlášení, která se vyskytnou v rámci klinického hodnocení. [98]

Provozovatelé

- dle § 6 Zákona o léčivech se provozovatelem rozumí:
- a) výrobce LP, osoba dovážející LP ze třetích zemí, zařízení transfúzní služby, provozovatel kontrolní laboratoře a výrobce léčivých látek,
 - b) distributor léčiv,
 - c) osoba oprávněná k poskytování zdravotních služeb podle zákona o zdravotních službách
 - d) osoba oprávněná poskytovat veterinární péči podle právního předpisu,
 - e) osoba organizující nebo provádějící výzkum léčiv, nebo
 - f) prodejce vyhrazených LP.
- jsou povinni *při výskytu NÚ léčivého přípravku, závady v jakosti léčiva nebo pomocné látky* vyhodnotit jejich závažnost a v případě potřeby provést veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení nepříznivého působení léčiva nebo pomocné látky na nejnížší možnou míru, včetně jejich případného stažení z oběhu; přijatá opatření neprodleně oznámit SÚKL, pokud se jedná o závady v jakosti nebo závažný nebo neočekávaný NÚ. [98]

Pacient

- má povinnost poskytnout SÚKL *součinnost* podáním následných informací (*follow-up*) vztahujících se k zaslanému hlášení v případě, že podezření na NÚ léčivého přípravku sám ohlásil. [98]

Legislativní povinnost hlásit mají zdravotničtí pracovníci a držitelé rozhodnutí o registraci. Zákon ukládá hlásit NÚ na SÚKL, které jsou závažné a/nebo neočekávané.

Hlásit by se tedy měly následující typy NÚ:

- závažné a neočekávané
- závažné a očekávané
- nezávažné a neočekávané

Dle §90 odstavce 1a a §93c Zákona o léčivech má SÚKL povinnost hlášení NÚ přijímat, evidovat, zpracovat, uchovávat a dále přeposílat do databáze EudraVigilance. [98] Všechna závažná hlášení jsou předávána také do databáze WHO VigiBase. Všechna hlášení podezření na NÚ léčiv z ČR, která obdrží SÚKL, jsou od r. 2004 uchovávána v CDNÚ. [106]

1.7 Správná farmakovigilanční praxe a nástroje farmakovigilance

GVP (*Good Pharmacovigilance Practice*), která bude prezentována v této kapitole, představuje souhrn postupů, které usnadňují implementaci evropské legislativy v praxi. Je určena pro držitele rozhodnutí o registraci, EMA a pro jednotlivé členské státy, respektive jejich národní lékové autority. Na tvorbě se podílí příslušní odborníci z řad členských států, EMA, ke spolupráci jsou vyzývány také farmaceutické firmy. Doporučené postupy nahrazují dříve platný farmakovigilanční postup *Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the EU*. [107]

GVP je rozdělena celkem do 12 modulů a 3 dodatky, které popisují jednotlivé farmakovigilanční procesy tvořící farmakovigilanční systém.¹ Zpravidla jeden modul pokrývá jeden proces. Dále obsahuje specifické kapitoly, které se zaměřují na speciální populace a produkty (např. biologické LP, vakcíny, těhotenství a kojení). Moduly jsou vydávány postupně od roku 2012 a průběžně aktualizovány. Přehled modulů tvoří tabulku 5. [107] Moduly mají strukturovaný obsah, který se skládá z těchto jednotlivých částí:

- a/ úvod do problematiky – jaký proces daný modul popisuje, terminologie, definice, zmíněny jsou odkazy na legislativu
- b/ detailní postupy, požadavky, konkrétní návody, obsah dokumentů
- c/ popis odpovědností/činností držitele, EMA, národních lékových agentur

¹ Moduly nejsou číslovány postupně, některá čísla chybí, protože během vývoje docházelo ke sloučení některých modulů.

Tabulka 5: Přehled GVP platných modulů vztahujících se k PV procesům (ke dni 27. 8. 2017)

[95, 97, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119]

Číslo modulu	Proces	Datum platnosti
Modul I	Farmakovigilanční systém a jeho systém řízení kvality	2. 7. 2012
Modul II	Základní dokument farmakovigilančního systému	31. 3. 2017
Modul III	Farmakovigilanční inspekce	16. 9. 2014
Modul IV	Farmakovigilanční audity	12. 8. 2015
Modul V	Systém pro řízení rizik	31. 3. 2017
Modul VI	Zaznamenávání a hlášení nežádoucích účinků	16. 9. 2014*
Modul VII	Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti	13. 12. 2013
Modul VIII	Poregistrační studie bezpečnosti	9. 8. 2016
Modul VIII-dodatek	Požadavky a doporučení pro předložení informací o neintervenčních poregistračních studiích bezpečnosti	9. 8. 2016
Modul IX	Získávání signálů	2. 7. 2012*
Modul IX-dodatek	Metodologické aspekty detekce signálu ze spontánních hlášení o podezření na nežádoucí účinky	V přípravě
Modul X	Additional monitoring	25. 4. 2013
Modul XV	Komunikace ve farmakovigilanci	24. 1. 2013*
Modul XVI	Risk minimizační aktivity: výběr vhodných nástrojů a ukazatelů pro měření efektivity	31. 3. 2017
Modul XVI-dodatek	Edukační materiály	16. 12. 2015

*Pozn.: u modulů označených * probíhá revize a aktualizace*

1.7.1 Kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*)

QPPV zodpovídá za vytvoření a správu farmakovigilančního systému, včetně zajištění systému kvality, který je přiměřený a efektivní pro provádění konkrétních farmakovigilančních činností. Má přehled nejen o jednotlivých farmakovigilančních procesech, ale také o bezpečnostním profilu LP držitele rozhodnutí o registraci. [95]

Povinností držitele rozhodnutí o registraci je mít trvale a nepřetržitě (24 hodin denně, 7 dní v týdnu) tuto osobu k dispozici a nahlásit její kontaktní údaje národní lékové autoritě a EMA. QPPV plní své povinnosti na území EU, kde musí mít také své

bydliště. Národní léková agentura může požádat držitele rozhodnutí o registraci o jmenování kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance v konkrétní zemi, tato kontaktní osoba bude podřízena QPPV. [83] V ČR je vyžadováno jmenování kontaktní osoby v případě, že kvalifikovaná osoba neovládá český, případně slovenský jazyk (stanoveno v pokynu PHV-6, který je v souladu s § 91a odst. 3 Zákona o léčivech). [102]

Pokud dojde ke změně kvalifikované osoby nebo změny jejích kontaktních údajů má držitel rozhodnutí o registraci povinnost tuto skutečnost nahlásit lékové autoritě. QPPV představuje kontaktní osobu pro EMA a pro inspekce v oblasti farmakovigilance. Požadavky na kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci jsou následující [67, 95]:

- praktické i teoretické znalosti potřebné k výkonu farmakovigilančních činností
- odborná znalost nebo přístup k odborným znalostem v oblastech medicíny, farmacie, epidemiologie a biostatistiky
- pokud nemá lékařské vzdělání, musí mít přístup k medicínsky vzdělané osobě

1.7.2 Základní dokument farmakovigilančního systému (*Pharmacovigilance System Master File*)

PSMF detailně popisuje farmakovigilanční systém používaný držitelem rozhodnutí o registraci pro jeden nebo více registrovaných LP. Směrnice 2001/83/ES (článek. 104 odst. 3b) stanovuje povinnost pro držitele spravovat a na žádost zpřístupnit tento dokument. [66] Struktura a obsah dokumentu je blíže charakterizována v Kapitole I prováděcího nařízení Komise 520/2012 [67] Směrnice 2010/84 ukládá nově povinnost předkládat k žádostem o registraci **Souhrn PSMF** (*Summary of the applicant's pharmacovigilance system*), který obsahuje [83]:

- důkaz, že žadatel o registraci má k dispozici QPPV
- prohlášení žadatele o registraci, že má nezbytné prostředky pro plnění farmakovigilančních úkolů a odpovědností
- kontaktní údaje na QPPV
- odkaz na místo, kde je PSMF uchováván

1.7.3 Farmakovigilanční signály

Farmakovigilančním signálem se rozumí informace (hypotéza) pocházejících z jednoho nebo více zdrojů, které poukazují na nově zjištěnou žádoucí nebo nežádoucí

potenciálně kauzální souvislost nebo nový aspekt dříve zjištěné kauzální souvislosti, nebo souborem souvisejících příhod, které jsou považovány za dostatečně pravděpodobné, aby byly důvodem pro ověření. [67] Příkladem může být neočekávaný NÚ, změna frekvence nebo závažnosti známého NÚ, identifikace nové rizikové subpopulace.

Postup zpracovávání signálů je legislativně definován v článku 107h (Hlava IX, oddíl 3a) ve směrnici 2001/83 – získávání signálů, v článku 28a nařízení 1235/2010 a v článku 19 (zjišťování nových rizik), 20 (metodika určování důkazní hodnoty signálu), 21 (proces správy signálů) a 22 (rozdělení úkolů při správě signálů) prováděcího nařízení Komise 520/2012.

Hledání nových informací o NÚ léčivých přípravků je jedním z hlavních cílů farmakovigilance a její klíčový proces, který si můžeme rozdělit do těchto jednotlivých kroků [67]:

- Detekce a získávání signálů
- Validace a potvrzení
- Analýza a vyhodnocení rizika (prioritizace)
- Posouzení a vyhodnocení
- Doporučení příslušných opatření
- Komunikace, předání informací

1.7.3.1 Detekce a získávání signálů

Významným zdrojem informací pro získávání farmakovigilančních signálů představují databáze, které shromažďují individuálně nahlášené NÚ (EudraVigilance, národní databáze, databáze držitelů rozhodnutí o registraci). Nejsou však jediným zdrojem, signál můžeme získat z odborné literatury, patientských registrů, intervenčních i neintervenčních studií, observačních studií, dále ze sociálních sítí či médií, marketingových průzkumů, případně z periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Metody získávání signálů ve farmakovigilanci můžeme rozdělit na kvantitativní a kvalitativní, přičemž každá metoda má své výhody a nevýhody a proto je vhodné při hledání signálu používat obě metody společně. [115]

Kvantitativní neboli **statistické metody** jsou přínosné tam, kde máme velké množství údajů (např. z databáze EudraVigilance). Zaměřují se na počet hlášení párů LP/reakce (*drug/event*) a na hledání disproporcionality. Výsledkem je tzv. statistický signál, který poukazuje na statistickou asociaci mezi léčivým přípravkem a nežádoucí

příhodou. Nezískáme však tímto informaci o kauzalitě, případně o nových interakcích. [120].

Kvalitativní metoda je tradiční farmakovigilanční metodou, kdy se přezkoumává každé jednotlivé hlášení. Na rozdíl od statistické metody je vhodná pro nově registrované LP a pro hledání informací o nových interakcích. Strategie metodiky se může lišit u různých druhů LP, např. u vakcín se bude lišit. [115]

1.7.3.2 Validace

Při validaci (potvrzení) signálu je naším cílem ověřit, zda dostupné informace dostatečně prokazují existenci nové kauzální souvislosti nebo nového aspektu dříve zjištěné souvislosti, a které tudíž odůvodňují další analýzu signálu. [67]

Při validaci se přihlíží například k tomu, jak závažná je reakce, zda již byla popsána v SmPC, zda byl signál hodnocen v PSUR nebo RMP, počet případů, důkaz kauzální souvislosti (pozitivní de/rechallenge²). U známé asociace se přihlíží ke změně frekvence výskytu, případně novému výstupu reakce (závažnější dopad). [115]

Není-li validita signálu potvrzena a objeví-li se nové signály týkající se stejného LP, je nepotvrzeným signálům třeba věnovat zvláštní pozornost. [67] V praxi to znamená, že i když nepotvrdíme kauzální souvislost mezi léčivem a novým NÚ a signál uzavřeme, může být tento signál v budoucnosti kdykoliv znovu "otevřen" pro zkoumání.

1.7.3.3 Analýza a vyhodnocení rizika (prioritizace)

Při vyhodnocování rizik se přihlíží např. k tomu, jaký možný dopad na pacienty může riziko představovat, důsledky přerušení léčby a možné farmakoterapeutické alternativy, zdroje dat, síla důkazů potvrzujících kauzální souvislost. Výsledek prioritizace signálu zahrnuje doporučení časového rámce pro další hodnocení signálu. [115]

1.7.3.4 Posouzení a vlastní hodnocení signálu

Cílem tohoto kroku je další hodnocení validovaného signálu ve smyslu sběru dat farmakologických, preklinických, klinických, literárních článků, může být přihlédnuto

² Termínem **dechallenge** označujeme vysazení LP, **rechallenge** znamená opakované použití vysazeného LP. Pokud po vysazení NÚ vymizí, označujeme tuto skutečnost termínem pozitivní dechallenge. V případě, že se NÚ opětovně objeví po opakovaném užití léčiva (pozitivní rechallenge), lze pak souvislost s NÚ označit za kauzální.

ke class efektu. V tomto kroku mohou být držitelé rozhodnutí o registraci dotčených LP požádáni o poskytnutí těchto informací. [115]

1.7.3.5 Doporučení příslušných opatření

Po zhodnocení veškerých přístupných dat může být výsledným závěrem a následným doporučení [121]:

a/Signál nebyl potvrzen

b/Signál je slabý, nejasný – EMA může vyžadovat další sledování, např. v PSUR, případně může uložit povinnost provést PASS.

c/Signál je potvrzen – implementace nové informace (změna SmPC/PIL), případně distribuce informačních dopisů pro zdravotníky, edukační materiály.

d/Signál naznačuje velmi závažné riziko – zahájení *referralu* (podle čl. 31, 107i směrnice 2001/83/EC), v krajním případě může být LP stažen z trhu.

Pokud PRAC vydá doporučení ohledně signálů (*PRAC recommendation*), EMA neprodleně informuje držitele rozhodnutí o registraci. [67]

Doporučení jsou také zveřejněna na webových stránkách EMA a držitelé rozhodnutí o registraci dotčených LP mají povinnost harmonizovat texty SmPC/PIL v souladu s tímto doporučením. Termín, do kterého by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit žádost o změnu registrace, záleží na závažnosti a dopadu NÚ na veřejné zdraví a předpokládaném objemu implementovaných dat. Obecně platí termín **60 dnů** od zveřejnění doporučení PRAC na stránkách EMA, pokud je to však nezbytné, uplatňují se termíny kratší. [122]

1.7.3.6 Sdílení informací

Jakékoliv informace o nově potvrzeném signálu, výsledky hodnocení a doporučení jsou vždy sdíleny mezi regulačními autoritami a držiteli rozhodnutí o registraci. Pokud signál představuje nové riziko, případně mění charakter známého rizika, měla by být tato informace sdělena zdravotnickým pracovníkům a pacientům. [115]

Na závěr kapitoly o signálech si shrňme nejdůležitější úkoly a zodpovědnosti jednotlivých účastníků v procesu získávání a hodnocení farmakovigilančních signálů.

Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost

- sledovat farmakovigilanční údaje s cílem určit, zda se neobjevila nová rizika, nezměnila dříve zjištěná rizika, nebo nedošlo ke změně v poměru rizika a prospěšnosti LP. [98]
- v případě zjištění bezpečnostních změn by měl informovat příslušné regulační authority. [98]
- průběžně monitorovat databázi EudraVigilance a validovat nové signály. V případě potvrzeného (validovaného) signálu jej předává PRAC. [67]
- zajistit auditní stopu všech aktivit spojených se získáváním signálů. [67]

PRAC má povinnost

- provádět prvotní analýzu a stanovovat priority. Pokud usoudí, že je třeba přijmout následná opatření, posoudí se tyto signály a dospěje se k dohodě o následných opatřeních týkajících se registrace ve lhůtě, která odpovídá rozsahu a závažnosti věci. [69]
- pravidelně přezkoumávat metodiku určování důkazní hodnoty signálu a v případě potřeby vydává doporučení. [67]

Národní léková agentura má povinnost

- sledovat údaje pocházející z území daného členského státu. [67]

EMA má povinnost

- zveřejnit na evropském webovém portálu pro LP seznam účinných látek a jmenovat členský stát pro sledování těchto látek v databázi EudraVigilance. [67]
- pomáhat příslušným vnitrostátním orgánům a držitelům rozhodnutí o registraci se sledováním databáze EudraVigilance a zpřístupnit informace z této databáze. [67]

1.7.4 Systém na řízení rizik

Každý LP před uvedením na trh podléhá klinickému testování, kde se zjišťuje jeho účinnost a bezpečnost. Údaje o bezpečnostním profilu LP, které máme v čase registrace, jsou však relativně omezené. Tento fakt je způsoben mnoha faktory a jedním z nich je počet subjektů účastnících se klinického zkoušení, jejichž počet se pohybuje řádově v tisících. Populace, která je exponovaná po uvedení léčiva na trh, dosahuje

počtu milionů pacientů. Mezi další faktory patří použití léčiva u těhotných, kojících a v pediatrické populaci, tedy u specifických populací, na kterých neprobíhá klinické zkoušení; dále mohou mít vliv současný výskyt více nemocí (komorbidita), nebo současné užívání jiných léčiv (komedikace). Z těchto důvodů je řada rizik souvisejících s užitím léčiva odhalena až v poregistračním období. Účinnost léčiva v klinické studii nemusí plně odpovídat účinnosti produktu v běžné medicínské praxi. [60]

Systém řízení rizik (*risk management system*) je dalším z klíčových nástrojů farmakovigilance a zahrnuje **plánování farmakovigilančních aktivit**, které mají za úkol **rizika související s užíváním léčiv charakterizovat, identifikovat rizika neznámá, provádět preventivní opatření a minimalizovat tím rizika spojená s užíváním LP**. Dalším cílem systému řízení rizik je posuzování míry účinnosti těchto činností a zásahů, tedy hodnotit efektivitu risk minimizačních aktivit. [111]

Povinností držitele rozhodnutí o registraci je spravovat a aktualizovat systém řízení rizik pro každý LP. Tento systém musí být přiměřený známým a možným rizikům konkrétního LP a potřebě získávání poregistračních údajů o bezpečnosti. [83]

Systém řízení rizik je detailně popsán v **plánu pro řízení rizik** (*risk management plan*). Tento farmakovigilanční dokument je součástí registrační dokumentace (Modul 1.8.2) – požadavek zavádí nová legislativa (článek 8, odstavec 3 směrnice 2010/84). [83] V globálním kontextu se plány na řízení rizik mohou lišit, ať už je to z důvodu požadavků lokální legislativy, nebo rozdílné schválené indikace LP, ale také například odlišné prevalence onemocnění v daném regionu. V praxi může dojít k situaci, že jeden LP má odlišné plány pro řízení rizik v různých zemích.

Různé lékové formy obsahující stejnou účinnou látku a náležící témuž držiteli rozhodnutí o registraci mohou být, pokud je to vhodné, zahrnuty do stejného plánu řízení rizik. [67]

Rizika (*safety concerns*), která v plánech pro řízení rizik konkrétně popisujeme a analyzujeme, jsou následující [123]:



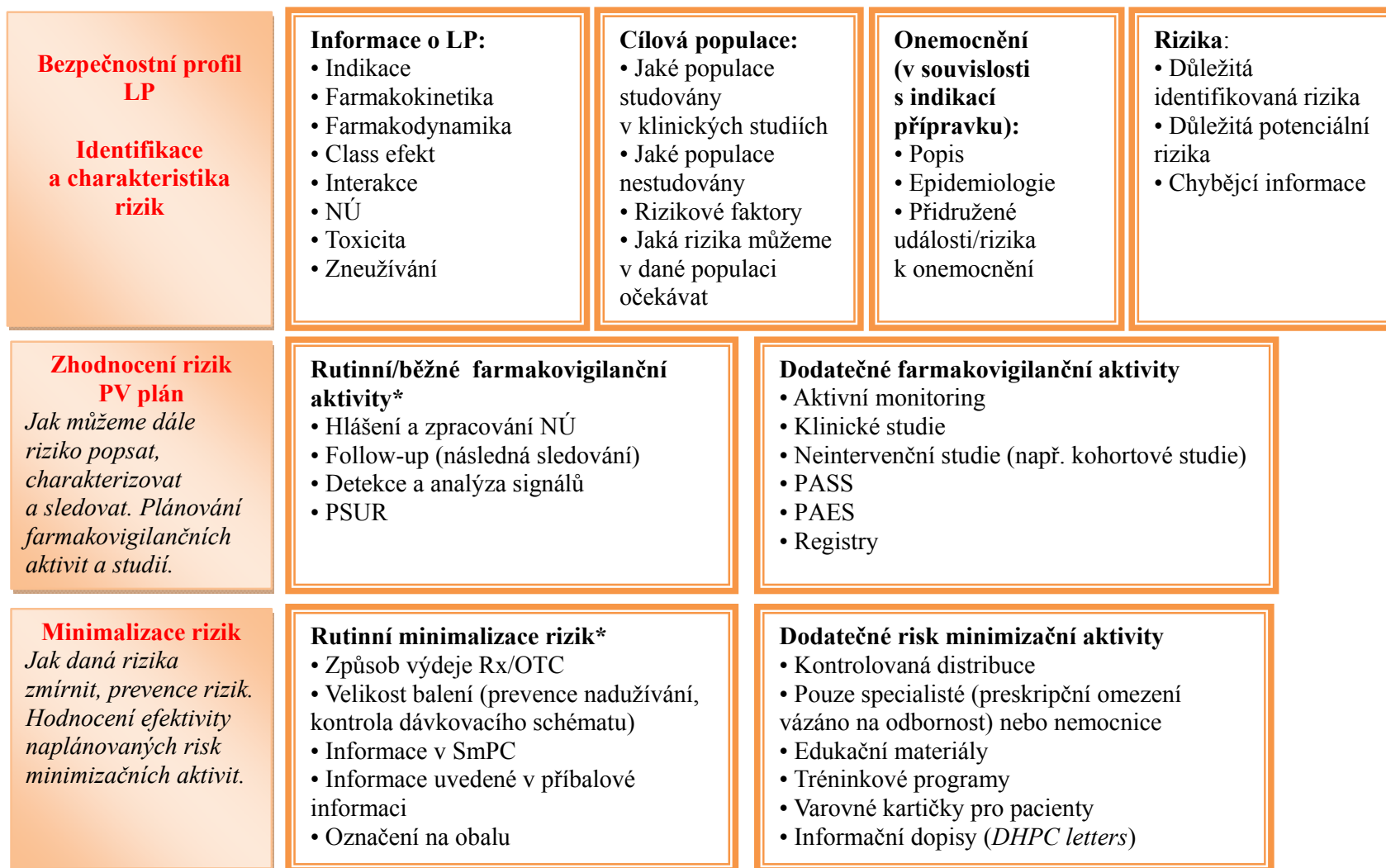
1.7.4.1 Struktura RMP

Plánu řízení rizik, jeho obsahu a formátu je věnována kapitola 6 prováděcího nařízení 520/2012 a příloha I tohoto nařízení. *Obrázek 21* zobrazuje strukturu RMP. [67]

Požadavky na obsah plánu řízení rizik se mohou lišit v závislosti na typu registrace. Například pro generické LP nejsou vyžadovány kapitoly týkající se klinického zkoušení. [111]

Všechny RMP musí obsahovat shrnutí srozumitelné laické veřejnosti. Tento souhrn je součástí EPAR pro centrálně registrované LP, který EMA zveřejňuje na webových stránkách, a je vyžadován legislativou (nařízení 1235/2010 a směrnice 2010/84). [69, 83, 124] Švýcarská léková agentura Swissmedic od května 2016 publikuje souhrny RMP na svých webových stránkách. [125] CMDh aktualizuje seznam rizik (*safety concerns*) z aktuálně platných RMP pro konkrétní LP schválené národní registrací, DCP procedurou, nebo MRP procedurou. [126]

Během životního cyklu léčiva mohou být plány řízení rizik několikrát aktualizovány. Kdykoli dojde k úpravě systému řízení rizik, a to zejména v důsledku nových informací, které mohou mít za následek změnu rovnováhy benefit/risk, je držitel rozhodnutí o registraci povinně nový plán řízení rizik předložit lékové autoritě příslušného členského státu nebo EMA. [111]



Obrázek 21: Struktura plánu na řízení rizik [67, 111]

*Pozn. rutinní aktivity jsou aplikovatelné pro všechny LP

1.7.4.2 Risk minimizační aktivity (*Risk minimisation measures*)

Držitel rozhodnutí o registraci má legislativní povinnost zvážit možnosti pro minimalizaci rizika a jejich prevenci a v případě potřeby přijímá vhodná opatření. [66] Držitel také musí sledovat dopad navržených opatření pro minimalizaci rizika, které jsou obsaženy v RMP, nebo které jsou stanoveny jako podmínka registrace. [83] Pro většinu rizik týkajících se LP jsou dostačující rutinní opatření – informace v SmPC a PIL, způsob výdeje (OTC, Rx). V některých případech jsou však rutinní opatření nedostačující a je nezbytné riziko minimalizovat dalšími nástroji. Plánování a provádění opatření k minimalizaci rizik a hodnocení jejich účinnosti jsou klíčovými prvky systému na řízení rizik. Přehled risk minimizačních aktivit, jejichž cíle a obsah musí být řádně popsán v plánu řízení rizik:

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky/pacienty představují důležité sdělení, které doplňuje, upřesňuje a rozšiřuje informace o léčivu obsažené v SmPC/ PIL. EMA (PRAC), případně národní léková agentura může uložit povinnost distribuovat edukační materiály na základě svého rozhodnutí a to ve fázi před registrací LP či v období poregistračním. Držitel rozhodnutí o registraci může z vlastní iniciativy navrhnout edukační materiály jako opatření ke snížení rizik. [103, 119]

Karta pacienta informuje lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky o LP, které pacient užívá, o procedurách, které v souvislosti s jejich užíváním podstupuje a o situacích, ve kterých by mohly vyvstat bezpečnostní rizika (např. současné užívání více LP vedoucí k interakcím, teratogenní povaha účinné látky, zvýšené riziko krvácení). Karta musí mít vhodnou velikost, která bezproblémově zajišťuje její nošení např. v peněžence. Obsahem sdělení musí být [103]:

- nutnost nosit kartu neustále s sebou a předkládat ji při jakékoli návštěvě lékaře či terapeutické nebo diagnostické proceduře.
- klíčové informace týkající se diagnózy a léčby, které by mohly ovlivnit jakákoliv urgentní i neurgentní lékařská rozhodnutí.
- kontaktní údaje na pacienta, případně na jeho opatrovníka.
- kontaktní údaje na ošetřujícího lékaře nebo pracoviště, kde pacient léčbu podstupuje.

Kontrolovaná distribuce (*Controlled distribution system*) zajišťuje sledování všech fází distribučního řetězce (od vydání LP distributorovi z výroby až po jeho dispenzaci

v lékárně). Objednaný LP je distribuován do vybraných, předem schválených zdravotnických zařízení a zaznamenává se jeho množství. [118]

Programy omezeného přístupu k LP (*Controlled access programme*) určují, kdo může předepisovat, vydávat nebo užívat určité LP. Přístup pacienta k LP může být podmíněn splněním jednoho nebo více požadavků. Příkladem může být specifické vyšetření pacienta, nebo laboratorní testování, aby bylo zajištěno dodržování striktně definovaných klinických kritérií (vyloučení těhotenství před podáváním teratogenních LP, jaterní testy apod.). Systematické sledování pacienta prostřednictvím zápisu do konkrétního systému shromažďování údajů (patientské registry). [118]

Informační dopisy (*Direct Healthcare Professional Communication*) jsou přímo zasílány zdravotnickým pracovníkům a to z důvodu rychlého předání nové důležité bezpečnostní informace o léčivé látce nebo přípravku s cílem ochránit zdraví pacienta a dalších osob, které s přípravkem přicházejí do kontaktu. DHPC jsou vytvářeny a distribuovány na základě požadavků lokálních lékových autorit, EMA, nebo na základě vlastní iniciativy držitele rozhodnutí o registraci. Příklady informací, pro které může být vyžadováno vytvoření a distribuce DHPC [104, 117]:

- Stažení LP z trhu, zrušení či pozastavení registrace.
- Důležité změny a omezení v indikaci, nové kontraindikace.
- Změny v dávkování nebo způsobu podání.
- Omezení dostupnosti LP, přerušení dodávek, které by mohlo vést k závažné újmě na zdraví pacientů.
- Nové údaje, které ukazují na doposud neznámé riziko, nebo dokládají významnou změnu ve frekvenci či závažnosti projevů NÚ již známých.
- Závažné oznámení, že LP není tak účinný, jak se předpokládalo.
- Nová doporučení vztahující se k předcházení vzniku nežádoucích reakcí a opatření k jejich zvládnutí.

V praxi dochází k implementaci risk minimizačních opatření vždy po schválení národní lékovou autoritou na základě národních požadavků, legislativy a zdravotního systému. Může se tedy stát, že se v jednotlivých členských státech liší. Národní léková agentura může vyzvat držitele rozhodnutí o registraci pro spolupráci, např. při přípravě společného DHPC. Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienty jsou obsaženy v pokynu PHV-7. Informační dopisy, jejich obsah a distribuce jsou definovány v pokynu SÚKL PHV-8. GVP popisuje risk minimizační aktivity v modulu XVI, dodatek k tomuto modulu se věnuje edukačním materiálům.

1.7.5 Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti

Periodicky aktualizované zprávy představují farmakovigilanční dokument, jehož účelem je zhodnocení poměru přínosů a rizik LP za určité období, např. 1 rok, 5 let. PSUR má kumulativní charakter a obsahuje detailní souhrn dat z různých zdrojů, jako je odborná literatura, publikované články, hodnocení signálů a rizik, hlášení NÚ, preklinické hodnocení, data z probíhajících či ukončených studií. Dokument je držitelem rozhodnutí o registraci předkládán národní lékové autoritě či EMA elektronicky. [66]

Hodnocení PSUR provádí národní lékové autority/EMA s cílem určit, zda se objevila nová rizika, změnila rizika zjištěná dříve nebo změnil poměr rizika a prospěšnosti LP. U LP registrovaných ve více členských státech a obsahujících stejnou účinnou látku, nebo stejnou kombinaci účinných látek, pro něž byla stanovena četnost předkládání PSUR v EURD listu, se provádí jednotné hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUSA). [83]

Formát a obsah dokumentu je blíže specifikován v prováděcím nařízení komise č. 520/2012, kapitola VII, článek 34 (PSUR obsah), článek 35 a příloha II (PSUR formát). Podrobný návod popisuje GVP Module VII a ICH guideline E2C (R2). [58, 67, 112]

Základním zdrojem informací pro další hodnocení a analýzu rizik představují jednotlivá hlášení, která mohou být vyžádána (*solicited*) – z klinických studií, nebo nevyžádána (*unsolicited*) – ze spontánního hlášení. Každé hlášení se samostatně hodnotí z medicínského hlediska a dále se analyzuje v periodických zprávách, kde tato data mají kumulativní charakter. Sleduje se vývoj počtu hlášení v určitém sledovaném období. V případě, že dojde ke zjištění nového rizika, jsou navržena opatření pro prevenci a minimalizaci těchto rizik, která jsou dále komunikována s příslušnou lékovou autoritou

a následně se zdravotnickými pracovníky a pacienty [112]. Zjednodušený proces je zobrazen na obrázku 22.



Obrázek 22: Jednotlivá hlášení NÚ a PSUR. [112]

1.7.6 Poregistrační studie

Poregistrační studie představují jeden z nástrojů farmakovigilance pro získávání validních dat a jejich provádění je podstatným přínosem pro hodnocení bezpečnostního profilu LP v podmínkách běžné praxe. Studie můžeme rozdělit do dvou skupin:

- **Poregistrační studie bezpečnosti** (*Post-authorization safety study*)
- **Poregistrační studie účinnosti** (*Post-authorization efficacy study*)

Národní léková autorita, EMA, nebo Evropská komise mohou vyžadovat PAES na základě nařízení komise v přenesené pravomoci č. 357/2014. [127]

PASS/PAES jsou navrženy, řízeny nebo financovány držitelem rozhodnutí o registraci na základě vlastního rozhodnutí nebo na základě podmínek a povinností, uložených EMA/národní lékovou autoritou podle článku 10a směrnice 726/2004, či na základě článku 22a směrnice 2001/83/ES. PASS/PAES může být jednou z podmínek získání registrace LP, nebo jsou vyžadovány kdykoliv během poregistračního období v případě, že vyvstanou pochybnosti týkající se bezpečnostních rizik registrovaného LP. [65, 66]

Vztahují-li se stejné pochybnosti k více LP, může EMA/národní léková autority vybídnout dotčené držitele rozhodnutí o registraci, aby provedli společnou poregistrační studii bezpečnosti (tzv. *joint studies*). [83]

PASS detailně popisuje pokyn GVP Modul VIII. Formát protokolu, souhrnu a závěrečné zprávy studie tvoří přílohu III prováděcího nařízení č. 520/2012. [67] SÚKL vydal pokyn PHV-3, který se zaměřuje na neintervenci poregistrační studie bezpečnosti humánních LP. [100]

Z důvodů zvyšování transparentnosti jsou informace o studiích veřejně přístupné:

- **Registr ENCePP** je veřejně přístupný registr neintervenních poregistračních studií. [128]
- **Registr SÚKL** pro neintervenní poregistrační studie v ČR. Povinnost SÚKL vést registr studií ukládá Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb., §13, odst. 3 (i). [129]

1.8 Mimoevropské farmakovigilanční systémy

Tato část se zaměřuje na vývoj lékové regulace a farmakovigilančních požadavků v USA, včetně přehledu nejdůležitějších zákonů a jejich dodatků. Kapitola popisuje systém na hlášení NÚ v USA a nástroje, které jsou využívány pro informování nových bezpečnostních informací směrem ke zdravotnickým pracovníkům a spotřebitelům. Pro úplnost jsou v textu zmíněny doporučené postupy FDA pro hlášení NÚ. Samostatnou podkapitolu tvoří implementace risk minimizačních opatření ve formě plánu na řízení rizik REMS. Hlavní autoritu pro oblast farmakovigilance v USA představuje FDA, jehož struktura je blíže popsána v kapitole 5.5.

1.8.1 Legislativní požadavky na farmakovigilanci v USA

Mezi nejdůležitější právní normy a standardy v USA, které se týkají lékové regulace patří:

- 1/ **Food, Drug, and Cosmetic Act** – Zákon o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích. [130]
- 2/ **The Code of Federal Regulations** – Sbirka federálních nařízení obsahující pravidla pro práci a kontrolu autorit. Regulaci léčiv je věnována hlava 21, která je rozdělena do tří kapitol dle regulačního subjektu, pro který je určen. První kapitola obsahuje pravidla pro práci a kontrolu FDA. Sekce 200 až 400 se vztahují k LP a obsahují požadavky pro registraci nových LP, jejich označování, dále podmínky pro reklamní kampaně na LP. [131]
- 3/ **Doporučené postupy** vydané FDA – pouze doporučená metodika, nejsou právně závazné.

Zákon o potravinách a o léčivech (*Pure Food and Drug Act*) vstoupil v platnost dne **20. června** v roce **1906**. Do této doby neexistoval jednotný zákon, který by upravoval regulaci a kontrolu léčiv na území USA. Společně s tímto zákonem vzniká FDA, jejíž vytvoření je v zákoně ukotveno. Zákon zavádí **povinnost označování účinné látky** na obalu LP (dříve se obsah LP neuváděl a v přípravky často obsahovaly návykové látky jako je kokain, kanabinoidy, opium). [132]

Významným byl pozměňovací zákon účinný od **25. června 1938**, který rozšířil regulační oblast o kosmetické přípravky – **Federální zákon o potravinách, léčivech a kosmetických přípravcích** (*Food, Drug, and Cosmetic Act*). Zákon zavádí **povinnost**

preklinického testování pro výrobce LP, aby se předcházelo podobným tragédiím, jako bylo úmrtí pacientů po požití antibiotika s obsahem toxického diethylenglykolu, viz kapitola 2. Před uvedením LP na trh jsou výsledky studií na zvířatech předkládány FDA pro zhodnocení. Pole působnosti FDA se rozšiřuje na sledování bezpečnosti zdravotnických prostředků a kosmetiky. [133]

V průběhu dalších let došlo k vydání desítek pozměňovacích návrhů. Pro oblast bezpečnosti LP jsou nejvýznamnější tyto:

Kefauver – Harrisův zákon (*Kefauver Harris Amendment*, také označovaný jako *Drug Efficacy Amendment*), který je reakcí na tragédii s thalidomidem, viz kapitola 2, v platnosti od **10. října 1962**. Tento pozměňovací zákon významně ovlivnil lékovou regulaci USA. Posiluje pravidla pro bezpečnost LP a zavádí požadavek, aby výrobci **prokázali účinnost a bezpečnost** svých LP před jejich schválením FDA a to pomocí **kontrolovaného klinického zkoušení**, které je prováděno kvalifikovanými odborníky. Podle tohoto zákona má FDA celkem 180 dní na hodnocení žádostí o registraci. Dále ukládá výrobcům povinnost **uchovávat záznamy o NÚ** a tyto informace zveřejňovat a povinně hlásit FDA. Zpřísnily se tedy podmínky pro schvalování nových léčiv. Nezbytnost testování nových preparátů sice prodloužila dobu zavádění do prodeje někdy až na deset let, ale zvýšila se bezpečnost léčiv. Pravidla FDA se stala vzorem také pro ostatní země. [134]

Zákon o poplatcích za Rx léčiva (*Prescription Drug User Fee Act*), v platnosti od **29. října 1992**. Zákon zavádí **správní poplatky za registrační řízení** nových LP. Podnětem byla nespokojenost s procesem schvalování nových léčiv, který trval příliš dlouho, a tudíž pacienti neměli přístup k novým léčebným metodám. Obzvláště kritická byla situace pro pacienty s AIDS či nádorovými onemocněními. Nespokojenost nebyla pouze na straně pacientů, ale také farmaceutických firem, které zdoluhavou registrací přicházely o zisky a návratnost financí vložených do výzkumu a vývoje nových léčiv. Cílem zákona je urychlení schvalování nových léčiv. Díky poplatkům mohla FDA přijmout větší počet pracovníků a odborníků pro hodnocení žádostí o registraci. Opatření PDUFA jsou aktualizována každých pět let prostřednictvím procesu vyjednávání mezi zástupci farmaceutického průmyslu a FDA. [135]

Zákon o modernizaci FDA (*Food and Drug Administration Modernization Act*), v platnosti od **21. listopadu 1997**. Zákon prodlužuje platnost PDUFA o dalších 5 let

(PDUFA II) a zdůrazňuje *zvyšování transparentnosti* procesu schvalování nových léčiv a *komunikaci* farmaceutických firem s patientskými organizacemi. [136]

PDUFA III je v platnosti od roku 2002 jako součást zákona *Public Health and Bioterrorism Preparedness Act*. Zákon stanovuje, že *část správních poplatků* od farmaceutických firem je použito *na farmakovigilanční aktivity a postmarketingové sledování* bezpečnosti LP. Zdůrazňuje potřebu hlubšího hodnocení rizik spojených s léčivem již ve fázi před uvedením léčiva na trh a plánování risk minimizačních aktivit. Strategie na řízení rizik je vyžadována v předregistrační fázi. [137] V souvislosti s řízením rizik vydává FDA v roce 2005 tři doporučené postupy pro farmaceutické firmy:

- *Pre-Marketing Risk Assessment* – doporučený postup pro hodnocení rizik v době vývoje LP (fáze 3 klinického vývoje). [138]
- *Development and Use of Risk Minimization Action Plans* – doporučený postup pro tvorbu, implementaci a hodnocení risk minimizačních aktivit. [139]
- *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment* – doporučený postup pro identifikaci farmakovigilančních signálů, farmakoepidemiologické hodnocení a interpretace signálů, tvorba farmakovigilančního plánu. [140]

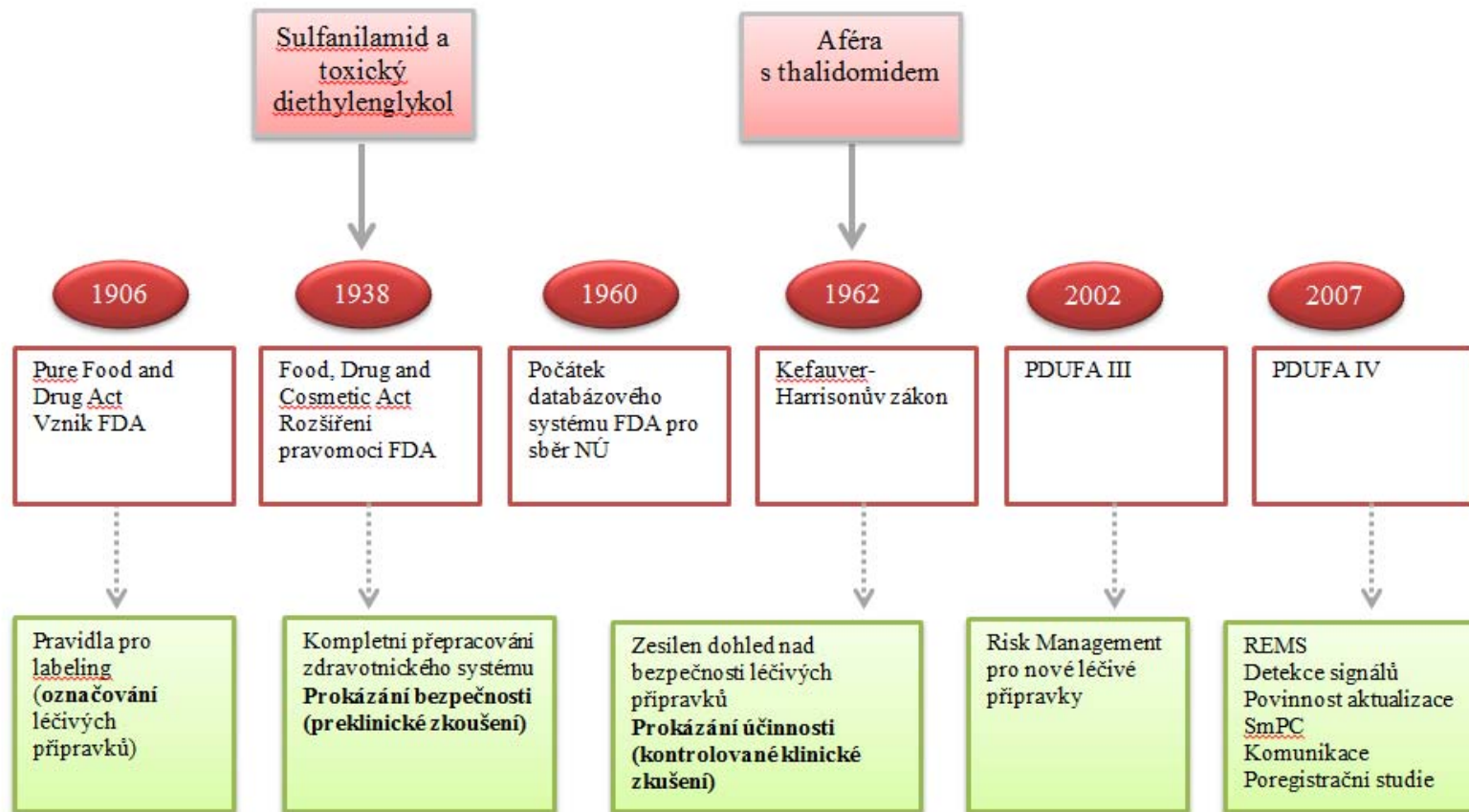
FDA doplňující zákon (*Food and Drug Administration Amendments Act*), v platnosti od 27. září 2007. Tento zákon prodlužuje platnost PDUFA o dalších 5 let (PDUFA IV). Dochází k navýšení správních poplatků a *rozšíření farmakovigilanční oblasti* – požadavky na farmakovigilanční aktivity jsou rozšířeny o *REMS – strategie pro vyhodnocení a zmírnění rizik*, který je vyžadován v okamžiku registrace, případně v období poregistračním, pokud je zjištěno nové významné riziko. Další novinkou, kterou tento zákon přináší, je *zahájení poregistrační klinické studie*, kterou může FDA požadovat po farmaceutické firmě, a to buď ve fázi schvalování, nebo kdykoliv v poregistračním období. Zákon zavádí nové povinnosti v oblasti *označování LP*: jakákoliv nová bezpečnostní informace týkající se produktu musí být implementována v předem stanovených termínech. Pokud se novou informací dozví FDA, oznámí tuto skutečnost farmaceutické firmě. Zákon vyžaduje, aby FDA vykonávala aktivní dozor (*postmarketing surveillance*) na registrované LP. Dalším požadavkem v oblasti bezpečnosti LP je potřeba *komunikace* všech nových informací ovlivňujících benefit-risk rovnováhu. Komunikace by měla probíhat mezi FDA a zdravotnickými pracovníky, kteří LP předepisují (specialisté,

praktičtí lékaři), dále zdravotníkům, kteří LP poskytují pacientovi (farmaceuti, zdravotní sestry) a samozřejmě informace musí být sdělena pacientům. [141]

Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, v platnosti od **9. července 2012**, prodlužuje platnost PDUFA. Zákon vyžaduje *posílení a modernizaci farmakovigilančního systému*, zlepšení hodnocení přínosů a rizik v rámci regulačního procesu (systematický přístup pro hodnocení). Dochází k *revizi obchodních názvů LP* pro snížení rizika záměn a lékařských chyb (*medication errors*). [142]

Význam PDUFA

Původně bylo účelem zákona urychlit registrační proceduru při zachování kvality a bezpečnosti LP. Zákon se ukázal účinným, protože v roce 1993 byla průměrná doba schvalování léčivého přípravku 25 měsíců. O 8 let později je tato doba zkrácena téměř o polovinu na 15 měsíců. Od roku 2002 (PDUFA III) se poplatky využívají pro financování farmakovigilančních aktivit. [143] Na *obrázku 23* je pro názornost vyobrazen vývoj legislativy USA a lékové regulace/farmakovigilančních požadavků od roku 1906 po rok 2007.



Obrázek 23: Vývoj farmakovigilance v USA [132, 133, 134, 135, 136, 137, 141]

1.8.2 Systém hlášení v USA a databáze FAERS

Hlášení podezření na NÚ léčivých přípravků a lékových pochybení (*medication errors*) je v USA zcela dobrovolné pro zdravotnické pracovníky a pacienty. Legislativní povinnost hlásit mají pouze výrobci LP (farmaceutické firmy) a to na základě zákona Code of Federal Regulations 21 CFR 314.80. Zdravotničtí pracovníci a pacienti mohou svá hlášení posílat přímo FDA, nebo farmaceutické firmě, která má povinnost předat hlášení FDA v elektronické formě. Farmaceutická firma je povinna ze zákona reportovat **závažné a neočekávané NÚ do 15 dnů** od přijetí hlášení (tzv. *Alert reports*). Reportují se také NÚ, ke kterým došlo mimo území USA (podmínkou je, že je LP v USA obchodován). Hlášení musí obsahovat 4 minimální kritéria, tedy identifikovatelný pacient, identifikovatelný hlásitel, název podezřelého LP a popis NÚ. Ostatní hlášení NÚ (závažné a očekávané, nebo nezávažné a neočekávané) reportuje výrobce na FDA v pravidelných bezpečnostních zprávách [144]:

- Čtvrtletní zprávy pro hlášení NÚ u přípravku, který je registrován 3 a méně let.
- Roční zprávy pro hlášení NÚ u ostatních LP.

FDA shromažďuje hlášení podezření na NÚ a léková pochybení v databázi **FAERS**. Reportování se řídí mezinárodním postupem ICH E2B a NÚ jsou kódovány pomocí terminologie MedDRA. [145]

FDA vydala několik metodických pokynů týkající se hlášení NÚ pro usnadnění plnění legislativních požadavků na reportování:

- ***FDA guidance for industry on Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences*** (vydáno v březnu 1992) [146]
- ***FDA guidance for industry on Postmarketing Adverse Experience Reporting for Human Drug and Licensed Biological Products: Clarification of What to Report*** (vydáno v srpnu 1997) [147]
- ***Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines*** (vydáno v březnu 2001) [148]

MedWatch představuje nástroj pro informování zdravotnických pracovníků a spotřebitelů, jakým způsobem hlásit NÚ. Zároveň slouží k informování nově identifikovaných bezpečnostních problémů. Systém byl spuštěn v červnu 1993. Iniciátorem byl tehdejšího komisař FDA David Kessler. [149]

Zdravotničtí pracovníci a spotřebitelé jsou instruováni a nabádáni k reportování:

- Závažných NÚ
- Závad v kvalitě
- Lékových pochybení, chyby v použití LP
- Selhání terapeutického účinku

Výše uvedené situace se mohou týkat LP, biologických LP, zdravotnických prostředků, doplňků stravy či kosmetiky, které jsou obchodovány na území USA. Hlásí se také podezření na padělky LP. [150]

Databáze FAERS zahrnuje více než 9 milionů hlášení od roku 1969. Dne 28. srpna 2012 došlo k migraci všech dat z původní databáze (AERS) do databáze FAERS. Obdobně jako evropská databáze EudraVigilance, slouží databáze FAERS jako nástroj pro detekci nových farmakovigilančních signálů a k hledání nových rizik. Hlášení jsou dále hodnocena v CDER a CBER. Detekovaný farmakovigilanční signál je dále zkoumán, případně je zahájeno další sledování v podobě poregistrační studie využívající větší databázi. FDA může jako výsledek hodnocení vydat nařízení ke změně příbalové informace, omezení užití léčiva, v krajních případech stáhnout přípravek z trhu. [151]

Komunikačním nástrojem pro informování o nově detekovaných signálech případně nových regulačních opatření je MedWatch. Dalším z nástrojů pro komunikaci představuje webová stránka FDA *Drug Safety Communications*, která byla vyvinuta s cílem poskytnout veřejnosti snadný přístup k důležitým novým informacím týkající se bezpečnosti LP. [152]

1.8.3 Strategie pro hodnocení rizika a jeho zmírnění

V roce 2007 byl přijat nový zákon FDAAA, který ukládá nové požadavky v oblasti sledování bezpečnosti LP a to z důvodu posílení farmakovigilančního systému USA. Mezi ustanovení patří plán pro řízení rizik REMS, který si může vyžádat FDA v rámci schvalovacího procesu nového léčiva, nebo pro LP již zaregistrovaný v případě, že jsou vyžadována další risk minimizační opatření a kde není příbalová informace dostatečným nástrojem pro prevenci rizik. REMS nahrazuje původní RiskMAPs. REMS navrhuje a připravuje výrobce LP na žádost FDA, která tento plán na řízení rizik zreviduje a schválí. Schválené REMS jsou zveřejněny na webových stránkách FDA. Formát a obsah je popsán v postupu FDA *Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications*.

Faktory určující potřebu REMS:

- velikost populace, která bude pravděpodobně užívat léčivo
- závažnost rizika/NÚ
- závažnost onemocnění
- očekávané přínosy léčby
- očekávaná délka léčby
- zda je léčivo nová molekula [153]

Součástí REMS jsou následující risk minimizační opatření:

1/ **Informační letáky pro pacienta** (*Medication guide*)

- jsou vydávány pouze pro některé LP.
- obsahují specifické informace o konkrétní léčivé látce nebo skupině léčiv (jako je například NSAID), které by měl pacient vědět před jejich užíváním.
- informace zahrnují nejdůležitější rizika spojená s léčbou a faktory, které mohou rizika zhoršovat, dále instrukce k bezpečnému užívání, informace o NÚ.
- jsou vydávány pacientovi společně s LP. Formát je standardizovaný, informace jsou psány tak, aby byly srozumitelné pro laiky a nezdravotnické odborníky.
- jsou pravidelně aktualizovány a zveřejňovány na stránkách FDA. [153, 154]

2/ **Komunikační plán** (*Communication plan*)

- cílem je poskytnutí informace a zvýšení povědomí o možném závažném riziku.
- jsou zde zahrnuty dopisy zdravotnickým pracovníkům. [153, 155]

3/ **Požadavky pro zajištění bezpečného používání** (*Elements to assure safe use*)

- předepisující lékař musí mít specifické školení, případně certifikát.
- lékárník/zdravotnický pracovník, který podává LP přímo pacientovi má speciální školení, případně certifikát.
- LP může být podáván pacientovi pouze v určeném zdravotnickém zařízení (např. v nemocnici), který má certifikaci.
- LP může být předepsán pouze na základě výsledků laboratorních testů.
- pacient užívající LP musí být veden v registru.
- pacient užívající LP je aktivně monitorován. [153]

4/ Plán pro implementaci (*Implementation system*) [153]

5/ Hodnocení efektivity risk minimizačních aktivit (*Timetable for assessment*)

- REMS pro originální léčiva (NDA) a pro biologická léčiva (BLA) musí obsahovat časový plán pro zhodnocení efektivity risk minimizačních opatření (18 měsíců, 3 roky, 7 let po schválení LP).
- cílem je zhodnotit, zda REMS je dostačně efektivní a zmírnil riziko.
- hodnocení může mít za následek změnu REMS.

Příklady hodnocení:

- Údaje z průzkumu zaměřujícím se na porozumění zdravotnických pracovníků/pacientů o bezpečném užívání LP.
- Souhrn NÚ v souvislosti s LP, pro který byl REMS navržen.
- Přehled školení pro lékaře a compliance.
- Přehled pacientů, kterým byl předepsán LP a podmínky použití.
- Počet pacientů, kteří byli sledováni z hlediska možných závažných NÚ během léčby LP. [153]

Jako příklad LP se schváleným REMS (první verze schválená v prosinci 2009, poslední aktualizace říjen 2014) si uvedeme Zyprexa Relprevv (účinná látka olanzapine). [156] Zyprexa Relprevv patří do kategorie atypická antipsychotika a podává se intramuskulárně k léčbě schizofrenie. V období před schválením tohoto LP klinické studie ukázaly, že se po injekčním podání u některých pacientů objevila zmatenost, svalová slabost, zvýšená ospalost a zvýšený krevní tlak. Objevily se také závažné NÚ, jako jsou záchvaty, ztráta vědomí a kóma. Navíc starší pacienti s demencí a psychózou měli vyšší úmrtnost. Tyto specifické účinky, označované jako *post-injection delirium sedation syndrome*, jsou výsledkem rychlé absorpce léčivé látky do krve. FDA schválil Zyprexa Relprevv s omezením indikace pro dospělé trpící schizofrenií a vyžádal si REMS. Zyprexa Relprevv je předepisována pouze registrovanými lékaři a podávána registrovanými zdravotnickými pracovníky v certifikovaných zdravotnických zařízeních. Součástí REMS je *Zyprexa Relprevv Patient Care Program* (program péče o pacienty), jehož cílem je snížit riziko PDSS. Předepisující lékaři, farmaceuti, zdravotní sestry musí být zapsáni v programu a po absolvování školení obdrží certifikaci pro předepisování LP/dispensaci LP. Lékárny a zdravotnická zařízení jsou rovněž zaregistrovány do programu. Všichni pacienti užívající Zyprexa Relprevv jsou po vyplnění registračního formuláře zařazeni do registru, který je pravidelně monitorován a analyzován

pro zhodnocení bezpečnosti při dlouhodobém podávání. Pro pacienty je připraven *Medication guide*, který informuje o riziku a preventivním opatření. Dalším z požadavků REMS je, aby sestry monitorovaly pacienty pro případ příznaků PDSS po dobu alespoň 3 hodin po podání injekce. Při uvedení LP na trh byly distribuovány informační dopisy pro psychiatry a lékárny na podporu provádění programu péče o pacienty a podmínky bezpečného používání. Součástí REMS pro Zyprexa Relprevv jsou následující dokumenty:

- *Pharmacy Registration Form* – pro registraci lékárny do programu péče o pacienty.
- *Buy & Bill Pharmacy Service Provider Registration Form* – registrační formulář pro provozovatele lékárny, zaručuje školení všem zaměstnancům.
- *Prescriber registration form* – pro registraci předepisujícího lékaře do programu péče o pacienty.
- *Zyprexa Relprevv Healthcare Professional Training* – školicí materiály pro zdravotnické pracovníky.
- *Zyprexa Relprevv Reconstitution and Administration Training* – informace o ředění a podávání přípravku (pro zdravotní sestry/zdravotnické pracovníky podávající LP).
- *Zyprexa Relprevv Patient Care Program Instructions Brochure* – informace o programu péče o pacienty.
- *Healthcare Facility Registration Form* – registrační formulář pro zdravotnické zařízení.
- *Patient registration form* – registrační formulář pro pacienty.
- *Single patient injection form* – formulář informující o podrobnostech podávání LP.
- *Multiple patient injection form* – formulář informující o podrobnostech podávání LP (při opakovaném podávání).
- *PDSS form* – formulář se vyplňuje v případě výskytu NÚ.
- *Medication Guide* – informace, kterou pacient obdrží před podáním LP.

2 . PRAKTICKÁ ČÁST

2.1 Metodika

Praktická část je zaměřena na sledování trendů v oblasti hlášení podezření na NÚ a význam hlášení pro detekci farmakovigilančních signálů. Pro praktickou část byly zvoleny farmakovigilanční systémy: USA, ČR a EU.

Jako hlavní zdroj informací pro praktickou část byly použity statistiky FDA z databáze nežádoucích účinků FAERS z roku 2007 až 2014, které jsou volně přístupné na webových stránkách FDA. Pro získání informací o vývoji počtu hlášení na území ČR byl využit informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv, který vydává SÚKL dvakrát ročně a je volně přístupný na webových stránkách. Pro získání informací o vývoji počtu hlášení v databázi EudraVigilance byly využity Výroční zprávy databáze EudraVigilance pro Evropský parlament, Radu a Komisi z let 2011 až 2016. Byly sledovány následující parametry:

- Celkový vývoj počtu přijatých hlášení regulační autoritou a počet hlášení dále zadaných do databáze NÚ.
- Počet hlášení v databázi dle jednotlivých typů hlásitele (reportéra), tedy hlášení od pacientů či jejich zástupců (nezdravotníků) a hlášení od lékařů, lékárníků a ostatních zdravotnických pracovníků.

Kapitoly jsou doplněny přehledným schématem procesu předávání hlášení NÚ mezi pacientem, zdravotníky, držiteli rozhodnutí o registraci (farmaceutickými firmami) a regulačními orgány.

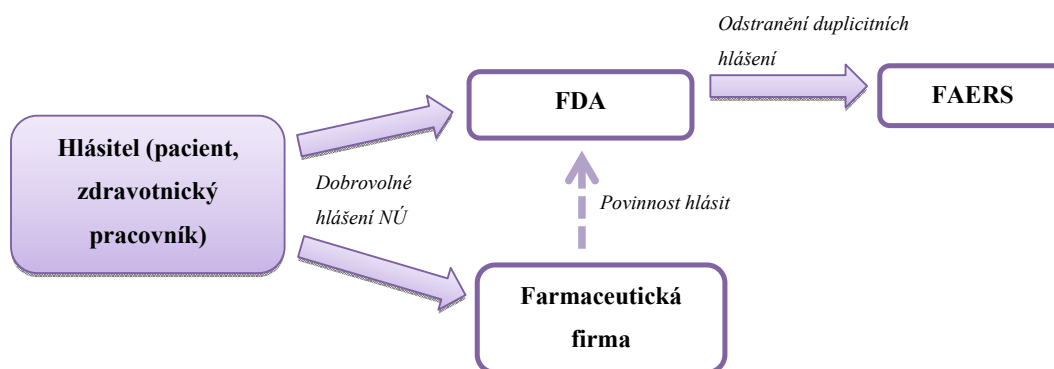
Pro vývoj počtu detekovaných signálů v letech 2011-2016 byly využity Výroční zprávy databáze EudraVigilance pro Evropský parlament, Radu a Komisi z let 2011 až 2016. Byly sledovány následující parametry:

- Celkové množství revidovaných PV signálů v jednotlivých letech, včetně srovnání s předchozím rokem.
- Počet bezpečnostních signálů bez dalšího regulačního zásahu/risk minimizačního opatření.
- Počet bezpečnostních signálů podléhajících dalšímu monitorování.
- Počet bezpečnostních signálů s probíhajícím hodnocením.
- Počet bezpečnostních signálů, které byly dále analyzovány PRAC.
- Počet bezpečnostních signálů, které vedly k aktualizaci SmPC/PIL.
- Počet bezpečnostních signálů, pro které byly distribuovány informační dopisy.

- Počet bezpečnostních signálů, které vedly k aktualizaci RMP.
- Počet bezpečnostních signálů, které vedly k zahájení PASS.
- Počet bezpečnostních signálů, které vedly k zahájení referralu.

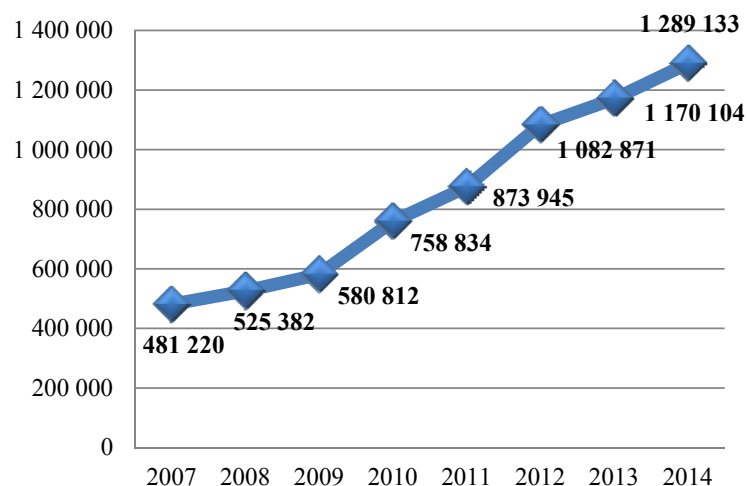
2.2 Systém hlášení v USA a výstupy z databáze FAERS

Veškerá hlášení podezření na NÚ humánních LP jsou v USA shromažďována v databázi FAERS, která je spravovaná FDA. Databáze obsahuje hlášení z území Spojených států a dále ze zemí mimo USA v případě, že je LP, u kterého byl nahlášen NÚ na americkém území marketován. Reportování se řídí mezinárodním postupem ICH E2B a NÚ jsou kódovány pomocí terminologie MedDRA (shodné s EU). *Obrázek 24* znázorňuje schéma předávání hlášení NÚ. Hlásitel předává hlášení podezření na NÚ přímo FDA, nebo farmaceutické firmě, která má legislativní povinnost hlášení předat FDA. Po kontrole a odstranění duplicit je hlášení zaznamenáno v databázi FAERS. [145, 158]



Obrázek 24: Schéma předávání hlášení NÚ v USA [145, 158]

Graf 1 znázorňuje celkové množství jednotlivých hlášení NÚ pro LP, včetně biologických LP, které FDA získala od pacientů, zdravotnických pracovníků a farmaceutických firem, v období od roku 2007 do roku 2014. Celkový trend hlášení v USA má rostoucí tendenci. **V roce 2014** bylo celkem přijato **1 289 133** hlášení, téměř trojnásobný počet ve srovnání s rokem 2007, kdy bylo celkem nahlášeno 481 220 NÚ. [157]



Graf 1: FDA celkový počet přijatých hlášení NÚ [157]

Tabulka 6 podrobně zobrazuje počet jednotlivých typů přijatých hlášení FDA a počet hlášení, která byla dále převedena do databáze FAERS v období od roku 2007 do roku 2014. Je třeba zdůraznit, že ne všechna hlášení, která FDA přijme, jsou dále zadávána do databáze FAERS a to zejména z důvodu **duplicitního hlášení** (pacient například nahlásil NÚ farmaceutické firmě a současně FDA). Dalším důvodem mohou být chybějící či neúplné informace a následná hlášení (tzv. *follow-up reports*). V roce 2014 bylo celkem přijato 1 289 133 a z tohoto počtu bylo 1 204 685 hlášení vloženo do databáze (**6,5 % hlášení bylo duplicitních či neúplných** a nebylo tedy do databáze vloženo). Z tabulky je zřejmé, že nejvíce hlášení NÚ přijímá FDA ze strany farmaceutických firem, což odpovídá legislativním požadavkům. V USA mají povinnost hlásit podezření na NÚ léčivých přípravků a lékových pochybení (*medication errors*) pouze výrobci (farmaceutické firmy) a to na základě zákona Code of Federal Regulations 21 CFR 314.80. Zdravotničtí pracovníci a pacienti hlásí NÚ zcela dobrovolně. V roce 2014 bylo **farmaceutickými firmami** nahlášeno celkem **1 254 887** NÚ, tedy **97,3 %** z celkového počtu nahlášených NÚ (z tohoto počtu 746 584 bylo závažných a neočekávaných). Zbylých **34 246** hlášení bylo podáno zdravotnickými pracovníky či spotřebiteli **přímo FDA**, tedy nikoliv přes farmaceutickou firmu.

Hlášení od výrobce můžeme rozdělit na **hlášení závažných a neočekávaných NÚ** (*expedited*), která se reportují FDA do 15 dnů a dále na **ostatní hlášení** (*non-expedited*) NÚ, které se reportují FDA v **pravidelných bezpečnostních zprávách**:

1/ Čtvrtletní zprávy pro hlášení NÚ u LP, který je registrován 3 a méně let

2/ Roční zprávy pro hlášení NÚ u ostatních léčiv [144, 157]

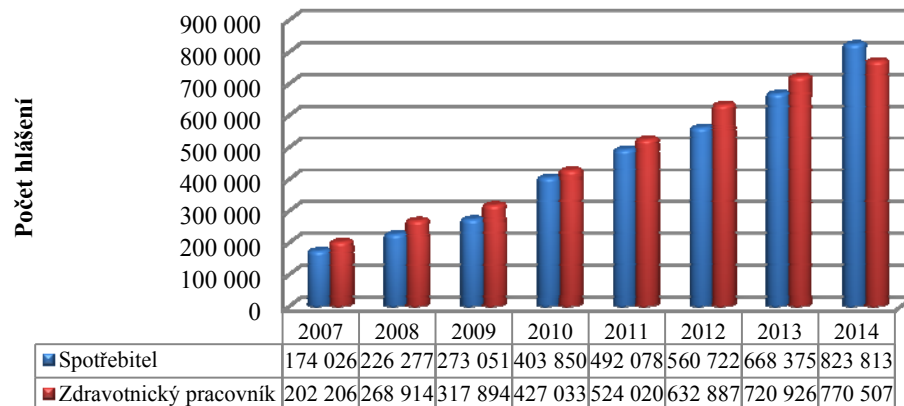
Tabulka 6: Počet hlášení přijatých FDA a vložených do databáze FAERS. [157]

Rok	Přímo hlášeno FDA	Expedited	Non Expedited přijato FDA	Non Expedited vloženo do databáze	Celkem přijato FDA	Celkem vloženo do databáze
2007	23 032	229 982	228 206	110 405	481 220	363 419
2008	32 896	274 281	218 205	132 690	525 382	439 867
2009	34 165	330 383	216 264	126 177	580 812	490 725
2010	28 946	409 547	320 341	234 646	758 834	673 169
2011	28 045	499 155	346 745	255 275	873 945	782 475
2012	29 026	577 852	475 993	326 637	1 082 871	933 515
2013	28 386	635 206	506 512	411 622	1 170 104	1 075 214
2014	34 246	746 584	508 303	423 855	1 289 133	1 204 685

Expedited reporting= hlášení NÚ, které jsou závažné a zároveň neočekávané. Farmaceutická firma hlásí FDA do 15 dnů od přijetí hlášení.

Non expedited reporting= ostatní hlášení (závažné a očekávané NÚ, nezávažné a neočekávané NÚ)

Graf 2 reprezentuje vývoj počtu hlášení **dle typu subjektu, který hlásí** (reportér či hlásitel) v období let 2007 až 2014. Reportér hlásí podezření na NÚ přímo FDA, nebo farmaceutické firmě, viz *obrázek 24*. Reportérem může být **spotřebitel** (pacient, případně jeho zástupce, právník, spotřebitel není zdravotnický pracovník), nebo **zdravotnický pracovník** (lékař, lékárník, zdravotní sestra, zubní lékař a další). [158] Graf nám ukazuje, že v USA nejčastěji hlásí zdravotničtí pracovníci, avšak rozdíl oproti počtu hlášení spotřebiteli (nezdravotníky) není tak výrazný jako u evropského systému hlášení (viz dále), v roce 2014 bylo dokonce více NÚ nahlášeno pacienty. Za povšimnutí jistě stojí to, že počet hlášení spotřebitelem (pacientem) vzrostl 4,7 násobně, zatímco počet hlášení zdravotnickými pracovníky vzrostl 3,8 násobně v průběhu sledovaného období (7 let).



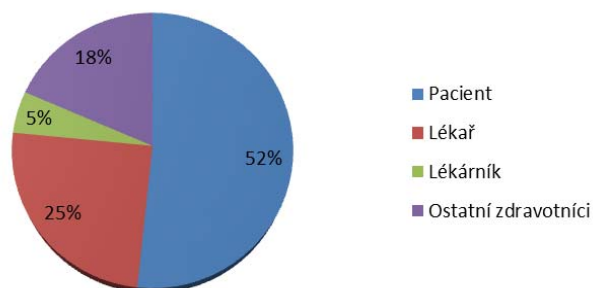
Graf 2: FDA hlášení NÚ dle typu hlásitele [158]

Tabulka 7 zobrazuje počet hlášení v databázi FAERS dle jednotlivých typů hlásitele (reportéra), tedy hlášení od spotřebitelů (nezdravotníků) a hlášení od lékařů, lékárníků a ostatních zdravotnických pracovníků v období od roku 2007 do roku 2014. Počet hlášení zahrnuje pouze ta, kde je znám hlásitel. Některá hlášení mohou být duplicitní a obsahovat více než jednoho hlásitele, proto počty hlášení neodpovídají grafu 1. Z tabulky vyplývá, že ze zdravotnických pracovníků hlásí nejvíce lékaři.

Tabulka 7: Počet hlášení v databázi FAERS dle hlásitele. [158]

Rok	Spotřebitel (nezdravotník)	Lékař	Lékárník	Ostatní zdravotníci	Zdravotničtí pracovníci celkem
2007	174 026	120 704	21 315	60 187	202 206
2008	226 277	153 646	27 026	88 242	268 914
2009	273 051	177 915	29 210	110 769	317 894
2010	403 850	229 391	36 447	161 195	427 033
2011	492 078	278 191	48 273	197 556	524 020
2012	560 722	351 400	54 317	227 170	632 887
2013	668 375	384 583	67 906	268 437	720 926
2014	823 813	396 411	78 634	295 462	770 507

Graf 3 znázorňuje, že v roce 2014 byla více než polovina (52 %) všech hlášení reportována pacienty, celkem 823 813 hlášení. Lékaři nahlásili 396 411 NÚ, což je čtvrtina (25 %) z celkového počtu hlášení. Lékárníci nahlásili 78 462 NÚ, tedy 5 % z celkového počtu hlášení a ostatní zdravotníci nahlásili 295 462 NÚ (tj. 18 %). [158]



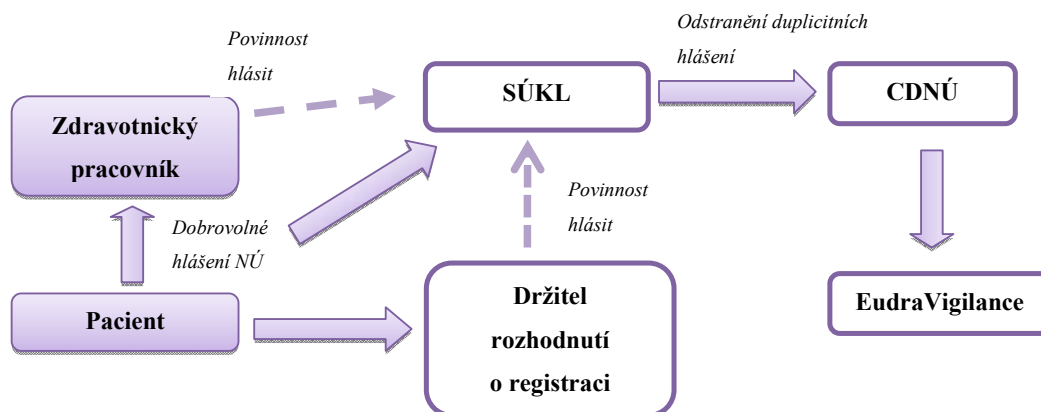
Graf 3: Hlášení od pacientů a zdravotnických pracovníků v roce 2014 [158]

2.3 Systém hlášení v České republice a výstupy z CDNÚ

Povinnost hlásit podezření na NÚ je legislativně ukotvena od roku 1997, kdy vstoupil v platnost Zákon 97/1997 o léčivech. Legislativní povinnost hlásit podezření na NÚ mají zdravotničtí pracovníci a držitelé rozhodnutí o registraci. Zákon ukládá povinnost hlásit na SÚKL podezření na NÚ, které jsou závažné a/nebo neočekávané. Hlásit by se tedy měly následující typy NÚ:

1. závažné a neočekávané
2. závažné a očekávané
3. nezávažné a neočekávané

Všechna hlášení podezření na NÚ léčivých přípravků registrovaných v ČR, která obdrží SÚKL, jsou od roku 2004 uchovávána v CDNÚ. *Obrázek 25* znázorňuje schéma předávání hlášení NÚ³. [98, 106]

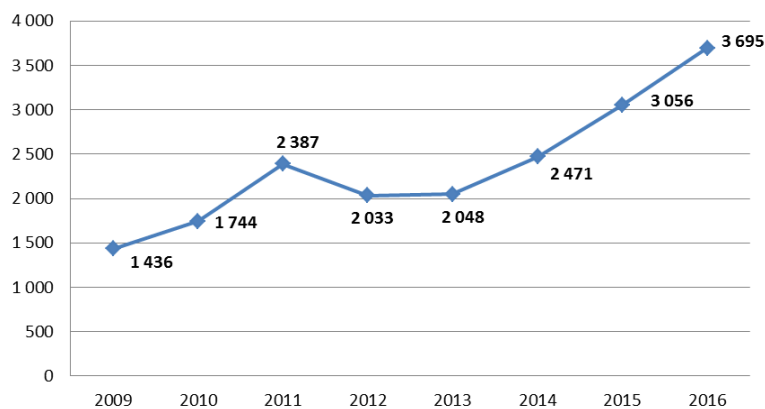


Obrázek 25: Schéma předávání hlášení NÚ v ČR [98, 106]

SÚKL, který reprezentuje lékovou regulační autoritu ČR a spravuje farmakovigilanční systém ČR, evidoval **na konci roku 2016 celkem 4 110 hlášení**. Tento počet však obsahuje **duplicitní hlášení**, kdy stejný případ nahlásí současně lékař i pacient, dva lékaři různých odborností, nebo několik farmaceutických firem. Po odstranění duplicitních hlášení, kterých bylo v roce 2016 celkem 415 (**10 %** ze všech hlášení), byl celkový počet **hlášení podezření na NÚ** upraven na **3 695**. Vývoj hlášení podezření na NÚ v ČR zobrazuje *graf 4*.

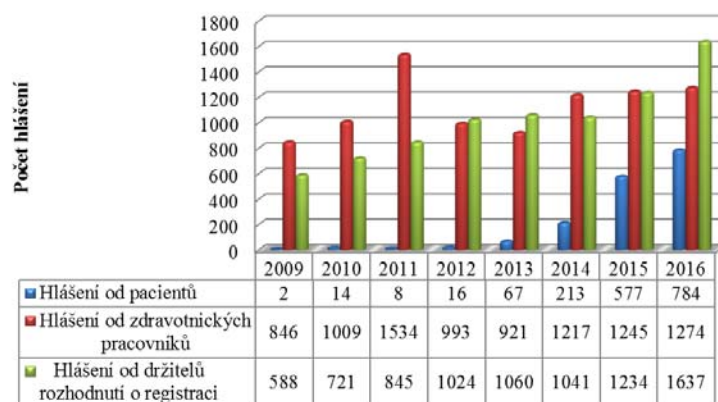
³ Od listopadu 2017, kdy bude databáze EudraVigilance plně funkční, budou hlášení podezření na NÚ od držitelů rozhodnutí o registraci zaslána přímo do Eudravigilance, viz *obrázek 26*.

Z grafu můžeme vyčíst, že počet hlášení podezření na NÚ z ČR v posledních letech stoupá. V roce 2016 bylo podáno na SÚKL o 639 hlášení více než v předchozím roce. Pokud porovnáme počet hlášení v roce 2016 s počtem hlášení v roce 2009, kterých bylo celkem 1436, jde o více než dvojnásobné zvýšení. [159]



Graf 4: Celkový počet hlášení NÚ (bez duplicit), které přijal SÚKL [159]

V ČR hlásí nejvíce zdravotníci a držitelé rozhodnutí o registraci, což souvisí s legislativními požadavky. V roce 2016 bylo nahlášeno **1 274 podezření na NÚ (představuje 34,5 % z celkového počtu 3695) zdravotnickými pracovníky** (lékaři, lékárníci, zdravotní sestry, event. další zdravotníci). **Držitelé rozhodnutí o registraci podali celkem 1 637 hlášení podezření na NÚ (44,3 %) na své registrované LP.** *Graf 5* zobrazuje počet nahlášených případů podezření na NÚ léčivých přípravků včetně biologických LP v ČR v průběhu let 2009-2016. Hlášení jsou v *grafu 5* rozdělena podle zdroje hlášení, tedy na hlášení získaná od zdravotnických pracovníků, od držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutické firmy) a hlášení, která byla na SÚKL podána přímo pacientem. [159]



Graf 5: SÚKL hlášení NÚ dle typu subjektu, který poslal hlášení podezření na NÚ [159]

Počet hlášení od farmaceutických firem má rostoucí tendenci a to především v důsledku implementace nové legislativy (po roce 2012) a vyššímu tlaku ze strany lékových autorit. Hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci mohou obsahovat hlášení o podezřeních na NÚ ze všech typů studií (PASS, PAES), z patientských registrů, z publikované odborné literatury, od jednotlivých zdravotníků či pacientů.

Výrazný růst je u hlášení podaných na SÚKL **přímo pacienty**. V roce 2009 SÚKL evidoval pouze 2 hlášení od pacientů, zatímco **v roce 2016 bylo přijato 784 hlášení**. Veškerá hlášení od pacientů se SÚKL snaží ověřovat u lékaře. Hlášení však mohou z různých důvodů zůstat nepotvrzena, např. z důvodu neuvedení kontaktu na lékaře, či domněnka lékaře, že podání přípravku a reakce spolu nesouvisí. I když lékař hlášení nepotvrdí, zůstane nadále v databázi CDNÚ pro další analýzu. [159]

Pro nízký počet hlášení zahájil SÚKL v únoru **v roce 2010 informační kampaň** zaměřenou na podporu hlášení NÚ. V rámci kampaně probíhaly různé mediální akce a byly organizovány semináře pro lékaře. Úspěšnost této kampaně se potvrdila na zvyšování počtu hlášení v letech 2010 a zvláště pak v roce 2011. V roce 2009 SÚKL evidoval 1436 hlášení, v roce 2010 došlo k nárůstu o 308 hlášení a v roce 2011 pak bylo celkem nahlášeno 2387 případů podezření na NÚ. V roce 2012 a 2013 dochází k mírnému poklesu hlášení a od roku 2014 má počet hlášení vzrůstající tendenci, viz *graf 4*. [160]

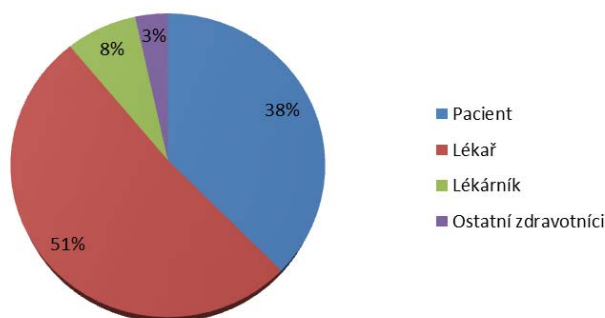
Tabulka 8 a graf 6 zobrazují počet hlášení reportovaných přímo na SÚKL během roku 2016 dle typu hlásitele.

Tabulka 8: Hlášení NÚ podaná na SÚKL dle typu hlásitele v roce 2016 [159]

Hlásitel	Počet hlášení
Lékař	1074
Lékárník	158
Jiný zdravotník	72
Pacient	785

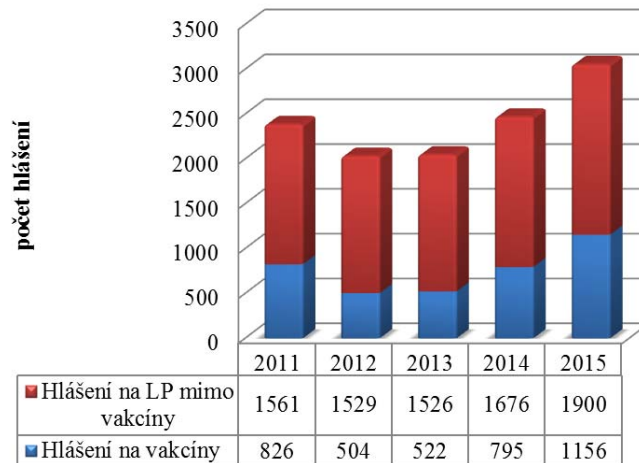
V nejčastějším případě je podezření na NÚ nahlášeno **lékaři**, celkem **1 074 hlášení**, což představuje polovinu všech přijatých hlášení (**51 %**). Z hlediska odbornosti lékaře nejčastěji hlásí pediatři (mezi hlášeními od pediatrů převládají hlášení podezření na NÚ vakcín), dále praktičtí lékaři a kožní lékaři. Více než třetinu všech hlášení podali na SÚKL pacienti, celkem **785 hlášení (38 %)**.

Mnohem méně pak hlásí **lékárníci (158 hlášení, tedy 8 %)** a ostatní zdravotníčtí pracovníci (**72 hlášení, tedy 3 %**), z toho nejčastěji zdravotní sestry). [159]



Graf 6: Hlášení od pacientů a zdravotnických pracovníků v roce 2016 [159]

Graf 7 reprezentuje vývoj počtu hlášení pro vakcíny v průběhu let 2011 až 2015 a jejich poměr k celkovému počtu nahlášených NÚ. Z grafu můžeme vyčíst, že hlášení NÚ pro vakcíny tvoří značnou část z celkového počtu hlášení. V roce 2015 bylo nahlášeno **1156 podezření na NÚ vakcín**, což představuje více než třetinu (**37,8 %**) z celkového počtu hlášení.



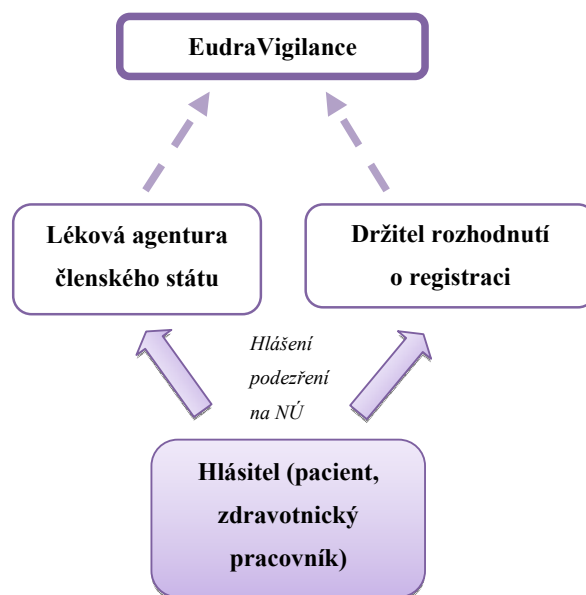
Graf 7: SÚKL hlášení NÚ na vakcíny [161]

Zvyšující se trend hlášení na vakcíny neznamená, že by tato skupina biologických LP byla méně bezpečná. Je odrazem zvyšujícího se povědomí lékařů o významu hlášení NÚ a také vysokého zájmu veřejnosti o bezpečnost vakcín. Dalším významným a ovlivňujícím faktorem je skutečnost, že vakcíny jsou skupinou LP, které se nejvíce používají (očkování je navíc povinné). Každoročně je u nás podáno přibližně 400 000 dávek hexavakcíny a 200 000 dávek vakcíny MMR (vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám). Vzhledem k velkému počtu dávek vakcín je počet nahlášených podezření na NÚ stále relativně velmi malý, i když každoročně stoupá, jak můžeme vyčíst z *grafu 7*. [161]

2.4 Systém hlášení v EU a výstupy z databáze EudraVigilance

Databáze EudraVigilance shromažďuje hlášení o podezření na NÚ a je pod správou EMA, která spolupracuje s členskými zeměmi a to na základě článku 24 nařízení 726/2004. Provoz databáze Eudravigilance byl zahájen v prosinci 2001 a v současné době obsahuje **10 800 000 hlášení**. [162] Společně s americkou databází FAERS a databází WHO VigiBase patří mezi nejobsáhlejší databáze na světě. Databáze se skládá ze dvou modulů: EVCTM (modul pro hlášení NÚ z klinických studií) a EVPM (modul pro hlášení NÚ v poregistračním období).

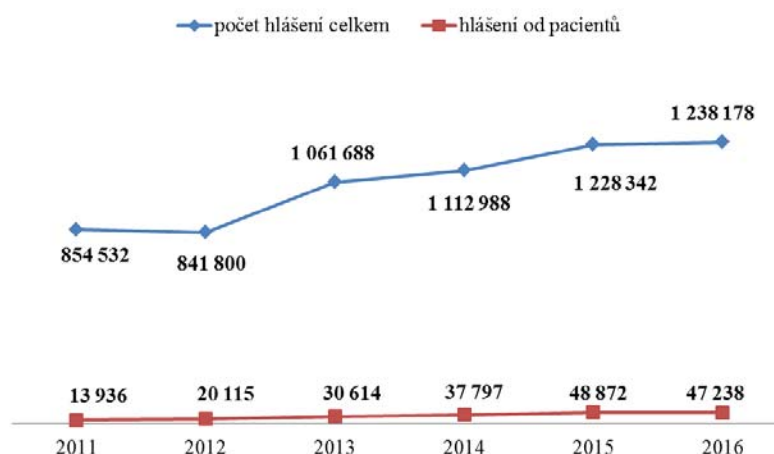
Hlášení podezření na NÚ jsou do EudraVigilance elektronicky zadávána vnitrostátními orgány pro regulaci LP (léková agentura členského státu) a držiteli rozhodnutí o registraci, viz *obrázek 26*. [96]



Obrázek 26: Schéma předávání hlášení v rámci Evropské unie [96]

Graf 8 zobrazuje celkový počet jednotlivých hlášení podezření na NÚ přijatých do systému EudraVigilance v letech 2011 až 2016, zahrnující hlášení ze zemí EHP i mimo něj. V roce **2016** bylo celkem evidováno **1 238 178 nových hlášení NÚ** (v modulu EVPM), což je přibližně o 1 %, tedy 9 836 hlášení více než v předchozím roce. **Průměrně bylo každý měsíc přijato 103 182 hlášení**. Z celkového počtu hlášení v roce 2016 se **339 544 vyskytlo na území EHP** a ve srovnání s předchozím rokem došlo k poklesu o 6 %. Ze zemí **mimo EHP bylo celkem reportováno 898 634 hlášení**. Počet hlášení

přímo od evropských pacientů, celkem 47 238 hlášení, byl o 3 % nižší ve srovnání s předchozím rokem. [162, 163, 164, 165, 166, 167]



Graf 8: Vývoj počtu hlášení NÚ v databázi EudraVigilance [162, 163, 164, 165, 166, 167]

Z grafu 8 můžeme pozorovat, že po roce 2012 dochází k prudkému nárůstu hlášení, jehož příčinou je zavedení nové farmakovigilanční legislativy. **V roce 2013 bylo nahlášeno přibližně o 219 000 NÚ více než v předchozím roce.** Vzrostl také počet hlášení přímo od pacientů a to o více než 10 000. Cílem nové legislativy bylo mimo jiné zvýšení transparentnosti a posílení **zapojení pacientů do systému sledování bezpečnosti léčiv.** Pacienti mají právo hlásit NÚ lokálním lékovým autoritám a to za pomoci různých nástrojů (webový formulář, e-mail). Ve Velké Británii byla červenci roku 2015 vyvinuta mobilní aplikace do chytrých telefonů, která umožňuje pacientům a zdravotnickým pracovníkům hlásit NÚ léčiv.

Mezinárodně uznávané standardy pro reportování NÚ (ICH postup E2A a E2D, viz kapitola 1.5.3) byly jednotlivými ICH členskými zeměmi (včetně EU a USA) implementovány do vlastní legislativy, čímž se pokyny staly právně závaznými. Základní terminologie a definice NÚ, závažného NÚ, minimální kritéria pro hlášení NÚ, časový harmonogram pro předávání hlášení NÚ regulačnímu orgánu jsou shodné pro evropský i americký farmakovigilanční systém. *Tabulka 9* sumarizuje základní charakteristiky pro farmakovigilanční systém a rozdíly v regulaci léčiv v EU a USA. [Kapitola 1.6 a 1.8] [183, 184]

Tabulka 9: Přehled základních rozdílů v regulaci léčiv a farmakovigilančním systém EU a USA [Kapitola 1.6 a 1.8] [183, 184]

EU		USA
510 284 430	POČET OBYVATEL (2016)	322 064 447
Více lékových agentur (Evropská komise, EMA, lokální autority jednotlivých členských států)	LÉKOVÁ AGENTURA	Jedna léková agentura (FDA)
Různé typy (CP, NP, DCP, MRP)	REGISTRACE	Jeden typ registrace
Směrnice, nařízení EU, lokální normy	LEGISLATIVA	CFR, FDCA
Ano	IMPLEMENTACE ICH POSTUPŮ DO LEGISLATIVY	Ano
Nízký	POLITICKÝ VLIV	Výraznější (komisaře FDA navrhuje prezident USA)
Zákonná povinnost pro farmaceutické firmy, v některých zemích také pro zdravotnické pracovníky	HLÁŠENÍ NÚ	Zákonná povinnost pouze pro farmaceutické firmy
Eudravigilance	DATABÁZE NÚ	FAERS
1 112 988	POČET HLÁŠENÍ V DATABÁZI (2014)	1 289 133
RMP	RISK MANAGEMENT	REMS

Spontánní hlášení hraje významnou roli při identifikaci neznámých a nových farmakovigilančních signálů. **V roce 2016 bylo hodnoceno celkem 2 076 potenciálních farmakovigilančních signálů, které byly detekovány převážně z databáze EudraVigilance (tyto signály tvoří 82,7 % z celkového počtu 2076), vědecké literatury (tyto signály tvoří 13,9 %), případně byla informace o možném riziku získána od jiných lékových autorit – celkem 20 farmakovigilančních signálů bylo obdrženo od FDA, japonská léková agentura PMDA předala 13 signálů, z WHO byly obdrženy 3 signály**

a 1 signál od švýcarské lékové autority Swissmedic. Vývoj počtu detekovaných a revidovaných signálů v letech 2011-2016 shrnuje *tabulka 10*. [162, 162, 163, 164, 165, 166, 167]

Tabulka 10: Vývoj počtu detekovaných signálů v letech 2011-2016 [162, 162, 163, 164, 165, 166, 167]

	2016	2015	2014	2013	2012	2011
Celkové množství revidovaných PV signálů	2 076	2 372	2 030	2 449	2 213	1 586
Srovnání s předchozím rokem	-296 (-12,5 %)	342 (17 %)	-419 (-17,1 %)	236 (10,7 %)	627 (39,5 %)	-468 (22,8 %)
Uzavřený signál bez dalšího regulačního zásahu	1 748 (84,2 %)	2 045 (86,2 %)	1 657 (81,6 %)	2 126 (86,8 %)	1 869 (84,5 %)	1 330 (83,9 %)
Další monitorování signálu	100	90	59	69	97	111
Probíhající hodnocení	180	176	280	211	195	88
PRAC analýza⁴	48	61	90	43	52	57
Aktualizace SmPC/PIL	28	34	37	21	21	10
Distribuce DHPC	4	4	7	4	1	-
Aktualizace RMP	2	6	6	-	1	-
PASS	1	1	1	-	-	-
Zahájení referralu	4	1	2	1	1	1

Z celkového počtu **2 076 signálů**, detekovaných v roce 2016 bylo **1 748 (84,2 %)** uzavřeno bez dalšího regulačního zásahu či risk minimizačních aktivit. Dalšímu

⁴ Před vznikem PRAC (2012) byl signál předán pro další hodnocení zpravodaji (*rapporteur*), případně dále eskalován na PhVWP

monitorování podléhá 100 signálů (4,8 %). Tyto signály jsou přehodnocovány především v periodických zprávách a v průběhu PSUSA procedury. Signál může být monitorován také v rámci probíhající PASS. Aktuální hodnocení (validace signálu) probíhalo u 180 signálů (8,7 %) a 48 signálů (2,3 %) bylo dále hodnoceno PRAC. Z těchto 48 signálů PRAC rozhodl **aktualizovat informaci o LP (SmPC/PIL) ve 28 případech**. *Tabulka 11* obsahuje účinné látky (případně terapeutickou skupinu s více INN) a detekovaný farmakovigilanční signál vyžadující aktualizaci textů. [162]

Tabulka 11: Účinné látky a detekované PV signály vyžadující změnu textů SmPC a PIL [162]

Účinná látka	Bezpečnostní signál
Acenokumarol; fenprokumon; fluindion; fenindion (antagonisté vitamínu K)	Kalcifylaxe (vzácný syndrom vaskulární kalcifikace s nekrózou kůže spojený s vysokou mortalitou)
Agomelatin	Retence moči
Axitinib	Nefrotický syndrom
Inhibitory bcr-abl tyrosinkinázy: imatinib; dasatinib; nilotinib; bosutinib; ponatinib	Reaktivace viru hepatitidy B
Boceprevir; daklatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir	Léková interakce mezi přímo působícími antivirotiky a antagonisty vitamínu K vedoucí ke snížení mezinárodního normalizovaného poměru (INR)
Carbidopa, levodopa (intestinální gel)	Intususcepce (jeden úsek střeva se vsune do sousedního úseku, způsobuje obstrukci střeva)
Přípravky obsahující kobicistat: kobicistat; kobicistat, atazanavir-sulfát; kobicistat, darunavir; kobicistat, elvitegravir, emtricitabin, tenofovir-alafenamid; kobicistat, elvitegravir, emtricitabin, tenofovir-disoproxil-fumarát	Lékové interakce s kortikosteroidy vedoucí k adrenální supresi
Síran železnatý (pouze pevné léčivé formy)	Ulcerace v ústech
Flukloxacilin	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Fulvestrant (antiestrogen)	Interference s estradiolovým testem, falešné výsledky hodnot estradiolu
Iomeprol (kontrastní látka)	Hemolýza

Účinná látka	Bezpečnostní signál
Levetiracetam (perorální roztok)	Chyby při podávání LP spojené s náhodným předávkováním
Merkaptopurin; azathioprin	Lymfoproliferativní onemocnění
Methylfenidát	Priapismus (prodloužené a bolestivé erekce)
Metronidazole (s výjimkou LP ke kožnímu podání)	Závažná jaterní a neurologická toxicita u pacientů s Cockayneovým syndromem
Mitotan (protinádorová terapie)	Poruchy pohlavních hormonů a vývoj ovariálních makrocyst
Natalizumab	Nekrotizující retinitida
Olanzapin	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky
Olanzapin	Syndrom neklidných nohou
Oxybutynin	Psychiatrické poruchy
Pazopanib	Polycytémie
Inhibitory protonové pumpy: dexlansoprazole; esomeprazole; lansoprazole; omeprazole; pantoprazole; rabeprazole	Zvýšené hladiny chromograninu A v krevním oběhu
Inhibitory protonové pumpy: dexlansoprazole; esomeprazole; lansoprazole; omeprazole; pantoprazole; rabeprazole	Žaludeční polypy
Riocigvát	Zvýšená mortalita a závažné nežádoucí příhody u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi v jedné klinické studii
Kyselina thioktová	Inzulinový autoimunitní syndrom
Tigecyclin	Hypofibrinogenemie
Vildagliptin; vildagliptin, metformin	Pemfigoid (autoimunitní onemocnění, které způsobuje tvorbu puchýřů a erozí)
Warfarin	Kalcifylaxe

PRAC doporučil komunikaci nové bezpečnostní informace prostřednictvím **DHPC ve 4 případech**. Konkrétně šlo o následující účinné látky:

- Inhibitory bcr-abl tyrosinkinázy (imatinib; dasatinib; nilotinib; bosutinib; ponatinib) – riziko reaktivace viru hepatitidy B
- Canagliflozin; canagliflozin, metformin – zvýšené riziko amputací dolních končetin
- Levetiracetam (perorální roztok) – chyby při podávání léčivého přípravku spojené s náhodným předávkováním
- Riocigvát – zvýšená mortalita a závažné nežádoucí příhody u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi pozorované v klinické studii [162]

Celoevropské přehodnocování (tzv. *referral procedure*) bylo zahájeno **ve čtyřech případech**:

- Canagliflozin; canagliflozin, metformin – zvýšené riziko amputací dolních končetin pozorováno v klinické studii CANVAS
- Antivirotika proti hepatitidě C: daclatasvir; dasabuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – riziko rekurence hepatocelulárního karcinomu
- Lidský koagulační faktor VIII derivovaný z lidské plasmy

Rekombinantní faktor VIII: efmoctocog alfa, moroctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa a turoctocog alfa – riziko rozvoje inhibitorů u dvou skupin LP obsahujících koagulační faktor VIII u pacientů s hemofilií A, kteří nebyli těmito LP dříve léčeni.

- Sofosbuvir – reaktivace viru hepatitidy B [162]

Aktualizaci RMP si vyžádalo hodnocení **dvou bezpečnostních signálů**. RMP byl vyžadován pro LP obsahující účinnou látku, případně kombinaci účinných látek: Alogliptin; alogliptin s metforminem; alogliptin s pioglitazonem; linagliptin; linagliptin s metformin (riziko arthralgie, bolesti kloubů). A dále pro LP obsahující riocigvát (riziko zvýšená mortality a závažných nežádoucích příhod u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi, které byly pozorované v klinické studii). **Jeden bezpečnostní signál** – akutní selhání ledvin související s podáním LP obsahující saxagliptin, nebo kombinaci saxagliptin s metforminem, bude **dále hodnocen v rámci PASS**. [162]

Jednotlivé členské státy EU si vytvořily různé systémy pro sběr spontánního hlášení a jeho následné hodnocení (*signal detection management*). Můžeme si je rozdělit do tří modelů:

1/ **Národní léková agentura je současně farmakovigilančním centrem**, zodpovídá tedy za regulaci, kvalitu a bezpečnost LP a provádí analýzu hlášení společně s detekcí nových rizik. Tento model reprezentuje např. Česká republika (SÚKL), Velká Británie (MHRA) [98, 168].

2/ **Decentralizovaný model** – národní léková agentura zodpovídá a koordinuje národní farmakovigilanční systém a má pravomoc implementovat bezpečnostní opatření a doporučení, případně stáhnout nebezpečný LP z trhu. Regionální farmakovigilanční centra, která se nejčastěji vyskytují v nemocnicích, jsou zodpovědná za sběr a hodnocení hlášení o podezření na NÚ, detekují nové farmakovigilanční signály a vydávají doporučení pro minimalizaci rizik. Tento model funguje například ve Francii (ANSM spolupracuje s celkem 31 regionálními centry), dále v Itálii, Španělsku. [170, 171, 172]

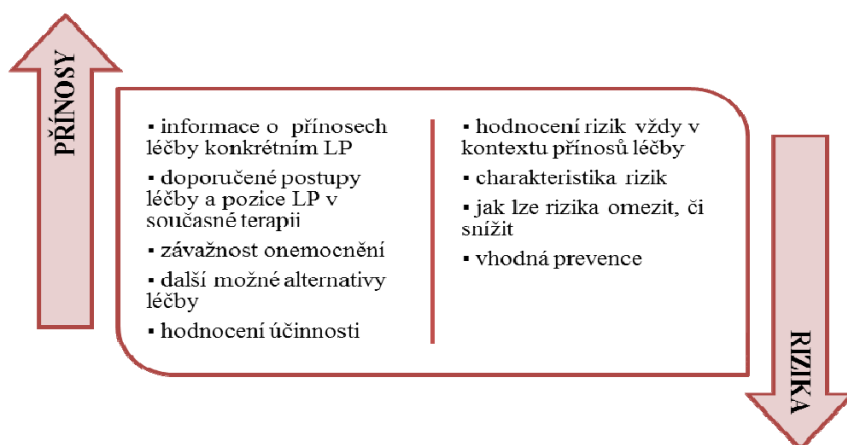
3/ **Národní léková agentura spolupracuje s nezávislým farmakovigilančním centrem** – tento model se uplatňuje v Nizozemí, kde MEB zodpovídá za registrace LP, koordinuje farmakovigilanční činnosti a má pravomoc vykonávat regulační opatření. Národní farmakovigilanční centrum Lareb shromažďuje jednotlivá hlášení a provádí jejich hodnocení. Připravuje pravidelné čtvrtletní zprávy pro MEB týkající se detekce nových farmakovigilančních signálů. [173]

Databáze NÚ, které shromažďují jednotlivá hlášení podezření na NÚ, hrají významnou roli při hledání nových bezpečnostních informací o LP. Každý nově detekovaný farmakovigilanční signál je validován a dále analyzován. V případě, že je signál potvrzen jako nové riziko a může mít tedy dopad na poměr přínosů a rizik, jsou navržena vhodná opatření pro zmírnění rizika (viz kapitola 1.7.4.2). Nejčastějším nástrojem pro zmírnění rizika je aktualizace informace o LP (SmPC/PIL), viz *tabulka 10*. Pokud přínosy nepřevyšují rizika, je LP stažen z trhu. Celý proces názorně zobrazuje *obrázek 27*. [kapitola 1.7.3 a 1.7.4]



Obrázek 27: Význam hlášení NÚ pro benefit-risk ratio [kapitola 1.7.3 a 1.7.4]

Farmakovigilance po celou dobu životního cyklu LP plánuje opatření, jak **rizika snižovat a zvyšovat přínosy léčby**. Obrázek 28 schématicky znázorňuje **hodnocení přínosů a rizik**, které je základem pro rozhodování v rámci registračního řízení a po celou dobu životního cyklu LP, v poregistračním období. [44, 58, 112]

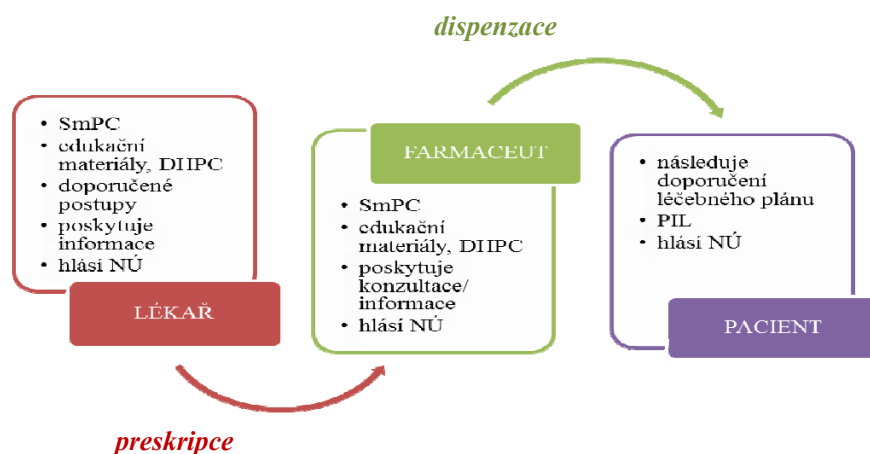


Obrázek 28: Benefit-risk analýza [44, 58, 112]

LP je schválen v registračním řízení, pokud **přínosy léčby tímto přípravkem převyšují známá či potenciální rizika (*safety concerns*) pro uvedenou indikaci a pro cílovou populaci**. Hodnotí se účinnost terapie přípravkem (kauzální léčba, symptomatická), dále jaké má LP místo v terapii (léčivo první volby, alternativní terapie), zda jsou jiné možnosti léčby. Přihlíží se k aktuálním doporučeným postupům terapie a závažnosti onemocnění. Rizika se vždy hodnotí v kontextu léčebného užití.

Praktickou ukázkou je **thalidomid**, který našel své místo v terapii mnohočetného myelomu (viz kapitola 1.3). V této indikaci přínosy převažují rizika (teratogenita), která ovšem musí být preventivně ošetřena pomocí risk minimizačních aktivit. Pro přípravek Thalidomide Calgene je zaveden v každém členském státě **program prevence početí** (*pregnancy prevention programme*), který zahrnuje **edukační materiály** pro zdravotnické pracovníky a pacienty, kde jsou podrobně popsány kroky, které je třeba dodržovat v zájmu bezpečného používání LP. Dalším nástrojem pro snížení rizika teratogenity je **karta pacienta**, která zajišťuje, že každý pacient přijal veškerá potřebná bezpečnostní opatření. [20]

Obrázek 29 zobrazuje význam lékaře, farmaceuta a pacienta v procesu hlášení podezření na NÚ a jejich role v poregistračním sledování bezpečnosti.



Obrázek 29: Role lékaře, farmaceuta a pacienta v poregistračním sledování bezpečnosti [kapitola 1.6.3 a 1.7.4]

Lékař je zodpovědný za léčbu pacienta a ve své klinické praxi při rozhodování uplatňuje koncept benefit-risk poměru. K dispozici má současné doporučené postupy léčby, informace o léčivém přípravku (SmPC), případně edukační materiály upozorňující na závažná rizika spojená s léčbou konkrétním LP. Pacienta by měl informovat o přínosech a rizicích léčby a zdůraznit význam hlášení podezření na NÚ. V případě výskytu NÚ u pacienta tuto skutečnost nahlásit farmaceutické firmě či národní lékové autoritě. Farmaceut má nezastupitelnou roli v systému zdravotní péče. Poskytuje konzultace s cílem minimalizovat rizika spojená s užíváním LP. V rámci výdeje OTC rovněž uplatňuje koncept benefit-risk poměru. Vybírá vhodné léčivo s ohledem na cílovou populaci (např. dítě, dospělý, těhotná pacientka), současnou medikaci pacienta (lékové interakce).

Pacient může mít zkušenost s výskytem NÚ po použití OTC léčivého přípravku a měl by tedy být informován od farmaceuta, proč je důležité NÚ hlásit. Pacient by měl dodržovat léčebný plán a následovat doporučení od lékaře či lékárníka. K dispozici má informace o léčivém přípravku (PIL), kde má současně instrukce pro případné hlášení NÚ. [kapitola 1.6.3 a 1.7.4]

DISKUZE

Před udělením registrace a uvedením na trh podléhá LP klinickému zkoušení, pomocí kterého jsme schopni definovat jeho základní bezpečnostní profil. Nelze však identifikovat všechna rizika, zejména NÚ, které se vyskytují vzácně (incidence 1 na 10 000 léčených pacientů) a po chronickém (dlouhodobém) užívání. **Klinické zkoušení má následující omezení:**

- nízký počet léčených pacientů (řádově tisíce)
- laboratorní (kontrolované) podmínky, které neodpovídají skutečné klinické praxi
- omezené trvání studie, není monitorováno dlouhodobé užívání
- selektivní výběr pacientů, kteří jsou blíže monitorováni
- specifické populace nejsou testovány (těhotné ženy, děti, pacienti s přidruženým onemocněním)
- pacienti neužívají současně více LP, eventuelně doplňky stravy

Poregistrační sledování je tedy dalším nezbytným krokem pro upřesnění bezpečnostního profilu LP a pro definování nových, doposud neodhalených rizik. Zodpovědností držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutických firem) a lékových autorit je **průběžné přehodnocování poměru přínosů a rizik (obrázek 27 a 28), provádění bezpečnostních opatření** s cílem zamezit rizikům spojených s užíváním LP a **zvyšovat bezpečnost a účinnost léčby** prostřednictvím farmakovigilančního systému. Rizika spojená s užíváním LP mohou ohrozit pacienta na životě a ovlivnit kvalitu jeho zdraví. Současně představují zátěž pro zdravotnický systém ve formě zvýšených nákladů na léčbu a přispívají ke ztrátě důvěry v systém zdravotní péče (viz kapitola 1.4).

Léková regulace a legislativní požadavky na farmakovigilanci byly významně ovlivňovány **tragickými událostmi**, které měly za následek úmrtí či jiné závažné poškození zdraví pacientů v důsledku užívání LP (viz kapitola 1.3). Postupně docházelo ke **zprísňování požadavků na kvalitu, účinnost a bezpečnost LP** a vznikaly **lékové authority** (FDA, EMA, národní lékové authority), jejichž cílem je dohlížet na dodržování stanovených pravidel a právních norem. K rozvoji farmakovigilance významně přispívají **mezinárodní organizace** (WHO, CIOMS, ICH), jejichž odborníci vytváří jednotnou terminologii pro usnadnění komunikace všech zúčastněných stran (zdravotničtí pracovníci, farmaceutické firmy, lékové authority, odborné organizace) a podílí se na tvorbě

doporučených postupů v oblasti bezpečnosti LP, které se implementací do národní legislativy stávají právně závaznými (*viz kapitola 1.5*).

Nešťastná aféra s thalidomidem v šedesátých letech minulého století (*viz kapitola 1.3*) iniciovala mezinárodní projekt pro monitorování léčiv, který si klade za cíl včasné sdílení a výměnu informací, a přípravu celosvětových standardů pro **systemy podporující shromažďování a hlášení NÚ**. Každé jednotlivé hlášení o podezření na NÚ, které je reportováno zdravotnickými pracovníky či pacienty, je významným zdrojem informací o LP. Hlavní výhodou systému hlášení je včasné detekování nových rizik. Hlášení podezření na NÚ jsou shromažďována v databázích a za využití vhodných statistických a analytických metod lze identifikovat nové bezpečnostní problémy (farmakovigilanční signály, *kapitola 1.7.3*). Jakékoliv nové informace jsou vždy sdíleny mezi regulačními (lékovými) autoritami, držiteli rozhodnutí o registraci, zdravotnickými pracovníky a pacienty. Pokud rizika léčby převyšují přínosy a zároveň rizika nemůžeme vhodnou strategií minimalizovat, je LP stažen z trhu (*tabulka 1*).

Hlášení o podezření na NÚ odrážejí fungování farmakovigilančního systému. Vyšší účinnost farmakovigilančního systému je přímo závislá na počtu a kvalitě jednotlivých hlášení. Čím je vyšší počet hlášení podezření na NÚ, tím vyšší bude objektivita hodnocení bezpečnosti LP. Jak vidíme z *grafu 8* celkový počet jednotlivých hlášení přijatých do systému EudraVigilance stoupá. V roce 2011 bylo přijato 854 532 hlášení a v roce 2016 bylo přijato o 383 646 hlášení více. Současně má počet detekovaných signálů (*viz tabulka 10*) rostoucí tendenci. Spontánní hlášení hraje významnou roli při **identifikaci neznámých a nových farmakovigilančních signálů** a urychluje proces získávání bezpečnostních signálů. Proto je důležité, aby trend zvyšování počtu hlášení, který pozorujeme u evropského i amerického systému hlášení (*graf 1 a graf 8*), trval i nadále. Jednotlivé země si vytvořily různé systémy pro sběr spontánního hlášení a jeho následné hodnocení. Můžeme si je rozdělit do tří modelů:

1/ **Národní léková agentura je současně farmakovigilančním centrem**, zodpovídá tedy za regulaci, kvalitu a bezpečnost LP a provádí analýzu hlášení společně s detekcí nových rizik (USA, ČR, Velká Británie).

2/ **Decentralizovaný model** – národní léková agentura zodpovídá a koordinuje národní farmakovigilanční systém a má pravomoc implementovat bezpečnostní opatření a doporučení, případně stáhnout nebezpečný LP z trhu. Regionální farmakovigilanční centra, jsou zodpovědná za sběr a hodnocení hlášení o podezření na NÚ, detekují nové

farmakovigilanční signály a vydávají doporučení pro minimalizaci rizik (Francie, Itálie, Španělsko).

3/ **Národní léková agentura spolupracuje s nezávislým farmakovigilančním centrem** (Nizozemí)

Bezpečnostní signál a nové NÚ nemohou být detekovány, pokud nejsou nahlášeny, a proto by mělo být v zájmu všech zúčastněných stran (farmaceutické firmy, lékové authority, zdravotničtí pracovníci i spotřebitelé) **podporovat hlášení** a zajímat se o bezpečnost LP. Pacienti by měli být informováni od svého lékaře či lékárníka, co jsou NÚ, jaká jsou možná rizika léčby, proč je hlášení NÚ důležité, jak se dále zpracovává a využívá pro identifikaci bezpečnostních problémů. V případě, že se pacient setká s NÚ při léčbě, měl by být proaktivní a předat tuto informaci relevantní osobě (role pacienta v poregistračním sledování bezpečnosti viz *obrázek 29*). Významnými se ukazují nejrůznější **kampaně zaměřené na podporu hlášení** a osvěta zdravotnických pracovníků a samotných spotřebitelů LP. V českém prostředí SÚKL inicioval vzdělávací kampaň v letech 2010 a 2012. V rámci těchto kampaní byly organizovány různé odborné semináře, byla zahájena spolupráce s lékařskými fakultami, aby byli studenti medicíny dobře informováni o NÚ a významu jejich hlášení SÚKL, než nastoupí do klinické praxe. [160] V roce 2009 obdržel SÚKL pouze 2 hlášení od pacientů a v roce 2016 se počet hlášení zvýšil na 784 (viz *graf 5*). **Zapojení pacientů** do systému sledování bezpečnosti léčiv a **zvýšení transparentnosti** je také cílem nové evropské legislativy, která vstoupila v platnost v roce 2012. V *grafu 8* vidíme, že po roce 2012 dochází k prudkému nárůstu hlášení. Počet hlášení od pacientů vzrostl o více než 10 000 ve srovnání s předchozím rokem 2012. Celkově počet hlášení přímo od pacientů vzrostl v průběhu 5 let (2011-2016) více než trojnásobně. Vznůstající počet reportování přímo od pacientů, vypovídá o větším zapojení pacientů do systému farmakovigilance právě díky kampaním podporujícím hlášení NÚ. Pacienti mají právo hlásit NÚ národním lékovým autoritám a to za pomoci různých nástrojů, např. pomocí webového formuláře či mobilní aplikace. Evropská legislativa stanovuje a podporuje hlášení NÚ tím, že **v příbalové informaci a souhrnu údajů o přípravku každého LP musí být vždy uvedeny informace o tom, jak se postupuje při hlášení NÚ** a kontaktní informace na příslušný národní regulační orgán (lékovou autoritu). [83]

Legislativní požadavky pro hlášení podezření na NÚ se ukázaly jako účinný nástroj pro zvýšení reportování NÚ a sledování bezpečnosti (zejména pro držitele rozhodnutí o registraci). Po roce 2012 dochází k prudkému nárůstu hlášení v databázi EudraVigilance,

jehož příčinou je zavedení nové evropské farmakovigilanční legislativy, která mimo jiné rozšiřuje definici NÚ a nově zahrnuje také reakce po podání přípravku mimo schválenou indikaci (*off label use*), dále reakce po předávkování, zneužití (*drug abuse*), po nesprávném použití (*misuse*) a při lékových pochybení (*medication errors*). V roce 2013 bylo nahlášeno o 219 000 NÚ více než v porovnání s předchozím rokem (viz graf 8). Z dlouhodobého hlediska se však ukazuje, že **pouze právní norma jako taková není dostačující pro podporu hlášení**. Griffin (1986) ve svém průzkumu srovnává systémy hlášení v 15 zemích světa a poukazuje na to, že u zemí, kde je hlášení zákonem vyžadováno není výrazně vyšší hlásivost. [174] V USA je hlášení zcela dobrovolné pro zdravotnické pracovníky a spotřebitele, povinnost hlásit ze zákona má pouze farmaceutická firma. Rozdíl v počtu hlášení spotřebiteli (nezdravotníky) není tak výrazný jako u evropského systému hlášení. V roce 2014 bylo dokonce více NÚ nahlášeno pacienty (viz graf 2). Celkový trend hlášení v USA má rostoucí tendenci (viz graf 1). Za sledované období 7 let (2007-2014) počet hlášení spotřebitelem vzrostl 5 násobně a počet hlášení zdravotnickými pracovníky vzrostl 4 násobně (viz graf 2).

Bezpečnost je sledována u všech LP, avšak **některé přípravky podléhají přísnějšímu a důkladnějšímu sledování** ze strany regulačních orgánů (tzv. *additional monitoring*). Tento koncept zavádí nová evropská legislativa, konkrétně nařízení 1027/2012 a je dalším z nástrojů, který **stimuluje reportování**. Všechny LP, které podléhají dalšímu sledování a jsou registrované po 1. září 2013 musí obsahovat v SmPC a PIL **symbol obráceného černého trojúhelníku** (prováděcí nařízení č. 198/2013), který umožňuje rychlou identifikaci. Dalšímu sledování podléhají vždy následující skupiny LP:

- obsahující novou léčivou látku schválenou v EU po 1. lednu 2011
- jedná se o biologický LP, například vakcínu nebo LP získaný z plazmy (krve), se kterým jsou omezené zkušenosti po jeho uvedení na trh
- přípravky, kterým bylo uděleno podmíněné schválení, nebo byl schválen za výjimečných okolností
- po držiteli rozhodnutí o registraci se požaduje, aby provedl další studie (PASS), například pro poskytnutí dalších údajů o dlouhodobém používání LP nebo o vzácném NÚ pozorovaném během klinických studií.

Dalšímu sledování mohou podléhat i jiné LP, a sice na základě rozhodnutí PRAC, například po ukončení referral procedury. Obecně se *additional monitoring* aplikuje u těch LP, kde máme omezené informace ohledně dlouhodobého užívání. Seznam přípravků podléhajících dalšímu sledování je zveřejňován na stránkách EMA (od dubna 2013)

a PRAC ho měsíčně aktualizuje. LP může být na seznam zařazen při první registraci, nebo kdykoliv během svého životního cyklu. LP podléhá dalšímu sledování po dobu pěti let, nebo dokud výbor PRAC nerozhodne o jeho vyřazení ze seznamu. [94, 116, 175, 182]

Spontánní hlášení NÚ je cenným farmakovigilančním nástrojem pro získávání informací, avšak má své **nedostatky a limity**, mezi které patří **neúplné údaje, nepřítomnost přesných informací** o expozici podezřelým LP, případně o souběžně podávaných LP či doplňcích stravy. Z počtu přijatých hlášení **nelze hodnotit incidenci** konkrétního NÚ, protože chybí denominátor, nevíme, kolik pacientů bylo léčeno daným LP. U spontánního hlášení bude vždy hrozit **podreportování** (nízká hlásivost), protože je závislé na ochotě lékařů/pacientů hlásit a spolupracovat. Ve Velké Británii probíhala studie, která ukázala, že je hlášeno pouze 6,3 % podezření na NÚ z těch, které se skutečně projeví. [176] Mezi další limity, které omezují hodnocení informací získaných z databáze, patří *reporting bias* (především **selektivní reportování**), stimulované reportování – typickým příkladem je v prostředí České republiky reportování NÚ u vakcín (*graf 7*), které jsou v mediálním zájmu (můžeme hovořit o tzv. *media bias*). Média výrazně generují hlášení a v některých případech mohou nesprávnou interpretací dat LP „poškodit“ a vzbudit nedůvěru pacientů. **Duplicitní hlášení**, tedy hlášení, které bylo současně podáno na lékovou autoritu i farmaceutické firmě, mohou mít vliv na hodnocení. Většinou bývají systematicky odstraňovány z databází. Jak ukazuje *tabulka 6*, v roce 2014 bylo FDA celkem přijato 1 289 133 hlášení NÚ a z tohoto počtu bylo 1 204 685 hlášení vloženo do databáze (6,5 % hlášení bylo duplicitních či neúplných a nebylo vloženo do databáze). V ČR bylo před vložení do databáze odstraněno 10 % duplicitních hlášení. Přestože **celkový trend hlášení má rostoucí tendenci** (viz *graf 1, graf 4 a graf 8*), **počet hlášení je stále nedostačující a neodráží skutečný výskyt NÚ**.

Farmaceut má ve zdravotním systému nezastupitelnou roli (*obrázek 29*), avšak přispívá malým podílem na hlášení NÚ. V USA bylo v roce 2014 nahlášeno lékárníky **5 %** NÚ (*graf 3*), v České republice v roce 2016 nahlásili lékárníci **8 %** NÚ (*graf 6*). Výsledky studie ve Velké Británii poukázaly, že nemocniční lékárníci nejvíce hlásí závažné a vzácné NÚ a dále NÚ, které se vyskytly u nově uvedených LP na trhu. Mezi faktory, které omezují hlásivost uvedli **nedostatek času a pracovní vytížení, nedostatek důvěry v rozpoznávání NÚ a obavy z porušení práva na ochranu osobních údajů pacienta**. [177]

Jednou z možností, jak by se dalo zvýšit počet hlášení podezření na NÚ, je **platba zdravotnickým pracovníkům** za každý vyplněný formulář hlášení podezření na NÚ.

Tento systém odměňování funguje v Japonsku a v USA fungoval na počátku 70. let minulého století. [178] Oceňování zdravotnických pracovníků za reportování NÚ však může mít vliv na kvalitu hlášení a navíc by hlášení mělo zůstat profesní zodpovědností zdravotníka, nikoliv finančním zájmem. Naopak vhodnou formou podpory hlášení je pravidelné školení zdravotnických pracovníků o významu a důležitosti hlášení a psané zásady (standardní operační postup) daného zdravotnického zařízení.

Jak už bylo zmíněno výše, **spontánní hlášení a databáze NÚ hrají významnou roli při identifikaci neznámých a nových farmakovigilančních signálů**. Jako příklad si můžeme uvést systém hlášení ve Velké Británii (tzv. systém žlutých karet, *Yellow Card System*) pomocí kterého byla detekována řada bezpečnostních rizik, např. hepatotoxicita a fototoxicita voriconazolu, či interakce třezalky tečkované s hormonální antikoncepcí. [179] Nomifensin byl stažen celosvětově z trhu z důvodu výskytu akutní hemolytické anémie a hepatotoxicity (kapitola 1.3). Není pochyb o tom, že včasná detekce závažných NÚ přispívá k ochraně zdraví pacientů. Jak ukazuje *tabulka 1* v průběhu let 1974-2004 došlo ke stažení různých LP z trhu z důvodů bezpečnosti díky farmakovigilanční praxi. **V roce 2016 bylo v databázi EudraVigilance detekováno celkem 2 076 farmakovigilančních signálů** (viz *tabulka 10*). Celoevropské přehodnocování (tzv. referral procedura) bylo zahájeno ve čtyřech případech. Ve 28 případech PRAC rozhodl aktualizovat informaci o LP (viz *tabulka 11*). Ve 4 případech PRAC doporučil komunikaci nové bezpečnostní informace prostřednictvím DHPC. Hodnocení dvou bezpečnostních signálů si vyžádalo aktualizaci RMP. Jeden bezpečnostní signál bude dále hodnocen v rámci PASS. Detekce bezpečnostních signálů a tzv. *data mining*, tedy principy pro analýzu dat a získávání relevantních informací, je jistě zajímavým tématem, ale přesahuje rámec této rigorózní práce.

Metody využívané ve farmakovigilanci se neustále vyvíjejí a přehodnocují. Příkladem mohou být periodické zprávy o bezpečnosti (viz kapitola 1.7.5). Původní koncept hodnocení rizik a nově objevených NÚ se změnil na komplexní analýzu přínosů a rizik (*obrázek 28*). Hodnotíme rizika spojená s léčbou konkrétním LP a to vždy v kontextu s léčebnými přínosy. Tato změna úhlu pohledu na hodnocení zdá se přínosnou, praktickou ukázkou je thalidomid, který našel své místo v terapii mnohočetného myelomu (viz kapitola 1.3). V těchto indikacích přínosy převažují rizika (teratogenita), která ovšem musí být preventivně ošetřena pomocí risk minimizačních aktivit. V současné době se regulační autority stále více zaměřují na efektivitu těchto nástrojů, tedy zda risk minimizační opatření byla v klinické praxi implementována a splnila svůj účel. Hodnocení

efektivitu opatření pro snižování rizik, včetně poregistračních studií, je zajímavým tématem pro diplomovou/rigorózní práci.

Nová evropská legislativa, která vstoupila v platnost v roce 2012, rozšiřuje pravomoci regulačních (lékových) autorit a zdůrazňuje nejen proaktivní přístup v oblasti sledování bezpečnosti, ale také větší zapojení pacientů prostřednictvím zvýšené transparentnosti a sdílení informací např. na vytvořených webových stránkách. Legislativní změny se týkaly zejména těchto oblastí:

- **Vytvoření nového farmakovigilančního výboru PRAC** (článek 61a nařízení 1235/2010)
- **Poregistrační studie účinnosti a bezpečnosti** – dříve pouze doporučení, nově legislativní povinnost, kterou může regulační autorita uložit v okamžiku udělení registrace nebo v poregistračním období
- Předkládání **RMP** pro nově registrované LP
- ***Additional monitoring***
- **Poplatky** za vykonávání činností souvisejících s farmakovigilancí humánních LP (nařízení 658/2014)
- **Urychlení procesu hodnocení** u bezpečnostních referralů – urgentní postup podle článku 107i směrnice 2010/84
- Monitorování databáze EudraVigilance a detekce signálů
- Povinnost předkládat k registraci léčivého přípravku **SPS**

Nová evropská legislativa si kromě jiného klade za cíl zvýšení transparentnosti, což otevírá další téma k diskuzi – **interpretace bezpečnostních informací směrem k pacientům**. Držitel rozhodnutí o registraci má legislativní povinnost uvádět v SmPC/PIL **nejnovější vědecké informace** a zahrnout všechny NÚ. Je však otázkou, zda si pacient tuto informaci přečte a správně interpretuje. Špatná interpretace může mít za následek strach z léčby, nedůvěru v LP a v krajním případě i ve zdravotnický systém. Jak poskytovat pacientům informace, aby byly srozumitelné a pacient byl upozorněn o možných rizicích léčby? Tento prostor vidím v práci lékárníka a jeho konzultaci (viz *obrázek 29*). Informace by měly být prezentovány tak, aby pacienta "nezastrašily" a nepodněcovaly k ukončení léčby. Nemělo by se zapomínat na přínosy léčby konkrétním LP. Média, internet, sociální sítě – zde se můžeme setkat s laickou a špatnou interpretací dat bez komplexního zhodnocení. Často se pouze zdůrazňují rizika, ale přínosy léčby a negativní dopad neléčení nemocí se opomíjí. Rizika je třeba vždy hodnotit v kontextu

přínosů léčby. Pokud budeme například hodnotit riziko anafylaktické reakce po podání LP pro terapii vzácného onemocnění, bude mít jinou váhu, než když se tato nežádoucí reakce vyskytne po podání přípravku na symptomatickou léčbu kašle. Aktuální informace o LP (SmPC/PIL), sdělování bezpečnostních informací směrem k pacientům a měření efektivity risk minimizačních opatření jsou zajímavými tématy dalšího zkoumání, které by mohlo vést ke změně současného přístupu.

Limitace práce

Práce nepokrývá problematiku NÚ u zvířat a bezpečnost veterinárních LP (veterinární farmakovigilance). Farmakovigilance je vědní obor velmi obsáhlý a otázka, která při psaní této práce vyvstala, byla nakolik jít do hloubky a jak podrobně popisovat jednotlivé farmakovigilanční procesy. Například bezpečnostní signály, jejich validace, hodnocení a analýza je tématem, které by mohlo tvořit samostatné dílo. Nakonec jsem zvolila formu komplexního přehledu.

ZÁVĚR

Farmakovigilance přispívá k ochraně veřejného zdraví a napomáhá k racionální farmakoterapii. Rizika spojená s užíváním LP mohou ohrozit pacienta na životě a ovlivnit kvalitu jeho zdraví. Současně představují zátěž pro zdravotnický systém ve formě zvýšených nákladů na léčbu a mohou přispívat ke ztrátě důvěry v systém zdravotní péče. Léková regulace a legislativní požadavky na farmakovigilanci byly významně ovlivňovány tragickými událostmi, které měly za následek úmrtí či jiné závažné poškození zdraví pacientů v důsledku užívání LP. V průběhu let docházelo ke zpřísnování požadavků na kvalitu, účinnost a bezpečnost LP a vznikaly lékové autority, které dohlíží na dodržování stanovených pravidel. K rozvoji farmakovigilance významně přispívají mezinárodní organizace, jejichž odborníci vytváří jednotnou terminologii pro usnadnění komunikace a podílí se na tvorbě doporučených postupů, které se implementací do národní legislativy stávají právně závaznými. Hlášení o podezření na nežádoucí účinky LP představují jeden z nejdůležitějších nástrojů farmakovigilance a odrážejí fungování farmakovigilančního systému. Vyšší účinnost farmakovigilančního systému je přímo závislá na počtu a kvalitě jednotlivých hlášení. Legislativní požadavky pro hlášení podezření na NÚ a zvýšené povědomí o významu farmakovigilance mezi pacienty i zdravotnickými pracovníky se ukázaly jako účinné nástroje pro zvýšení hlášení NÚ. Nedostatky a limity pro hlášení NÚ jsou podreportování, duplicitní hlášení, selektivní hlášení. Spontánní hlášení a databáze NÚ hrají významnou roli při identifikaci neznámých a nových farmakovigilančních signálů. Zodpovědností držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutických firem) a lékových autorit je průběžné přehodnocování poměru přínosů a rizik, provádění bezpečnostních opatření s cílem zamezit rizikům spojených s užíváním LP a zvyšovat bezpečnost a účinnost léčby. Farmakovigilanční legislativa se neustále vyvíjí a dochází k aktualizaci farmakovigilančních postupů. Významným zásahem je nová evropská legislativa, která vstoupila v platnost v roce 2012. Dochází k rozšíření pravomocí regulačních (lékových) autorit. Je kladen důraz nejen na proaktivní přístup v oblasti sledování bezpečnosti ze strany farmaceutických firem, ale také na větší zapojení pacientů prostřednictvím zvýšené transparentnosti a sdílení informací.

Seznam použité literatury

- [1] Pharmacovigilance. *World Health Organisation* [online], © WHO 2016 [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- [2] Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), § 3, odstavec 3. *Portál veřejné správy* [online]. 2016 © Ministerstvo vnitra. [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0 &nr=378~2F2007&rpp=15#seznam>
- [3] Směrnice Evropského parlamentu a rady 2010/84/EU, článek 1, odstavec 28d. *Úřední věstník Evropské unie*. 31. 12. 2010. ISSN 1725-5074. © European Union, 1998-2016 [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0084&qid=1509815892105&from=EN>
- [4] Směrnice Evropského parlamentu a rady 2010/84/EU, článek 1, odstavec 28e. *Úřední věstník Evropské unie*. 31. 12. 2010. ISSN 1725-5074. © European Union, 1998-2016 [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0084&qid=1509815892105&from=EN>
- [5] Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), §3 odstavec 4 písm. a, b. *Portál veřejné správy* [online]. 2016 © Ministerstvo vnitra. [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0 &nr=378~2F2007&rpp=15#seznam>
- [6] Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), §3 odstavec 5. *Portál veřejné správy* [online]. 2016 © Ministerstvo vnitra. [cit. 18. 3. 2016]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0 &nr=378~2F2007&rpp=15#seznam>
- [7] Fatal application of chloroform. *The Lancet* [online]. Elsevier. 2 February 1848, **51**(1275), 161-162, [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné prostřednictvím Science Direct z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)59362-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)59362-3)
- [8] AUTOR NEUVEDEN. Photograph of Elixir Sulfanilamide bottles. *Wikipedia* [online]. Wikimedia. Poslední změna 6. 1. 2016 01:26 [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: https://de.wikipedia.org/wiki/Sulfanilamid#/media/File:Elixir_Sulfanilamide.jpg
- [9] BALLENTINE, Carol. Taste of Raspberries, Taste of Death. The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA Consumer Magazine* [online]. U. S. Food and Drug Administration. June 1981. Poslední změna 10. 7. 2010 [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm>

- [10] WAX, Paul M. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Annals of Internal Medicine* [online]. 15 March 1995, **122**(6), 456-61, [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: doi: 10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00009
- [11] HAWKINS, L A a LEDERER, H. Fatal Aplastic Anaemia after Chloramphenicol Treatment. *British Medical Journal* [online]. 23 August 1952, **2** (4781), 423–426, [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2021158/>
- [12] BRUNTON, Lauder a SHAPIRO, Lorne. Chloramphenicol and Aplastic Anemia: Report of Four Cases. *Canadian Medical Association Journal* [online], 12 May 1962, **86**(19), 863–865, [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1849189/?page=3>
- [13] AUTOR NEUVEDEN. Recognition of Thalidomide Defects. *The Thalidomide Victims Association of Canada* [online]. © The BMJ Publishing Group. [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: <http://www.thalidomide.ca/recognition-of-thalidomide-defects/>
- [14] SOMERS, G. F. Pharmacological properties of thalidomide (α -phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* [online]. Blackwell Publishing. 1960, **15**(1), 111-116. [cit. 5. 6. 2016] Dostupné z: doi:10.1111/j.1476-5381.1960.tb01217
- [15] TAUSSIG, Helen B. Thalidomide and phocomelia. *Pediatrics* [online]. © 1962 American Academy of Pediatrics. 1 October 1962, **30**(4), 654-659. [cit. 5. 6. 2016] Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/content/30/4/654>
- [16] BREN Linda. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History. *FDA Consumer Magazine* [online]. U. S. Food and Drug Administration. Poslední změna 28. 2. 2001 [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: http://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.htm
- [17] LENZ, Widukind. Malformations caused by drugs in pregnancy. *American journal of diseases of children* [online]. Jamanetwork.com. 1966, **112**(2), 99-106 [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné prostřednictvím Google Scholar: <http://scholar.google.cz/scholar?hl=cs&q=LENZ%2C+Widukind.+Malformations+caused+by+drugs+in+pregnancy.+American+journal+of+diseases+of+children+&btnG=>
- [18] GREENE, Jeremy A a PODOLSKY Scott H. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals –The Kefauver – Harris Amendments at 50. *The New England Journal of Medicine* [online]. 18 October, 2012, **367**, 1481-1483 [cit. 5. 6. 2016] Dostupné z: doi:10.1056/NEJMp1210007
- [19] CALABRESE Leonard a FLEISCHER Alan B. Thalidomide: current and potential clinical applications. *The American Journal of Medicine* [online]. Elsevier. 15 April 2000, **108**(6), 487-495. [cit. 28. 5. 2017]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00408-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00408-8)

- [20] Thalidomide Celgene: EPAR – summary for the public. EMA/740933/2015 EMEA/H/C/000823. *European Medicines Agency* [online]. [cit. 28. 5. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000823/WC500037052.pdf
- [21] Léčba thalidomidem – základní informace pro nemocné *Myeloma.cz* [online]. © 2017 Česká myelomová skupina [cit. 28. 5. 2017]. Dostupné z: http://www.myeloma.cz/res/file/archiv/CZ_Thalido.pdf
- [22] RICHMOND, Caroline. Bill Inman. *The Guardian* [online], © 2017 Guardian News and Media Limited [cit. 5. 6. 2016]. Dostupné z: <https://www.theguardian.com/society/2005/nov/04/health.medicineandhealth>
- [23] Nomifensine. *National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database* [online]; CID=4528. [cit. 9. 1. 2017]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4528>
- [24] HABERMANN, W. A Review of Controlled Studies with Nomifensine, Performed Outside the UK. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 1977, **4**(Suppl 2), 237S – 241S. [cit. 9. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1429098/?page=1>
- [25] CSM Update: Withdrawal of nomifensine. *British Medical Journal (Clinical research ed)* [online]. 5 Jul 1986, **293**(6538), 41, [cit. 9. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1340782/?page=1>
- [26] 35 FDA-Approved Prescription Drugs Later Pulled from the Market. *ProCon.org*. [online]. Poslední změna 30. 1. 2014 [cit. 12. 1. 2017]. Dostupné z: <http://prescriptiondrugs.procon.org/view.resource.php?resourceID=005528>
- [27] HULSHIZER, Daniel. Bez názvu [barevná fotografie]. Top 10 Product Recalls. *Time*. © 2016 Time Inc. Dostupné z: http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1908719_1908717_1908537,00.html
- [28] KRUMHOLZ, Harlan M et al. What have we learnt from Vioxx? *British Medical Journal* [online]. 2007, **34**(7585), 120-123, [cit. 28. 5. 2017]. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.39024.487720.68.
- [29] LAZAROU, Jason, POMERANZ, Bruce H a COREY, Paul N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* [online]. 15 April 1998, **279**(15), 1200–1205, [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: doi:10.1001/jama.279.15.1200
- [30] BOND, CA. Adverse Drug Reaction in United States Hospital. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [online]. May 2006, **26**(5), 601-608, [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: doi:10.1592/phco.26.5.601

- [31] BEIJER, HJ a DE BLAEY, CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy world & science: PWS* [online]. April 2002, **24**(2), 46-54, [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <https://rd.springer.com/article/10.1023/A:1015570104121>
- [32] PIRMOHAMED Munir et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* [online]. 1 July 2004, **329**(15), 9, [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- [33] WU, Chen, BELL, Chaim M a WODCHIS, Walter P. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Safety* [online]. 1 September 2012, **35**(9), 769-781. [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2F978-94-007-5197-3>
- [34] BOUVY, Jacqueline C, DE BRUIN, Marie L a KOOPMANSCHAP, Marc A. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Safety* [online]. 31 March 2015, **38**(5), 437–453. [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: doi: 10.1007/s40264-015-0281-0
- [35] ONAKPOYA, Igho J, HENEGHAN, Carl J, ARONSON, Jeffrey K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine* [online]. 4 February 2016, **14**, 10, [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: doi: 10.1186/s12916-016-0553-2
- [36] African Medicines Agency: Setting Milestones Towards its Establishment, 1 April 2014. AUC/WHO/2014/Doc.2. Geneva: *WHO* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22304en/s22304en.pdf>
- [37] O WHO – základní informace. *Světová zdravotnická organizace* [online]. Poslední změna 13. prosinec 2011, 18:58 [cit. 4. 3. 2017]. Dostupné z: <http://www.who.cz/index.php/zaklinfo>
- [38] WHO Programme members. *Uppsala Monitoring Centre* [online], [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/>
- [39] VigiBase: signalling harm and pointing to safer use. *Uppsala Monitoring Centre* [online]. Poslední změna 2. května 2017 [cit. 2. 6. 2017]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
- [40] Council for International Organizations of Medical Sciences – About us. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://www.cioms.ch/index.php/2012-06-07-19-16-08/about-us>
- [41] International Reporting of Adverse Drug Reactions. Report of CIOMS Working Group. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 1987 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/international-reporting-adverse-drug-reactions/>

- [42] International Reporting of Periodic Drug – Safety Update Summaries. Report of CIOMS Working Group II. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 1993 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 9290360534. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/international-reporting-of-periodic-drug-safety-update-summaries/>
- [43] Guidelines for Preparing Core Clinical – Safety Information on Drugs. Report of CIOMS Working Group III. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 1995 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 92 9036 062 3. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/guidelines-preparing-core-clinical-safety-information-drugs-report-cioms-working-group-iii/>
- [44] Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 1998 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN 92 9036 068 2. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/benefit-risk-balance-for-marketed-drugs-evaluating-safety-signals/>
- [45] Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2001 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 92 9036 074. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/current-challenges-in-pharmacovigilance-pragmatic-approaches-report-of-cioms-working-group-5/>
- [46] Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2005 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 9290360798. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/>
- [47] Development Safety Update Report (DSUR) Harmonizing the Format and Content for Periodic Safety Report during Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VII. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2006 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 9290360801. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/development-safety-update-report-dsur-harmonizing-the-format-and-content-for-periodic-safety-report-during-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vii/>
- [48] Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2010 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 9290360828. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/>
- [49] Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products. Report of CIOMS Working Group IX. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online].

Geneva 2014 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 978 92 9036 084 4. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/practical-approaches-to-risk-minimisation-for-medicinal-products-report-of-cioms-working-group-ix/>

[50] Evidence Synthesis and Meta-Analysis. Report of CIOMS Working Group X. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2016 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 978 92 9036 085 8. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/evidence-synthesis-and-meta-analysis-report-of-cioms-working-group-x/>

[51] Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries (SMQs): Retrieving Adverse Drug Reactions with MedDRA – Second Edition. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2016 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 978 92 9036 086 5. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/council-for-international-organizations-of-medical-sciences-cioms/>

[52] Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2012 [cit. 9. 10. 2016]. ISBN: 9789290360834. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/definitions-and-applications-of-terms-for-vaccine-pharmacovigilance/>

[53] CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance. *Council for International Organizations of Medical Sciences* [online]. Geneva 2017 [cit. 26. 8. 2017]. ISBN: 978 92 9036 087 2. Dostupné z: <https://cioms.ch/shop/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>

[54] Mission/About ICH/Harmonisation for Better Health. *The International Council for Harmonisation* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://www.ich.org/about/mission.html>

[55] ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions E1. Current Step 4 version dated 27 October 1994 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf

[56] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. Current Step 4 version dated 27 October 1994 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf

[57] ICH E2B(R3) Implementation Working Group. Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs). Questions & Answers. Version 1.00. November 12, 2014 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2BR3_Q_As.pdf

[58] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report E2C. Current Step 4 version dated 17 December 2012 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf

[59] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2D. Current Step 4 version dated 12 November 2003 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf

[60] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance Planning E2E. Current Step 4 version dated 18 November 2004 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf

[61] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Development Safety Update Report E2F. Current Step 4 version dated 17 August 2010 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F_Step_4.pdf

[62] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1):Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2). Current Step 4 version dated 9 November 2016 [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4.pdf

[63] MedDRA [online]. *The International Council for Harmonisation* [cit. 26. 8. 2017]. Dostupné z: <http://www.ich.org/products/meddra.html>

[64] History of EMA. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add

[65] Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky. *Úřední věstník Evropské unie L 136* [online]. 30. 4. 2004. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX:32004R0726&qid=1471962847809>

- [66] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. *Úřední věstník Evropské unie L 311* [online]. 28. 11. 2001. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1502302209438&uri=CELEX:32001L0083>
- [67] Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 ze dne 19. června 2012, o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES. *Úřední věstník Evropské unie L 159/5* [online]. 20. 6. 2012. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1471965084204&uri=CELEX:32012R0520>
- [68] CHMP. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp&mid=WC0b01ac0580028c79
- [69] Nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. 1235/2010 ze dne 15. prosince 2010 kterým se mění, pokud jde o farmakovigilanci humánních léčivých přípravků, nařízení (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, a nařízení (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii. *Úřední věstník Evropské unie L 348/1* [online]. 31. 12. 2010. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1471962490598&uri=CELEX:32010R1235>
- [70] PRAC. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18
- [71] PRAC: Agendas, minutes and highlights. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf
- [72] Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění. *Úřední věstník Evropské unie L 018* [online]. 22. 1. 2000. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32000R0141&qid=1493024414652>
- [73] COMP. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30
- [74] Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES)

č. 726/2004. *Úřední věstník Evropské unie L 324/121* [online]. 10. 12. 2007. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1502301317683&uri=CELEX:32007R1394>

[75] CAT. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp&mid=WC0b01ac05800292a4

[76] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. *Úřední věstník Evropské unie L 311* [online]. 28. 11. 2001. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1493024927757&uri=CELEX:32001L0082>

[77] CVMP. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000262.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd8

[78] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o tradiční rostlinné léčivé přípravky. *Úřední věstník Evropské unie L 136* [online]. 30. 4. 2004. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1502302332734&uri=CELEX:32004L0024>

[79] HMPC. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7c

[80] Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. *Úřední věstník Evropské unie L 378/1* [online]. 27. 12. 2006. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1502302691157&uri=CELEX:32006R1901>

[81] PDCO. *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d

[82] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. *Úřední věstník Evropské unie L 136 4* [online]. 30. 4. 2004. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027&qid=1502471430294&from=EN>

- [83] Směrnice Evropského parlamentu a rady 2010/84/EU, ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o farmakovigilanci. *Úřední věstník Evropské unie L 348/74* [online]. 31. 12. 2010. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://eurlex.europa.eu/legalcontent/CS/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2010.348.01.0074.01.CE.S&toc=OJ:L :2010:348:FULL
- [84] About CMDh. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://www.hma.eu/cmdh.html>
- [85] Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). *European Medicines Agency* [online], [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000310.jsp&mid=WC0b01ac058074758f
- [86] Significant Dates in U. S. Food and Drug Law History. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 19. 12. 2014 [cit. 15. 4. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm>
- [87] FDA Organization (a podstránky). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 15. 9. 2016 [cit. 15. 4. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>
- [88] Výklad pojmu právo Evropské unie. *E-pravo.cz* [online]. Poslední změna 9. 6. 2005 [cit. 24. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.epravo.cz/top/clanky/vyklad-pojmu-pravo-evropske-unie-33552.html?mail>
- [89] Evropská unie: Nařízení, směrnice a další právní akty. *Europa.eu* [online]. Poslední změna 24. 1. 2017 © European Union, 1998-2017 [cit. 24. 1. 2017]. Dostupné z: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_cs
- [90] Commission Public Consultation: An Assessment of the Community System of Pharmacovigilance. *European Commission* [online], [cit. 7. 1. 2017]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacovigilance/docs/acs_consultation_final_en.pdf
- [91] Legal framework. *European Medicines Agency* [online], [cit. 7. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d
- [92] Pharmacovigilance. *European Medicines Agency* [online], [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp

[93] Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012, kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci. *Úřední věstník Evropské unie L 299/1* [online]. 27. 10. 2012. © European Union, 1998-2017 [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1504341541096&uri=CELEX:32012L0026>

[94] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 1027/2012 ze dne 25. října 2012, kterým se mění nařízení (ES) č. 726/2004, pokud jde o farmakovigilanci. *Úřední věstník Evropské unie L 316/38* [online]. 14. 11. 2012. © European Union, 1998-2017 [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1504342759171&uri=CELEX:32012R1027>

[95] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems. EMA/541760/2011[online]. *European Medicines Agency* [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf

[96] EudraVigilance. *European Medicines Agency* [online], [Cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[97] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1). EMA/873138/2011 Rev 1. [online]. *European Medicines Agency* [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf

[98] Zákon č. 378/2007 Sb. ze dne 6. prosince 2007 o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). *Portál veřejné správy* [online]. 2017 © Ministerstvo vnitra. [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0 &nr=378~2F2007&rpp=15#seznam>

[99] Vyhláška 228/2008 Sb. ze dne 23. června 2008 o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů. *Portál veřejné správy* [online]. 2017 © Ministerstvo vnitra. [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0 &nr=228~2F2008&rpp=15%20-%20seznam>

[100] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře / PHV-3 verze 4 Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-3-verze-4>

[101] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře / PHV-4 verze 5 Elektronická hlášení nežádoucích účinků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-4-verze-5>

- [102] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře. PHV-6 verze 1 Požadavky SÚKL k hlášení změn PSMF a ke jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci v ČR. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-6-verze-1>
- [103] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře / PHV-7. Požadavky SÚKL k vytvoření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienti. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-7>
- [104] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře / PHV-8. Požadavky SÚKL k vytvoření, obsahu a distribuci Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-8>
- [105] Podklady k farmakovigilanční oblasti. Pokyny a formuláře / KLH-21 verze 6 Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-21-verze-6>
- [106] Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- [107] Good pharmacovigilance practices. *European Medicines Agency* [online], [cit. 7. 1 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
- [108] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 2). EMA/816573/2011 Rev 2 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 27. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf
- [109] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module III – Pharmacovigilance inspections (Rev 1). EMA/119871/2012 Rev 1 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172400.pdf
- [110] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IV – Pharmacovigilance audits (Rev 1). EMA/228028/2012 Rev 1 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 10. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191778.pdf

- [111] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) [online]. *European Medicines Agency* [cit. 19. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf
- [112] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1[online]. *European Medicines Agency* [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf
- [113] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2). EMA/813938/2011 Rev 2 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
- [114] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII Addendum I – Requirements and recommendations for the submission of information on non-interventional post-authorisation safety studies (Rev 2). EMA/395730/2012 Rev 2 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf
- [115] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management. EMA/827661/2011 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf
- [116] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module X – Additional monitoring. EMA/169546/2012 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf
- [117] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication. EMA/118465/2012 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137666.pdf
- [118] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). EMA/204715/2012 Rev 2 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 20. 8. 2017].

Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf

[119] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI Addendum I – Educational materials. EMA/61341/2015 [online]. *European Medicines Agency*

[cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/12/WC500198761.pdf

[120] Guideline on the Use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System. Doc. Ref. EMEA/106464/2006 rev.1 [online]. *European Medicines Agency* [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf

[121] Signal management. Recommendations on signals. *European Medicines Agency* [online]. [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b

[122] PRAC recommendations on safety signals. *European Medicines Agency* [online].

[cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

[123] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 3) [online]. *European Medicines Agency* [cit. 19. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf

[124] European public assessment reports. *European Medicines Agency* [online].

[cit. 19. 8. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[125] RMP summaries. *Swissmedic* [online]. [cit. 19. 8. 2017]. Dostupné z:

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00165/03153/index.html?lang=en>

[126] List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product. *CMDh* [online]. [cit. 19. 8. 2017]. Dostupné z:

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

[127] Nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) č. 357/2014 ze dne 3. února 2014, kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, pokud jde situace, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti. *Úřední věstník Evropské unie* L 107/1 [online].

10. 4. 2014. © European Union, 1998-2016 [cit. 9. 10. 2016]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0357&from=EN>
- [128] The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) [online]. *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance*. Dostupné z: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml
- [129] Databáze neintervenčních poregistračních studií. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/nps/search.php>
- [130] Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 21. 4. 2017 [cit. 1. 6. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>
- [131] Electronic Code of Federal Regulations. *The U. S. Government Publishing Office* [online], [cit. 1. 6. 2017] <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>
- [132] FDA History – Part I. The 1906 Food and Drugs Act and Its Enforcement. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 18. 6. 2009 [cit. 16. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054819.htm>
- [133] FDA History – Part II. The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 24. 9. 2012 [cit. 16. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm>
- [134] MEADOWS, Michelle. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years. *FDA Consumer magazine* [online]. Poslední změna 18. 6. 2009 [cit. 16. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/CentennialofFDA/CentennialEditionofFDAConsumer/ucm093787.htm>
- [135] Prescription Drug User Fee Act (PDUFA). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 15. 8. 2017 [cit. 20. 8. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/default.htm>
- [136] PDUFA Legislation and Background: PDUFA II. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 10. 9. 2015 [cit. 15. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm145396.htm>
- [137] PDUFA Legislation and Background: PDUFA III. *U. S. Food and Drug Administration* [online].]. Poslední změna 6. 2. 2011 [cit. 15. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm118814.htm>
- [138] Guidance for Industry Premarketing Risk Assessment [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 2005. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf#%20>

[139] Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 2005. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126830.pdf>

[140] Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 2005. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126834.pdf>

[141] PDUFA Legislation and Background: PDUFA IV. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 3. 5. 2016 [cit. 15. 1. 2017]. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm145390.htm>

[142] Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 6. 10. 2015 [cit. 16. 1. 2017]. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/default.htm>

[143] FDA report (2002): Effect of User Fees on Drug Approval Times, Withdrawals, and Other Agency Activities [online], [cit. 16. 1. 2017]. Dostupné z:

<http://www.gao.gov/new.items/d02958.pdf>

[144] Postmarketing reporting of adverse drug experiences. 21 CFR 314.80. *Electronic Code of Federal Regulations* [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z:

<https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=2ad8912b2e7b63231864a3b80a047922&mc=true&node=se21.5.314.180&rgn=div8>

[145] Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 5. 5. 2016 [cit. 7. 1. 2017].

Dostupné z:

<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/>

[146] Guidance for industry on Postmarketing Reporting of Adverse Drug Experiences [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 1992. Dostupné z:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM299138.pdf>

[147] Guidance for Industry: Postmarketing Adverse Experience Reporting for Human Drug and Licensed Biological Products: Clarification of What to Report [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. August 1997.

Dostupné z:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071981.pdf>

[148] Guidance for Industry: Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. March 2001. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080538.pdf>

[149] KESSLER, David A. Introducing MEDWatch. A New Approach to Reporting Medication and Device Adverse Effects and Product Problems. *JAMA*. 1993. 269, 2765-2768. [online], [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/UCM201419.pdf>

[150] MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 30. 12. 2016 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

[151] Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 30. 12. 2016 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082196.htm>

[152] Drug Safety Communications . *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 30. 12. 2016 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm>

[153] Guidance for Industry Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications [online]. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. September 2009. [cit. 21. 1. 2017] Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm184128.pdf>

[154] Medication guides. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 30. 12. 2016 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>

[155] Mailing of important information about drugs. 21 CFR 200.5. *Electronic Code of Federal Regulations* [online]. Dostupné z: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=6b3192ff1988dfc7163eaf826b9e2a0&mc=true&node=se21.4.200_15&rgn=div8

[156] REMS for Zyprexa Relprevv (olanzapine) For Extended Release Injectable Suspension, Eli Lilly and Company. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední aktualizace 30. 10. 2014. [cit. 14. 4. 2017]. Dostupné z:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=74>

[157] Reports Received and Reports Entered into FAERS by Year. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 24. 11. 2015 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm>

[158] FAERS Reporting by Healthcare Providers and Consumers by Year. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. Poslední změna 24. 11. 2015 [cit. 21. 1. 2017]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070456.htm>

[159] Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2017. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 22. 3. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2017>

[160] SÚKL zahajuje kampaň o bezpečnosti léčivých přípravků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 22. 3. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/sukl-zahajuje-kampan-o-bezpecnosti-lecivych-pripravku?highlightWords=informa%C4%8Dn%C3%AD+kampa%C5%88>

[161] Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 2/2016. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online], [cit. 7. 1. 2017]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-2-2016>

[162] 2016 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/9942/2017. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/03/WC500224056.pdf

[163] 2015 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/34490/2016 Corr. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/03/WC500203705.pdf

[164] 2014 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/23619/2015. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500186342.pdf

[165] 2013 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/145085/2014. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/04/WC500165780.pdf

[166] First Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/127361/2013. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146607.pdf

[167] 2011 EudraVigilance-Human Annual Report, EMA/733372/2012. *European Medicines Agency* [online], [cit. 19. 4. 2017]. Dostupné z:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/06/WC500144560.pdf

[168] FOY, Mick, BARROW, Paul a RAINE, June M. Spontaneous Reporting: United Kingdom. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 185-201. ISBN 978-04-706-7104-7.

[169] CHEN, Min-Chu, IYASU, Solomon, SORBELLO, Alfred a SCARAZZINI, Linda. Spontaneous Reporting and Pharmacovigilance Practice: USA. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 229-239. ISBN 978-04-706-7104-7.

[170] CARON, Jacques, GAUTIER, Sophie a MALLARET, Michel. Spontaneous Reporting: France. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 203-205. ISBN 978-04-706-7104-7.

[171] SOTTOSANTI, Laura a FERRAZIN, Fernanda Italian Pharmacovigilance System. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 221-223. ISBN 978-04-706-7104-7.

[172] MONTERO, Dolores, MARCIÁ, Miguel Angel a FUENTE César De La Pharmacovigilance in Spain. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 217-220. ISBN 978-04-706-7104-7.

[173] PUIJENBROEK, Eugène a GROOTHEEST, Kees. Organization of Pharmacovigilance in the Netherlands. In: ANDREWS, Elizabeth B a MOORE, Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance*. 4. vydání. Oxford: John Wiley & Sons, 2014, s. 213-216. ISBN 978-04-706-7104-7.

[174] GRIFFIN, Joseph P. Survey of the spontaneous adverse drug reaction reporting schemes in fifteen countries. *British journal of clinical pharmacology* [online]. 1986, 22(S1), 83-100 [cit. 21. 05. 2017]. Dostupné z:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02988.x/abstract>

[175] List of medicines under additional monitoring. *European Medicines Agency* [online], [cit. 21. 5. 2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852

[176] SMITH a kol. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 1996, **42**(4), 423-429 [cit. 21. 05. 2017]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00004.x/full>

[177] SWEIS, D a WONG, I. C. A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. *Drug Safety* [online]. August 2000, **23**(2), 165-72 [cit. 21. 5. 2017]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+survey+on+factors+that+could+affect+adverse+drug+reaction+reporting+according+to+hospital+pharmacists+in+Great+Britain>

[178] INMAN, H. W. In: *Monitoring for drug safety*. 2. vydání. Lancaster: Springer Netherlands, 1986. ISBN 978-0 -85200-721-1.

[179] Contribution of Yellow Cards to identifying safety issues. *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* [online], [cit. 28. 5. 2017] Dostupné z: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/607628/Contribution_of_Yellow_Cards_to_identifying_safety_issues.pdf

[180] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 658/2014 ze dne 15. května 2014 o poplatcích, které se platí Evropské agentuře pro léčivé přípravky za vykonávání činností souvisejících s farmakovigilancí humánních léčivých přípravků. *Úřední věstník Evropské unie L 189/112* [online]. 27. 6. 2014. © European Union, 1998-2017 [cit. 21. 5. 2017]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1505062553631&uri=CELEX:32014R0658>

[181] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES. *Úřední věstník Evropské unie L 158/1* [online]. 27. 5. 2014. © European Union, 1998-2017 [cit. 21. 5. 2017]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1505062770753&uri=CELEX:32014R0536>

[182] Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 198/2013 ze dne 7. března 2013 o výběru symbolu za účelem identifikace humánních léčivých přípravků, které musí být dále sledovány. *Úřední věstník Evropské unie L 65/17* [online]. 8. 3. 2013. © European Union, 1998-2017 [cit. 21. 5. 2017]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1505063107155&uri=CELEX:32013R0198>

[183] The United States population on January 1, 2016. *United States The Census Bureau* [online], [cit. 18. 4. 2017] Dostupné z: <https://www.census.gov/popclock/>

[184] Population on 1 January 2016. *Eurostat* [online], [cit. 18. 4. 2017]. Dostupné z:
[http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&language=en&pcode=tps00001&table
Selection=1 &footnotes=yes&labeling=labels&plugin=1](http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&language=en&pcode=tps00001&tableSelection=1&footnotes=yes&labeling=labels&plugin=1)

Seznam obrázků

Obrázek 1: Originální láhev s obsahem elixíru sulfanilamidu [8].....	24
Obrázek 2: Dítě postižené fokomelií [13]	26
Obrázek 3: Molekula nomifensinu [23].....	27
Obrázek 4: Léčivý přípravek Vioxx (rofecoxib) [27]	29
Obrázek 5: Mapa zobrazující jednotlivé regiony a počet léčivých přípravků, které byly staženy z bezpečnostních důvodů z trhu v letech 1953-2013 [36].....	31
Obrázek 6 : Logo WHO [37].....	32
Obrázek 7: Logo CIOMS [40].....	33
Obrázek 8: Logo ICH [54]	35
Obrázek 9: Logo EMA [64]	38
Obrázek 10: Logo CHMP [68].....	38
Obrázek 11: Logo PRAC [50].....	39
Obrázek 12: Logo COMP [73].....	40
Obrázek 13: Logo CAT [75]	40
Obrázek 14: Logo CVMP [77].....	41
Obrázek 15: Logo HMPC [79].....	41
Obrázek 16: Logo PDCO [81].....	42
Obrázek 17: Logo CMDh [83]	42
Obrázek 18: Logo FDA [86]	43
Obrázek 19: Farmakovigilanční legislativa a pokyny na úrovni Evropské unie [88, 89, 91]	46
Obrázek 20: Klíčové regulační autority EU [95].....	46
Obrázek 21: Struktura plánu na řízení rizik [67, 111].....	60
Obrázek 22: Jednotlivá hlášení NÚ a PSUR. [112]	64
Obrázek 23: Vývoj farmakovigilance v USA [132, 133, 134, 135, 136, 137, 141].....	70
Obrázek 24: Schéma předávání hlášení NÚ v USA [145, 158]	79
Obrázek 25: Schéma předávání hlášení NÚ v ČR [98, 106].....	84
Obrázek 26: Schéma předávání hlášení v rámci Evropské unie [96].....	89
Obrázek 27: Význam hlášení NÚ pro benefit-risk ratio [kapitola 1.7.3 a 1.7.4]	97
Obrázek 28: Benefit-risk analýza [44, 58, 112].....	97
Obrázek 29: Role lékaře, farmaceuta a pacienta	98

Seznam tabulek

Tabulka 1: Vybraná léčiva schválená FDA a z bezpečnostních důvodů stažena z amerického trhu [26].....	28
Tabulka 2: Přehled publikovaných zpráv jednotlivých CIOMS pracovních skupin (ke dni 26. 8. 2017) [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].....	34
Tabulka 3: Přehled mezinárodních pokynů (<i>ICH guidelines</i>) vztahující se k farmakovigilanci (ke dni 26. 8. 2017) [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63].....	36
Tabulka 4 : Pokyny SÚKL vztahující se k farmakovigilanci (stav k 20. 8 . 2017) [100, 101, 102, 103, 104, 105].....	49
Tabulka 5: Přehled GVP platných modulů vztahujících se k PV procesům (ke dni 27. 8. 2017).....	52
Tabulka 6: Počet hlášení přijatých FDA a vložených do databáze FAERS. [157]	81
Tabulka 7: Počet hlášení v databázi FAERS dle hlásitele. [158]	82
Tabulka 8: Hlášení NÚ podaná na SÚKL dle typu hlásitele v roce 2016 [159]	87
Tabulka 9: Přehled základních rozdílů v regulaci léčiv a farmakovigilančním systém EU a USA [Kapitola 1.6 a 1.8] [183, 184]	91
Tabulka 10: Vývoj počtu detekovaných signálů v letech 2011-2016 [162, 162, 163, 164, 165, 166, 167].....	92
Tabulka 11: Účinné látky a detekované PV signály vyžadující změnu textů SmPC a PIL [162]	93

Seznam grafů

Graf 1 : FDA celkový počet přijatých hlášení NÚ [157]	80
Graf 2: FDA hlášení NÚ dle typu hlásitele [158].....	82
Graf 3: Hlášení od pacientů a zdravotnických pracovníků v roce 2014 [158]	83
Graf 4: Celkový počet hlášení NÚ (bez duplicit), které přijal SÚKL [159]	85
Graf 5: SÚKL hlášení NÚ dle typu subjektu, který poslal hlášení podezření na NÚ [159]	86
Graf 6: Hlášení od pacientů a zdravotnických pracovníků v roce 2016 [159].....	87
Graf 7 : SÚKL hlášení NÚ na vakcíny [161]	88
Graf 8: Vývoj počtu hlášení NÚ v databázi EudraVigilance [162, 163, 164, 165, 166, 167]	90

Seznam příloh

Příloha 1: Přehled právních předpisů EU a ČR pro farmakovigilanční oblast II

Příloha 2: CIOMS form V

PŘÍLOHY

Příloha 1: Přehled právních předpisů EU a ČR pro farmakovigilanční oblast

1/ Nařízení (pozn.: nařízení jsou přímo platná, závazná v celém rozsahu a jsou přímo použitelná ve všech členských státech)

- Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. **726/2004** ze dne 31. března 2004, *kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky*. V platnosti od 20. 11. 2005 (Hlava I, II, III a V) a od 20. 5. 2008 (bod 3 pátá a šestá odrážka přílohy). [65]
- Nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. **1235/2010** ze dne 15. Prosince 2010, *kterým se mění, pokud jde o farmakovigilanci humánních léčivých přípravků, nařízení (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, a nařízení (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii*. V platnosti od 2. 7. 2012. [69]
- Nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. **1027/2012** ze dne 25. října 2012, *kterým se mění nařízení (ES) č. 726/2004, pokud jde o farmakovigilanci*. V platnosti od 5. 6. 2013. Článek 23 odst. 4 a článek 57 odst. 1 druhého pododstavce písm. c) a d) a odst. 2 druhého pododstavce písm. b) nařízení (ES) č. 726/2004 ve znění tohoto nařízení. V platnosti od 4. prosince 2012. [94]
- Nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. **658/2014** ze dne 15. května 2014, *o poplatcích, které se platí Evropské agentuře pro léčivé přípravky za vykonávání činností souvisejících s farmakovigilancí humánních léčivých přípravků*. V platnosti od 17. 7. 2014. Roční poplatky se vybírají od 1. 7. 2015. [180]
- Nařízení Evropského parlamentu a rady (EU) č. **536/2014** ze dne 16. dubna 2014 *o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES*. [181]
- Nařízení komise v přenesené pravomoci (EU) č. **357/2014** ze dne 3. února 2014, *kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a nařízení*

Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, pokud jde situace, kdy mohou být vyžadovány *poregistrační studie účinnosti*. [127]

- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. **1394/2007** ze dne 13. listopadu 2007, *o léčivých přípravcích pro moderní terapii* a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 [74]
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. **1901/2006** ze dne 12. prosince 2006, *o léčivých přípravcích pro pediatrické použití* a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 [80]

2/ Směrnice (pozn.: členské státy EU musí směrnici transponovat do národní legislativy)

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady **2001/83/ES** ze dne 6. listopadu 2001 *o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků*. [66]
- Směrnice Evropského parlamentu a rady **2010/84/EU** ze dne 15. prosince 2010, *kteřou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o farmakovigilanci*. V platnosti od 21. 7. 2012 [83]
- Směrnice Evropského parlamentu a rady **2012/26/EU** ze dne 25. října 2012, *kteřou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci*. V platnosti od 28. 10. 2013. [93]

3/ Prováděcí nařízení

- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. **198/2013** ze dne 7. března 2013, *o výběru symbolu za účelem identifikace humánních léčivých přípravků, které musí být dále sledovány*. V platnosti od 28. 3. 2013 [182]
- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. **520/2012** ze dne 19. června 2012, *o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*. V platnosti od 10. 7. 2012 [67]

4/ Česká republika

- **Zákon č. 378/2007** Sb., *o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)* [98]

- **Vyhláška č. 228/2008** Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů [99]

Příloha 2: CIOMS form

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVA

JMÉNO A ADRESA OSOBY PODÁVAJÍCÍ HLÁŠENÍ											

I. INFORMACE O NEŽÁDOUCÍM ÚČINKU

1. INICIÁLY PACIENTA	1a. ZEMĚ	2. DATUM NAROZENÍ			2a. VĚK (roky)	3. POHLAVÍ	4-6. NÁSTUP REAKCE			8-12. VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI
		Den	Měsíc	Rok			Den	Měsíc	Rok	
7 + 13. POPIS NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU/Ů (včetně výsledků podstatných testů či laboratorních hodnot)										<input type="checkbox"/> PŘIJAT DO NEMOCNICE KVŮLI REAKCI NEBO HOSPITALIZACE PRODLOUŽENA
										<input type="checkbox"/> DOŠLO K TRVALÉ INVALIDITĚ NEBO VÝZNAMNÉMU OHROŽENÍ ZDRAVÍ
										<input type="checkbox"/> DOŠLO K OHROŽENÍ ŽIVOTA
										<input type="checkbox"/> VROZENÁ VADA / DEFEKT
										<input type="checkbox"/> LÉKAŘSKY VÝZNAMNÁ UDÁLOST

II. INFORMACE O LÉČIVU/LÉČIVECH PODEZŘELÝCH Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU

14. LÉČIVO PODEZŘELÉ Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU (název přípravku, včetně generického / nechráněného názvu)		20. ODEZNĚLA REAKCE PO VYSAZENÍ LÉČIVA?
		<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> N.A.*
15. DÁVKOVÁNÍ	16. ZPŮSOB/Y PODÁNÍ	21. OBJEVILA SE REKACE ZNOVU PO OPĚTOVNĚM NAsAZENÍ LÉČIVA?
17. INDIKACE		
18. ZAČÁTEK A KONEC PODÁVÁNÍ LÉKU (od / do)	19. CELKOVÁ DOBA PODÁVÁNÍ LÉKU	

III. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ÚDAJE O PACIENTOVI

22. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ZAČÁTEK A KONEC JEJICH PODÁVÁNÍ (od / do, neuvádí se léčiva použitá k zvládnutí reakce)
23. JINÉ PODSTATNÉ ANAMNESTICKÉ ÚDAJE (např. ve vztahu k diagnóze, alergii, graviditě s údajem o měsíci poslední menstruace aj.)

IV. DALŠÍ INFORMACE

24a. JMÉNO A ADRESA VÝROBCE/DRŽITELE REG. ROZHODNUTÍ	24b. KONTROLNÍ ČÍSLO VÝROBCE (ČÍSLO ŠARŽE)	(V PŘÍPADĚ KLINICKÉHO HODNOCENÍ UVEĎTE NÁZEV A ČÍSLO PROTOKOLU STUDIE)	
24c. DATUM, KDY ZPRÁVU OBDRŽEL VÝROBCE / DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ / SPONZOR			24d. ZDROJ HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> STUDIE <input type="checkbox"/> LITERATURA <input type="checkbox"/> ZDRAVOTNICKÝ PRACOVNÍK
DATUM TOHOTO HLÁŠENÍ, PODPIS:			25a. TYP HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> PRVOTNÍ <input type="checkbox"/> NÁSLEDNÉ

*) Neaplikovatelné