

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**  
**Katedra sociální a klinické farmacie**

**Procedura referralu jako nástroj k ovlivnění stavu registrace**  
**léčivého přípravku v EU**  
Rigorózní práce

Konzultant rigorózní práce: PharmDr. Eva Zimčíková Ph.D.

2015

Mgr. Gabriela Závodská

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

---

datum

---

podpis

Děkuji PharmDr. Evě Zimčíkové Ph.D. a Ing. Ivanu Tučkovi za cenné rady a připomínky. Za všestrannou podporu děkuji své rodině.

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Autor: Mgr. Gabriela Závodská

Konzultant: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Název rigorózní práce: Procedura referralu jako nástroj k ovlivnění stavu registrace léčivého přípravku v EU.

Procedura referralu je jednou z možností, jak mohou lékové agentury v EU ovlivňovat stav registrace léčivého přípravku – změnit, pozastavit nebo zrušit registraci.

Prvním cílem práce bylo přehledně popsat jednotlivé procedury uvedené v „The rules governing medicinal products in the European Union“ – důvody k jejich zahájení, průběh a možné výsledky.

Zvláštní kapitola byla věnována procedurám hodnotícím riziko vzniku venózního a arteriálního tromboembolismu u uživatelů kombinované hormonální antikoncepce.

Druhým cílem práce bylo sledování počtu jednotlivých procedur v letech 2005-2014. Dále jsme u některých procedur sledovali příčinu zahájení a jejich výsledek.

Zjištěná data ukazují nárůst počtu procedur, které jsou vedeny z důvodu bezpečnosti léčivého přípravku a častým podnětem k jejich zahájení jsou farmakovigilanční data.

## **Abstract**

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Author: Mgr. Gabriela Závodská

Consultant: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Title of Thesis: The referral procedure as a tool for influence the regulatory status of medicinal product in EU.

The referral procedure is very important possibility how the medical agencies in EU can influence the regulatory status of a medical product – change, suspend or revoke the registration.

Our first aim was to describe the referral procedures defined in „The rules governing medicinal products in the European Union“ – reasons for initiation, course and possible outcomes.

One chapter deals with procedures concerning risk of venous and arterial thromboembolism in users of combined hormonal contraceptive.

Our second aim was to observe the number of procedures during 2005-2014. We were interested in reason for initiation and outcomes of some procedures. We observed an increase in the number of procedures which are initiated from safety reasons on the basis of pharmacovigilance data.

## Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	5
Obsah .....	6
1. Úvod .....	8
2. Cíl práce .....	10
3. Teoretická část .....	11
3.1. Metodika .....	11
3.2. Evropské instituce podílející se na vedení procedur referralu .....	12
3.2.1 Evropská léková agentura .....	12
3.2.2 Heads of medicines agencies. ....	15
3.3. Legislativa upravující proces referralu .....	17
3.4. Humánní léčivé přípravky .....	18
3.4.1 Referral podle čl.16c Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES.....	21
3.4.2 Referral podle čl. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ....	23
3.4.3 Referral podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	27
3.4.4 Referral podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	30
3.4.5 Referral podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ....	37
3.4.6 Referral podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ..	42
3.4.7 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008 .....	43
3.5. Veterinární léčivé přípravky .....	44
3.5.1 Referral podle čl. 33 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	46
3.5.2 Referral podle čl. 34 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	46
3.5.3 Referral podle čl. 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	46
3.5.4 Referral podle čl. 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	47
3.5.5 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008 .....	47
3.6 Kombinovaná hormonální antikoncepce .....	48
3.6.1 Úvod .....	48
3.6.2 Kombinovaná hormonální antikoncepce .....	48
3.6.3 Ukončená přehodnocení kombinované hormonální antikoncepce z hlediska rizika vzniku venózního a arteriálního tromboembolismu .....	52
3.6.4 Závěr .....	62
4. Praktická část .....	63
4.1 Cíl .....	63
4.2 Metodika .....	63
4.3 Humánní léčivé přípravky .....	65

4.3.1 Referral podle čl.16c Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	65
4.3.2 Referral podle čl. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	66
4.3.3 Referral podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	68
4.3.4 Referral podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	69
4.3.5 Referral podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES .....	71
4.3.6 Referral podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ..	73
4.3.7 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008 .....	74
4.4 Veterinární léčivé přípravky .....	75
4.4.1 Referral podle čl. 33 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	75
4.4.2 Referral podle čl. 34 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	77
4.4.3 Referral podle čl. 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	78
4.4.4 Referral podle čl. 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES .....	79
4.4.5 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008 .....	80
4.5 Diskuse .....	81
5. Závěr .....	85
6. Seznam použitých zkratk .....	86
7. Použitá literatura.....	88

## 1. Úvod

Procedura přezkoumání (tzv. referral) se v oblasti registrací léčivých přípravků používá v Evropské Unii ve dvou situacích:

- 1) V průběhu registrace léčivého přípravku nebo u již zaregistrovaných léčivých přípravků k řešení neshod mezi jednotlivými členskými státy.
- 2) U již zaregistrovaných léčivých přípravků k ovlivnění stavu registrace – změny, pozastavení nebo zrušení registrace.

Procedury spadající do první skupiny se uplatňují v případě registrace léčivých přípravků procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem, kdy mají některé státy zahrnuté do procedury odlišný názor na některou část registrační dokumentace. Patří sem také řešení neshod mezi státy při schvalování změn v registraci typu II. Tyto procedury jsou tedy tzv. arbitráží.

Z pohledu držitele rozhodnutí o registraci jsou mnohem zajímavější procedury z druhé skupiny. Tyto procedury může zahájit nejen držitel rozhodnutí o registraci, ale i Evropská Komise nebo jednotlivé lékové agentury v členských státech. Výsledkem procedury může být požadavek na změny registrace, pozastavení nebo i zrušení registrace. Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost v příslušných časových lhůtách splnit požadavky Evropské Komise, při nedodržení jsou stanoveny sankce.

Z pohledu lékaře a lékárníka jsou procedury z druhé skupiny důležitým zdrojem aktuálních informací o léčivém přípravku. Je to zejména proto, že jejich častým výsledkem jsou změny v textech k léčivému přípravku (tj. Souhrnu informací o přípravku a Příbalové informaci). Velice často se jedná o bezpečnostní informace – změny v indikacích, kontraindikacích, nežádoucích účincích apod. Společně s rozhodnutím Evropské Komise je publikováno také vědecké zdůvodnění tohoto rozhodnutí, ve kterém lze nalézt další informace, např. důvod zrušení nebo pozastavení registrace.

Sledováním probíhajících procedur na webových stránkách Evropské lékové agentury a Koordinační skupiny pro humánní a veterinární léčivé přípravky může být



lékárník informován o tom, u kterých přípravků lze očekávat změny v textech a tyto nejnovější informace předávat pacientům. Po vydání rozhodnutí Evropské Komise může být v některých případech lhůta pro podání příslušných změn až 90 dnů, která se ještě prodlouží o dobu potřebnou ke schválení změny. Rozhodnutí je ale veřejně přístupné od okamžiku vydání a lze z něj čerpat příslušné informace.

Zvláštní kapitola bude věnována procedurám týkajícím se vzniku venózního a arteriálního tromboembolismu u uživatelék kombinované hormonální antikoncepce. Kombinovaná hormonální antikoncepce je v současné době široce používána a mnoho lékárníků se ve své každodenní práci setkává s dotazy týkajícími se jejich nežádoucích účinků. Na těchto procedurách bych chtěla detailněji popsat jejich průběh, výsledky a způsob jejich sdělení uživatelkám.

## **2. Cíl práce**

Cílem práce je podat popis jednotlivých procedur referralu, které jsou nejčastěji používány v oblasti registrací léčivých přípravků v Evropské Unii. Vzhledem k tomu, že jednotlivé procedury jsou definovány v různých legislativních normách, je cílem práce vytvořit přehledný materiál, ze kterého by bylo možné čerpat ucelené informace. Práce by tak mohla sloužit studentům a začínajícím pracovníkům registračních oddělení farmaceutických společností k základní orientaci v problematice.

Dalším cílem práce je sledovat jednotlivé procedury z hlediska jejich počtu v jednotlivých letech, výsledků a, pokud je to vhodné, i příčin zahájení. Na základě zjištěných údajů se pokusit provést zhodnocení významu jednotlivých procedur a celého systému.

### **3. Teoretická část**

#### **3.1. Metodika**

Jako zdroj informací o jednotlivých procedurách byly použity legislativní normy a dokumenty vydané Evropskou lékovou agenturou. Legislativní normy jsme použili zejména při definování jednotlivých referralů a důvodů vedoucích k jejich zahájení. Vzhledem k možnému zkreslení informací při vlastní interpretaci, byly použity doslovné citace, které jsou v textu práce uvedeny kurzívou a jsou v uvozovkách.

Jako základní zdroj pro rozhodnutí, které procedury zařadit mezi referraly, jsme použili pravidla vytvořená Evropskou Komisí „The rules governing medicinal products in the European Union“ – pro humánní léčivé přípravky Volume 2A, Chapter 3 „Union referral procedures“ a pro veterinární léčivé přípravky Volume 6A, Chapter 3 „Community referral procedures“. Procedury uvedené v těchto pravidlech jsou v práci popsány podrobněji a věnujeme se jim i v praktické části. V další použité literatuře (zejména ve výročních zprávách Evropské lékové agentury) jsou mezi referraly řazeny i další procedury, které jsou v práci uvedeny pouze pro přehled.

## **3.2. Evropské instituce podílející se na vedení procedur referralu**

### **3.2.1 Evropská léková agentura**

Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) byla založena v roce 1995 a sídlí v Londýně. Do roku 2004 se nazývala Evropská agentura pro hodnocení léčiv (European Medicines Evaluation Agency, EMEA).

V současné době se Evropská léková agentura zabývá hlavně těmito okruhy činností:

#### 1) Registrace léčiv

EMA je zodpovědná za vědecké posouzení žádostí o registraci v případě centralizovaných procedur humánních a veterinárních léčiv. V případě centralizovaných procedur podává žadatel pouze jednu žádost a udělená registrace je platná ve všech členských státech Evropské Unie.

#### 2) Sledování bezpečnosti léčiv

EMA je zodpovědná za monitorování bezpečnosti léčiv v celé EU, tedy za tzv. systém farmakovigilance. V rámci Evropské lékové agentury pracuje Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv, který sleduje humánní léčiva a Výbor pro veterinární léčivé přípravky, který sleduje veterinární léčiva.

V této oblasti EMA zejména:

- Poskytuje specifickou podporu v oblasti farmakovigilance léčivým přípravkům registrovaným centralizovanou procedurou.
- Tvoří postupy a standardy.
- Sleduje farmaceutické společnosti z hlediska plnění jejich farmakovigilančních povinností.
- Informuje veřejnost o bezpečnosti léčiv a spolupracuje s organizacemi pacientů a zdravotnických profesionálů.
- Spolupracuje s lékovými agenturami mimo EU.

### 3) Postup přezkoumání (referral)

Výbory Evropské lékové agentury se podílí na posuzování postupů, zejména pokud se týkají bezpečnosti a účinnosti léčiv. EMA se podílí také na řešení neshod mezi členskými státy v průběhu registrace léčiv nebo posuzování změn.

### 4) Inspekce

EMA provádí inspekce u výrobců, dovozců, distributorů léčiv, kontrolních a analytických laboratoří z hlediska dodržování správné výrobní praxe, správné klinické praxe, správné laboratorní praxe, správné distribuční praxe a farmakovigilance.

### 5) Podpora inovací

EMA hraje roli při podpoře výzkumu a inovací ve farmacii (vědecká podpora, požadavky na kvalitu, bezpečnost a účinnost léčivých přípravků...). (1)

V rámci Evropské lékové agentury pracuje řada výborů a komisí. Na posuzování procedur referralu se podílí tyto:

1. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)
2. Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)
3. Výbor pro rostlinné léčivé přípravky (Committee for herbal medicinal products, HMPC)
4. Výbor pro veterinární léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP)

#### Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)

Tento výbor je zodpovědný za posuzování bezpečnostních rizik humánních léčivých přípravků. Přípravuje doporučení týkající se farmakovigilančních aktivit pro Výbor pro humánní léčivé přípravky a Koordinační skupinu pro humánní léčivé přípravky.

Členy výboru jsou zástupci všech členských států, šest nezávislých vědeckých expertů nominovaných Evropskou Komisí, zástupce patientských organizací a lékařských profesionálů. (2)

Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)

Výbor je zodpovědný za přípravu všech stanovisek Evropské lékové agentury týkajících se léčivých přípravků pro humánní použití. Výbor poskytuje své stanovisko v případě centralizovaných registrací. U přípravků registrovaných decentralizovaným postupem nebo postupem vzájemného uznávání se účastní referralu vedeného z důvodu ohrožení zájmů Unie a rizika pro veřejné zdraví.

Členy výboru jsou zástupci všech členských států a až pět expertů nominovaných členskými státy a Evropskou lékovou agenturou. (3)

Výbor pro rostlinné léčivé přípravky (Committee for herbal medicinal products, HMPC)

Výbor poskytuje členům EU a evropským institucím vědecká vyjádření k otázkám týkajícím se rostlinných léčivých přípravků.

Členy výboru jsou zástupci každého členského státu a až 5 dalších členů, kteří mohou být nominováni členskými státy nebo Evropskou lékovou agenturou. (4)

Výbor pro veterinární léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP)

Výbor je zodpovědný za řešení všech problémů týkajících se veterinárních léčiv. Členy výboru jsou zástupci každého členského státu a až pět dalších členů – expertů, kteří mohou být nominováni členskými státy nebo Evropskou lékovou agenturou. (5)

V rámci tohoto výboru pracuje skupina Pharmacovigilance Working Party - Veterinary (PhVWP-V), která poskytuje výboru svá doporučení ve všech otázkách týkajících se farmakovigilance. (6)

### 3.2.2 Heads of Medicines Agencies (HMA)

Tato organizace sdružuje ředitele národních kompetentních autorit zodpovědných za regulaci humánních a veterinárních léčivých přípravků v rámci EU. HMA úzce spolupracuje s Evropskou lékovou agenturou a Evropskou Komisí.

Hlavní činnosti:

- řeší klíčové strategické záležitosti, jako je výměna informací, rozvoj v oblasti IT a sdílení osvědčených postupů
  - zaměřuje se na vývoj, koordinaci a soudržnost Evropského lékového regulačního systému
  - zajišťuje nejefektivnější a nejúčinnější využívání zdrojů. To zahrnuje rozvoj a dohled nad opatřeními pro dělbu práce.
  - koordinuje vzájemné uznávání (MRP) a decentralizované postupy (DCP).
- (7)

V rámci HMA se na řešení procedur přezkoumání podílí tyto pracovní skupiny:

1. Koordinační skupina pro humánní léčivé přípravky (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human, CMDh)
2. Koordinační skupina pro veterinární léčivé přípravky (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary, CMDv)

#### Koordinační skupina pro humánní léčivé přípravky (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human, CMDh)

Koordinační skupina řeší problémy, které vznikají při registraci humánních léčivých prostředků postupem vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem. Dále na základě doporučení členských států vytváří seznam léčivých prostředků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný Souhrn údajů o přípravku.

Členy skupiny jsou zástupci všech členských států. (8)

Koordinační skupina pro veterinární léčivé přípravky (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary, CMDv)

Tato koordinační skupina řeší problémy týkající se registrace veterinárních léčivých prostředků postupem vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem.

Členy skupiny jsou zástupci všech členských států. (9)



### **3.3. Legislativa upravující proces referralu**

1. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.
2. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (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.
3. Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků.
4. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.
5. Zákon 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů.

### 3.4. Humánní léčivé přípravky

#### Nejčastěji používané typy referralu

a) *definované ve Směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC*

- podle čl. 16c(1)c - Procedura zahajovaná při registraci rostlinných přípravků zjednodušeným postupem, tj. jako tradiční rostlinné přípravky, u kterých je splněna podmínka použití pro léčbu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let ve Společenství.
- podle čl. 16c(4) - Procedura zahajovaná při registraci rostlinných přípravků zjednodušeným postupem, tj. jako tradiční rostlinné přípravky, u kterých není splněna podmínka použití pro léčbu nejméně 15 let ve Společenství, ale jinak jsou pro tento typ registrace vhodné.
- podle čl. 29(4) - Procedura zahajovaná při registraci přípravku procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy.
- podle čl. 30 - Procedura zahajovaná v případě, že během let přijaly jednotlivé členské státy odlišná rozhodnutí (např. jiné indikace, kontraindikace nebo dávkování) a je potřeba provést harmonizaci napříč EU.
- podle čl. 31 - Procedura zahajovaná v případech týkajících se zájmů Unie (zájmem Unie je míněno veřejné zdraví), které souvisí s kvalitou, bezpečností a účinností léčivého přípravku, resp. skupiny léčivých přípravků.
- podle čl. 107i - Postup Unie pro naléhavé záležitosti. (10)

b) *definované v Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004*

- podle čl. 20 - Uplatňuje se pouze pro přípravky registrované centralizovaným postupem v případě výrobních nebo bezpečnostních problémů. (11)

c) *definované v Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008*

- podle čl. 13 - Procedura zahajovaná u přípravků registrovaných procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy při posuzování změn typu II nebo u tzv. procedury dělby práce (worksharing). (12)

Mezi referrals jsou dále ve výročních zprávách Evropské lékové agentury řazeny tyto procedury:

- podle čl. 5(3) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 – Tento článek ukládá Výboru pro humánní léčivé přípravky vypracovat na základě žádosti výkonného ředitele agentury nebo zástupce Komise stanovisko k jakékoliv vědecké otázce týkající se hodnocení humánních léčivých přípravků. (11)
- podle čl. 29 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 – Tato procedura je zahajována u již zaregistrovaných přípravků, pokud držitel registračního rozhodnutí žádá o registraci nové indikace, včetně rozšíření indikace, nové lékové formy nebo nové cesty podání u pediatrické populace. (13)

V minulosti se můžeme setkat ještě s dalšími typy referralů, které byly postupně nahrazeny výše uvedenými procedurami (změny probíhaly při novelizaci legislativy). K těmto dnes již zrušeným procedurám patří referral:

- podle čl. 5(11) Nařízení Komise (ES) 1084/2003 (pouze do 31. prosince 2009) - Procedura zahajovaná při registraci přípravku procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy při posuzování změn IB. (14)
- podle čl. 6(12) Nařízení Komise (ES) 1084/2003 (pouze do 31. prosince 2009) - Procedura zahajovaná u přípravků registrovaných procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy při posuzování změn typu II. (14)
- podle čl. 6(13) Nařízení Komise (ES) 1084/2003 (pouze do 31. prosince 2009) - Procedura vyvolaná držitelem registračního rozhodnutí u přípravků registrovaných procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě, že členské státy nepřijaly změnu typu II. (14)
- podle čl. 36 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC (pouze do července 2012) - Procedura zahajovaná u přípravků registrovaných procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě, že si členský stát vyžádal akci z důvodu ochrany veřejného zdraví. (10)

- podle čl. 107 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC (pouze do července 2012) - Procedura zahajovaná v případě, že členský stát změnil, pozastavil nebo zrušil registraci na svém území z bezpečnostních důvodů. (10)

### 3.4.1 Referral podle článku 16c Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

Tato procedura je zahajována na žádost členského státu a týká se registrace rostlinných přípravků zjednodušeným postupem, tj. jako tradiční rostlinné přípravky.

Jako tradiční rostlinné přípravky lze registrovat rostlinné léčivé přípravky splňující všechna následující kritéria (definované ve směrnici 2001/83/ES čl. 16a odst. 1):

*" - jejich indikace odpovídají výhradně indikacím tradičních rostlinných léčivých přípravků, které jsou na základě svého složení a účelu použití určeny a navrženy pro použití bez dohledu lékaře pro diagnostické účely, předepsání nebo pro monitorování léčby*

*- podávají se výhradně v určité síle a dávkování*

*- jsou přípravky určenými k orálnímu, zevnímu nebo inhalačnímu podání*

*- uplynula doba tradičního použití stanovená v čl. 16c odst. 1 písm. c) (daný léčivý přípravek nebo odpovídající přípravek je ke dni podání žádosti používán pro léčbu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let ve Společenství)*

*- údaje o tradičním použití léčivého přípravku jsou dostatečné; zejména je prokázáno, že přípravek za daných podmínek použití není škodlivý a že farmakologické účinky nebo účinnost léčivého přípravku jsou věrohodné na základě dlouhodobého používání a zkušeností“ (10)*

Procedury týkající se tradičních rostlinných přípravků posuzuje Výbor pro rostlinné léčivé přípravky.

#### A) Referral podle článku 16c(1)c

Tato procedura je zahájena na žádost členského státu, ve kterém byla žádost o registraci tradičního rostlinného přípravku podána a týká se přípravků, které splňují podmínku používání pro léčbu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let ve Společenství. Členský stát může požádat Výbor pro rostlinné léčivé přípravky o vypracování stanoviska, zda je prokázání dlouhodobého používání přípravku nebo odpovídajícího přípravku dostatečné. (15)

#### B) Referral podle článku 16c(4)

Tento referral se používá u léčivých přípravků, které nesplňují podmínku týkající se používání ve Společenství více než 15 let, ale jinak jsou vhodné pro tento typ registrace. V tomto případě předloží členský stát, ve kterém byla žádost o registraci tradičního léčivého přípravku podána, záležitost Výboru pro rostlinné léčivé přípravky. Členský stát současně předloží související dokumentaci dokládající jeho žádost.

Výbor HMPC posoudí, zda jsou ostatní kritéria pro zjednodušenou registraci splněna v celém rozsahu. (15)

Harmonogram průběhu obou procedur není přesně stanoven, výbor HMPC by měl přijmout stanovisko ve lhůtě 60 dnů.

V průběhu procedury může výbor HMPC požádat žadatele/držitele rozhodnutí o registraci o zodpovězení seznamu otázek (List of questions, LoQ) – lhůta k vypracování odpovědi by neměla překročit 6 měsíců. (16)

### 3.4.2 Referral podle č. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

Tento referral je zahajován v průběhu registrace léčivého přípravku procedurou MRP nebo DCP, jestliže některý členský stát nemůže z důvodu závažného potenciaálního rizika pro veřejné zdraví schválit hodnotící zprávu, návrh Souhrnu údajů o přípravku, textu na obal nebo Příbalové informace. (10)

Definice potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví je uvedena v pokynu 2006/C 133/05:

*„Potenciálním závažným rizikem pro veřejné zdraví“ je situace, kdy existuje významná pravděpodobnost, že závažné nebezpečí vyplývající z humánního léčivého přípravku v souvislosti s jeho navrženým použitím ovlivní veřejné zdraví.*

*„Závažný“ v této souvislosti znamená nebezpečí, které by mohlo mít za následek smrt, mohlo by ohrožovat život, vést k hospitalizaci či prodloužení probíhající hospitalizace pacienta, k trvalému nebo významnému poškození zdraví či invaliditě nebo by se mohlo projevit vrozenou anomálií či vrozenou vadou u potomků či trvalými nebo prodlouženými příznaky u exponovaných osob.*

*Lze tudíž předpokládat, že potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví ve vztahu k určitému léčivému přípravku existuje především za těchto okolností:*

*Účinnost: údaje předložené k doložení léčebné účinnosti u navrhované indikace či indikací, cílové populace či populací a u navrhovaných schémat dávkování (definovaných navrhovaným označením na obalech) neposkytují solidní vědecké zdůvodnění pro udávanou účinnost; chybí dostatečný důkaz o prokázání bioekvivalence generik s referenčním léčivým přípravkem.*

*Bezpečnost: hodnocení preklinické farmakologie vztahující se k toxicitě/bezpečnosti, údajů o klinické bezpečnosti a údajů získaných po uvedení na trh neposkytuje dostatečnou oporu pro závěr, že všechny potenciální otázky bezpečnosti pro cílovou populaci byly vhodně a dostatečně zohledněny v navrhovaném označení na obalech, nebo absolutní úroveň rizika léčivého přípravku je v souvislosti s jeho navrhovaným použitím považována za nepřijatelnou. C 133/6 CS Úřední věstník Evropské unie 8.6.2006*

*Jakost: navrhované metody pro kontrolu výroby a jakosti nemohou zaručit, že se nevyskytne zásadní vada jakosti přípravku.*

*Celkový poměr rizika a prospěšnosti: poměr rizika a prospěšnosti přípravku není s ohledem na povahu identifikovaného rizika nebo rizik a potenciální prospěšnost u navrhované indikace nebo indikací a cílové populace nebo populací pacientů považován za příznivý.*

*Informace o přípravku: informace jsou zavádějící nebo nesprávné, a předepisující osoby nebo pacienti proto nemohou zajistit bezpečné použití léčivého přípravku.“ (20)*

Body, na které je rozdílný názor, se předloží Koordinační skupině pro humánní léčivé přípravky a v rámci této skupiny všechny zúčastněné státy usilují o dosažení dohody.

Pokud během 60 dnů od oznámení sporných bodů dosáhnou členské státy dohody, postup registrace se uzavře.

Pokud během 60 dnů od oznámení sporných bodů nedosáhnou členské státy dohody, je záležitost předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky. Referenční členský stát předloží výboru přesný popis bodů, ve kterých nedošlo ke shodě. Tento popis doplní podrobným zdůvodněním a záznamem proběhlých vědeckých diskusí.

Členské státy, které schválily hodnotící zprávu a návrh textu Souhrnu údajů o přípravku, textu na obal a Příbalové informace, mohou zaregistrovat léčivý přípravek, aniž by vyčkaly výsledku dalšího postupu.

Již zahájené řízení lze zastavit pouze tím způsobem, že žadatel stáhne svoji žádost o registraci ve všech zúčastněných státech.

CHMP přezkoumá danou záležitost a vydá odůvodněné stanovisko ve lhůtě 60 dnů. Jeden ze členů výboru je jmenován zpravodajem. V průběhu přezkoumání je podle potřeby poskytnuta žadateli možnost podat písemné nebo ústní vysvětlení.

Stanovisko CHMP může zahrnovat následující opatření:

- žádost nesplňuje kritéria pro registraci
- Souhrn údajů o přípravku by měl být změněn
- registrace by měla být udělena podmíněně
- registrace by měla být změněna



Po obdržení stanoviska výboru má žadatel možnost požádat o jeho přehodnocení. Pokud se žadatel rozhodne o přehodnocení požádat, musí to oznámit agentuře písemně do 15 dnů od obdržení stanoviska. V tomto případě pak do 60 dnů předloží odůvodněnou žádost o přezkoumání. Do 60 dnů od přijetí žádosti výbor přezkoumá své stanovisko a vydá konečné stanovisko, které předloží Evropské Komisi. Evropská Komise do 15 dnů připraví rozhodnutí v dané záležitosti. (15,17,18)

Průběh procedury je znázorněn na obrázku 1.

Průběh procedury na úrovni CMDh:

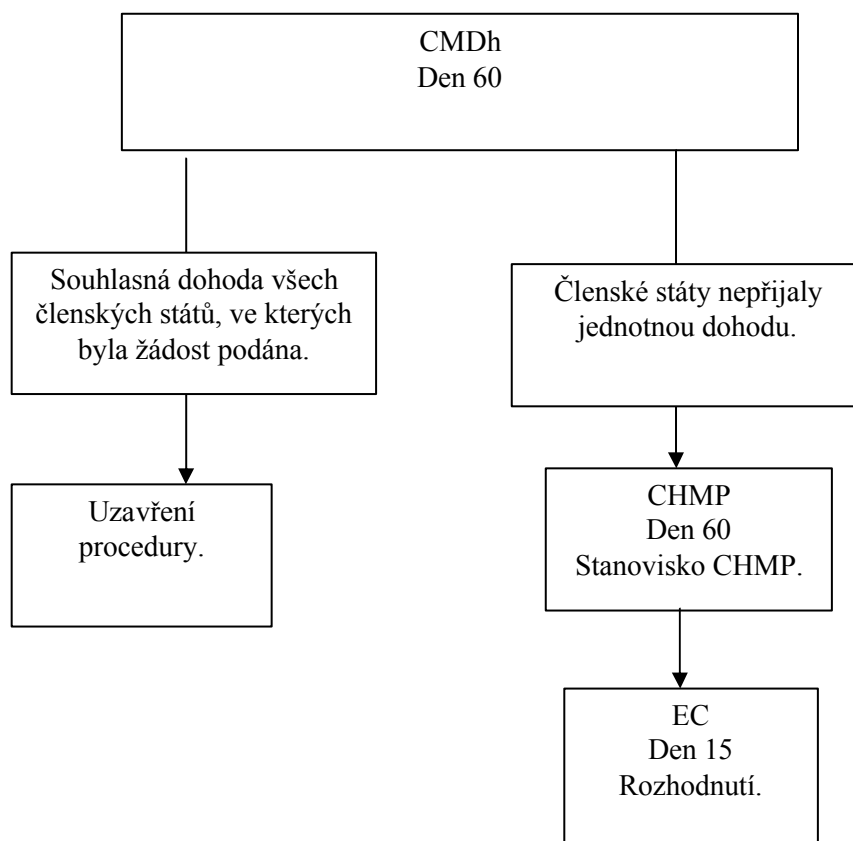
- Den 90/120 MRP/DCP - Členský stát, který nemůže schválit hodnotící zprávu, text Souhrnu údajů o přípravku, textu na obal nebo Příbalové informace zašle odůvodněné stanovisko referenčnímu členskému státu (RMS), všem zúčastněným členským státům (CMSs), CMDh a žadateli.
- Den 90/120 MRP/DCP + max.7 dnů - RMS formálně zahájí referral zasláním konečné verze hodnotící zprávy, SPC, textu na obal a PI společně s vysvětlením důvodů pro zahájení přezkoumání všem členům CMDh.
- Den 1 (ne déle než 30 dnů ode dne 90/120) - RMS zahájí proceduru a rozešle návrh seznamu otázek (List of questions, LoQ) všem CMS.
- Den 5 - Připomínky CMS k LoQ.
- Den 8 - RMS rozešle konečnou verzi LoQ.
- Nejpozději v den 10 - CMDh odešle LoQ žadateli.
- Den 20 - První schůzka CMDh – úvodní diskuse k proceduře.
- Do dne 25 - Žadatel odešle svoji odpověď na LoQ všem členům CMDh.
- Den 35 - RMS aktualizuje hodnotící zprávu a rozešle ji všem členům CMDh a žadateli.
- 7 dnů před druhou schůzí CMDh - Členové CMDh by měli seznámit ostatní se svým stanoviskem na odpovědi žadatele.
- Den 50 - Druhá schůze CMDh – vědecká diskuse, slyšení, rozhodnutí.
- Nejpozději den 55 - RMS rozešle finální návrh souhlasu k proceduře.
- Do dne 60 – Členové CMDh zastupující dotčené členské státy vyjádří svůj souhlas nebo nesouhlas. V případě souhlasu RMS uzavře proceduru a informuje žadatele. V případě nesouhlasu RMS informuje Evropskou lékovou agenturu a záležitost je postoupena CHMP. (19)

*Pozn.: Všechny registrační a referralové procedury na úrovni EMA probíhají podle předem stanoveného harmonogramu a jednotlivé kroky se odehrávají v předem stanovený den, který je počítán od začátku procedury.*

*Den 90/120 MRP/DCP tedy označuje 90., popř. 120. den průběhu registrační procedury MRP, popř. DCP.*

*Procedura referralu probíhá následně podle svého harmonogramu ode dne 1 - v tomto případě trvá procedura celkem 60 dnů. Pokud je tedy zahájena 1. září, nastane den 20. září a procedura by měla být ukončena 30. října (den 60).*

Obr. 1 Průběh procedury referralu podle č. 29(4)



### **3.4.3 Referral podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES (tzv. harmonizační referral)**

Proceduru může zahájit členský stát, Evropská Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci.

Zahajuje se např. v případě, že:

- určitý léčivý přípravek je registrován národně ve více členských státech a registrace se liší
- registrace určitého léčivého přípravku je v některém členském státě pozastavena nebo zrušena z důvodu kvality, bezpečnosti nebo účinnosti (10,15)

Členské státy vypracují každý rok seznam léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný Souhrn údajů o přípravku a tento seznam předají CMDh. S přihlédnutím k těmto návrhům vypracuje koordinační skupina seznam, který předloží Evropské Komisi. (10)

Proceduru vede výbor CHMP.

Průběh procedury:

A) procedura zahájená členským státem nebo Evropskou Komisí

- Den 0 - Notifikace referralu na sekretariátu CHMP.
- Den 1 - První schůze CHMP – úvodní diskuse k proceduře, jmenován zpravodaj a spoluzpravodaj, vytvořen seznam otázek.
- „Clock stop“ - Držitel registračního rozhodnutí připravuje odpověď na LoQ.
- Den 2 („Clock restart“) - Podání odpovědi držitele registračního rozhodnutí.
- Den 20 - Zpravodaj a spoluzpravodaj rozešlou svoji zprávu na základě odpovědi od držitele registračního rozhodnutí.
- Den 25 - Komentáře od členů CHMP.
- Den 30 - Diskuse CHMP, vytvoření stanoviska CHMP nebo vytvoření dalšího seznamu otázek pro držitele rozhodnutí o registraci.
- „Clock stop“ - Držitel rozhodnutí o registraci zpracovává odpověď.
- „Clock restart“ - Po podání odpovědi držitele.

- Den 60 - Je přijato stanovisko CHMP. (15,17)

B) Procedura zahájená držitelem rozhodnutí o registraci

- Den 0 - Notifikace referralu na sekretariátu CHMP.
- Den 1 - První schůze CHMP – úvodní diskuse k proceduře, jmenován zpravodaj a spoluzpravodaj.
- Den 20 - Zpravodaj a spoluzpravodaj rozešlou svoji zprávu na základě údajů od držitele registračního rozhodnutí.
- Den 25 - Komentáře od členů CHMP.
- Den 30 - Diskuse CHMP, vytvoření stanoviska CHMP nebo vytvoření seznamu otázek pro držitele rozhodnutí o registraci.
- „Clock stop“ - Držitel rozhodnutí o registraci zpracovává odpověď.
- „Clock restart“ - Po podání odpovědi držitele.
- Den 60 - Je přijato stanovisko CHMP. (15,17)

*Pozn.*

*„Clock stop“ = „zastavení hodin“, přerušeni procedury. Běh procedury je zastaven a doba přerušeni se nezapočítává do celkové délky procedury.*

*„Clock restart“ = opětovné rozběhnutí se procedury po přerušeni. Začne se dále počítat čas.*

Délka přerušeni je stanovena CHMP a neměla by překročit 90 dnů.

Proceduru lze zastavit pouze tak, že držitel registračního rozhodnutí ukončí registraci daného léčivého přípravku ve všech členských státech.

Stanovisko CHMP je předáno Evropské Komisi, která vydá konečné rozhodnutí.  
(10)

Výsledkem této procedury je nejčastěji změna registrace ve smyslu změny informací v Souhrnu informací o přípravku, Příbalové informaci a textu na obal.

Tato procedura může být velice významným zdrojem informací o léčivém přípravku pro lékárníky a lékaře. Výsledkem procedury je sjednocení textů Souhrnu údajů o přípravku a Příbalové informace pro všechny léčivé přípravky obsahující danou léčivou látku ve všech členských státech EU.

### *Implementace výsledků referralu*

- a) Originální léčivé přípravky uvedené v příloze I rozhodnutí Evropské Komise - Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost do 10 dnů podat žádost o změnu registrace (IA).
  
- b) Generické léčivé přípravky nezahrnuté v příloze I rozhodnutí Evropské Komise, ale obsahující léčivou látku, která je předmětem referralu - Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost do 90 dnů podat žádost o změnu registrace (typ IB nebo II). Na implementaci dohlíží v případě národní registrace příslušná národní léková agentura, u MRP/DCP procedur léková agentura referenčního členského státu. (21,22)

### 3.4.4 Referral podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC

Tuto proceduru zahajuje členský stát, Evropská Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci v případech, kdy jsou dotčeny zájmy Unie (zájmem Unie je míněno jakékoliv riziko pro zdraví pacientů nebo veřejné zdraví související s jakostí, bezpečností nebo účinností léčivého přípravku). (10)

Procedura se může týkat jednoho léčivého přípravku nebo skupiny léčivých přípravků se stejnou účinnou látkou nebo skupiny léčivých přípravků ze stejné terapeutické skupiny.

Proceduru vede výbor CHMP. V případě, že se jedná o problém bezpečnosti nebo účinnosti (farmakovigilance), je procedura nejprve posuzována výborem PRAC. (15)

#### *1. Průběh procedury zahájené z důvodu farmakovigilance*

- Den 1 - Procedura je zahájena na schůzi PRAC. Je jmenován zpravodaj a spoluzpravodaj a je vytvořen seznam otázek, který je zaslán držiteli rozhodnutí o registraci.
- „Clock Stop“ - Držitel rozhodnutí o registraci zodpovídá LoQ.
- Den 2 („clock restart“) - Podání odpovědi držitele rozhodnutí o registraci.
- Den 20 - Zpravodaj zveřejní hodnotící zprávu na základě odpovědí od držitele.
- Den 25 - Komentáře od členů PRAC.
- Den 30 - Diskuse PRAC. Přijetí stanoviska nebo rozhodnutí o veřejném nebo neveřejném slyšení, ústním vysvětlení dalších dotazů.
- „Clock Stop“ - Pokud je potřeba pro přípravu slyšení nebo ústního vysvětlení.
- Den 31 „Clock re-start“ - Pokračování procedury veřejným nebo neveřejným slyšením, ústním vysvětlením apod.
- Den 60 - Je přijato doporučení PRAC.

Délka přerušení procedury může být různá a je stanovena PRAC. Neměla by překročit 90 dnů.

Ke dni 60 je přijato doporučení PRAC, které je předáno držiteli registračního rozhodnutí. Držitel registračního rozhodnutí může do 15 dnů oznámit agentuře, že požádá o jeho přehodnocení („re-examination“). Toto může učinit do 60 dnů podáním

podrobně odůvodněné žádosti. Výbor PRAC poté do 60 dnů své doporučení přezkoumá a vydá konečné doporučení. (10,23)

Doporučení PRAC může zahrnovat následující opatření nebo jejich kombinaci:

- není třeba žádné další hodnocení nebo opatření
- držitel rozhodnutí o registraci by měl provést další vyhodnocení údajů
- držitel rozhodnutí o registraci by měl zadat vypracování poregistrační studie bezpečnosti a provést následné vyhodnocení výsledků této studie
- členské státy nebo držitel rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření k minimalizaci rizik. Tato opatření jsou v doporučení uvedena.
- registrace by měla být pozastavena nebo zrušena nebo by neměla být prodloužena její platnost
- registrace by měla být změněna. Pokud se doporučuje změnit nebo doplnit informace v souhrnu údajů o přípravku nebo v označení na obalu nebo v příbalové informaci, musí doporučení obsahovat návrh takto změněných nebo doplněných informací. (15)

Doporučení PRAC je odesláno CHMP nebo CMDh:

- vztahuje-li se procedura alespoň na jeden léčivý přípravek registrovaný centralizovaným postupem, je doporučení PRAC odesláno CHMP. Výbor CHMP do 30 dnů doporučení posoudí a přijme stanovisko. Stanovisko CHMP je postoupeno Evropské Komisi, která do 15 dnů přijme konečné rozhodnutí.
- nevztahuje-li se procedura na žádný léčivý přípravek registrovaný centralizovaným postupem, je doporučení PRAC odesláno CMDh. Výbor CMDh do 30 dnů doporučení PRAC posoudí a přijme stanovisko. Pokud není možno dosáhnout dohody všemi členskými státy zastoupenými v koordinační skupině nebo postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině není v souladu s doporučením PRAC, koordinační skupina předá Evropské Komisi postoj většiny členských států spolu s podrobným vysvětlením vědeckých důvodů tohoto nesouladu. Evropská Komise přijme do 15 dnů konečné rozhodnutí. (10,15)

Součástí rozhodnutí je seznam dotčených léčivých přípravků registrovaných v jednotlivých státech, držitelů rozhodnutí o registraci a vědecké zdůvodnění rozhodnutí.

Průběh procedury zahájené z důvodu farmakovigilance je znázorněn na obrázku 2 (str. 33).

## *2. Průběh procedury zahájené z jiných důvodů (např. kvalita, výrobní problémy)*

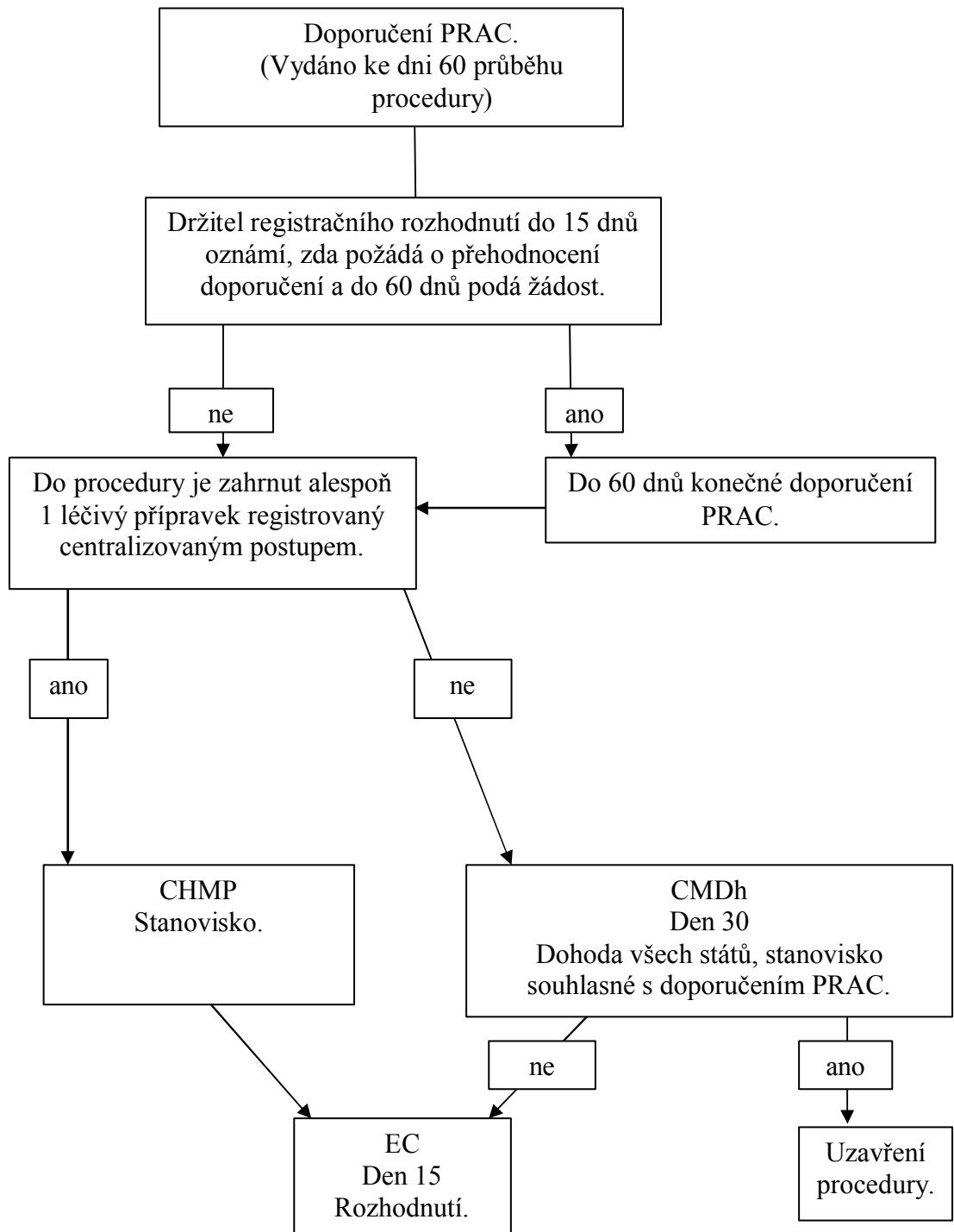
Proceduru neposuzuje výbor PRAC, ale zahajuje ji a vede výbor CHMP. Průběh procedury je stejný jako u referralu podle čl. 30. (10)

### *Implementace výsledků referralu*

Držitelé rozhodnutí o registraci mají povinnost do 10 dnů od vydání rozhodnutí Evropské Komise nebo podle harmonogramu stanoveného v dohodě CMDh předložit žádost o změnu registrace. Na implementaci výsledků referralu dohlíží u národně registrovaných přípravků národní lékové agentury, u MRP/DCP procedur léková agentura referenčního členského státu. (21,22)



Obr. 2 Průběh referralu podle č. 31 zahájeného z důvodu farmakovigilance



## **Příklady ukončených procedur**

### *Kalcitonin*

Kalcitonin je hormon, který se účastní řízení hospodaření s vápníkem v těle. Jako injekční roztok je registrován v EU od roku 1973 a ve formě nosního spreje od roku 1987. Byl používán k léčbě osteoporózy, Pagetovy choroby, k prevenci úbytku kostní hmoty u imobilizovaných pacientů a hyperkalcémie způsobené nádorovým onemocněním.

Přehodnocení bylo zahájeno na základě zvýšeného výskytu rakoviny prostaty u pacientů užívajících kalcitonin.

Výsledkem procedury bylo zrušení registrace přípravků ve formě nosního spreje, u injekčních přípravků došlo ke zrušení indikace postmenopauzální osteoporózy a byla zkrácena doba podávání. (24)

*Bifosfonáty - kyselina alendronová, kyselina klodronová, kyselina etidronová, kyselina ibandronová, kyselina neridronová, kyselina pamidronová, kyselina risedronová, kyselina tiludronová a kyselina zoledronová*

Bifosfonáty se používají k léčbě hyperkalcemie (vysoké hladiny vápníku v krvi) a k předcházení vzniku kostních problémů u pacientů s nádorovým onemocněním. Od poloviny devadesátých let se používají také k léčbě osteoporózy (onemocnění, které zvyšuje křehkost kostí) a Pagetovy choroby (poruchy růstu kostí vedoucí ke vzniku kostních deformit).

Přehodnocení bylo zahájeno v září 2010 na základě zvýšeného výskytu atypických zlomenin femuru, ke kterým docházelo po drobných poraněních anebo bez předchozího poranění.

Na základě stanoviska CHMP bylo doporučeno pečlivě monitorovat pacienty zejména při dlouhodobé léčbě (5 let a více) a v případě jakýchkoliv pocitů bolesti nebo nepohodlí ve stehně nebo v třísle provést odpovídající vyšetření obou končetin. (25)

### *Diklofenak*

Diklofenak patří mezi nesteroidní protizánětlivé látky a je široce používán k léčbě bolesti.

Přezkoumání bylo zahájeno v roce 2012 vzhledem ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků a zejména arteriálních tromboembolických

příhod, které bylo o něco vyšší než u jiných běžně předepisovaných nesteroidních protizánětlivých látek a v některých případech i stejně vysoké či vyšší než riziko pozorované u určitých inhibitorů COX-2.

Na základě tohoto přezkoumání bylo použití diklofenaku kontraindikováno u pacientů s městnavým srdečním selháním, ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Pacienti s významnými rizikovými faktory kardiovaskulárních příhod (např. hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitem, kouřením) by měli být diklofenakem léčeni pouze po pečlivém zvážení. Léčba by měla probíhat nejkratší možnou dobu a v co nejnížší dávce. (26)

### *Nimesulid*

Nimesulid je registrován v Evropě od roku 1985 a je dostupný v řadě zemí EU.

První přezkoumání přípravků s obsahem nimesulidu pro systémové podání podle článku 31 proběhlo v roce 2002 po pozastavení registrace ve Finsku a následně ve Španělsku z důvodu hepatotoxicity. Byl potvrzen lehce zvýšený výskyt jaterních reakcí v porovnání s ostatními nesteroidními antiflogistiky. Výsledkem procedury bylo omezení maximální dávky na 100 mg dvakrát denně (ukončení registrace přípravků s obsahem 200 mg nimesulidu v tabletě) a nové kontraindikace (pacienti s jaterním poškozením, děti do 12 let, kojící ženy, třetí trimestr těhotenství).

V roce 2007 byl zahájen referral podle článku 107 na základě výskytu případů jaterního selhání a pozastavení registrace přípravků s obsahem nimesulidu v Irsku. Tento referral byl ale zaměřen pouze na zhodnocení jaterní toxicity nimesulidu, a proto byl v roce 2010 zahájen další referral podle článku 31 s cílem celkového zhodnocení poměru přímusu a rizik léčivých přípravků obsahujících nimesulid. Výsledkem této procedury bylo omezení podávání nimesulidu pouze u akutních stavů (akutní bolest a primární dysmenorrhoea) a omezení doby podávání na 15 dnů. Nimesulid již tedy nadále nemá být chronicky používán k léčbě bolestivé osteoartritidy. (27)

V ČR se týká např. přípravků Aulin, Mesulid, Nimed.

### *Orlistat*

Orlistat blokuje účinek gastrointestinálních lipáz (enzymů, které tráví tuk). Pokud jsou tyto enzymy zablokovány, nejsou schopné trávit některé tuky v potravě a to

umožňuje vyloučení asi čtvrtiny tuku z potravy stolicí v nestrávené formě. Tělo tento tuk nevstřebá, což přispívá ke snížení hmotnosti pacienta.

Přehodnocení bylo zahájeno na základě zvýšeného počtu hlášení jaterních nežádoucích účinků včetně selhání jater.

Po prozkoumání všech dostupných údajů výbor CHMP doporučil upravit texty SPC a PIL a upozornit na možné příznaky hepatitidy nebo jaterních problémů, při jejichž výskytu by se měli pacienti obrátit na svého lékaře. (28)

V ČR se týkalo např. přípravků Alli 60 mg, Xenical 120 mg.

#### *Levonorgestrel, ulipristal acetát*

Levonorgestrel a ulipristal acetát jsou účinnou složkou přípravků používaných jako postkoitální antikoncepce.

Přehodnocení bylo zahájeno na základě výsledků dvou studií provedených s přípravkem obsahujícím levonorgestrel, ve kterých bylo naznačeno selhání antikoncepčního účinku u žen s vyšší hmotností (více než 80 kg).

Výbor po prozkoumání všech dostupných údajů usoudil, že není k dispozici dostatek informací a nelze jednoznačně rozhodnout, zda antikoncepční účinek těchto léčivých látek je ovlivněn tělesnou hmotností. (29)

V ČR se týkalo např. přípravků Escapelle, Postinor -2.

### 3.4.5 Referral podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES (Postup Unie pro naléhavé záležitosti)

Jedná se o bezpečnostní referral, který se zahajuje na základě vyhodnocení farmakovigilančních signálů.

Postup může zahájit kterýkoliv členský stát nebo Evropská Komise tím, že informuje ostatní členské státy, Agenturu a Evropskou Komisi, jestliže:

- „ a) *zvažuje pozastavení nebo zrušení určité registrace;*  
b) *zvažuje zákaz vydávání určitého léčivého přípravku;*  
c) *zvažuje odmítnutí prodloužení platnosti určité registrace; nebo*  
d) *jej či ji držitel registrace informoval, že na základě bezpečnostních pochybností přerušil uvádění léčivého přípravku na trh nebo učinil kroky ke stažení registrace, nebo že má v úmyslu tyto kroky učinit, nebo že nepožádal o prodloužení platnosti registrace.“*  
(10)

Členský stát může po zahájení postupu podle tohoto článku přijmout neodkladná opatření za účelem ochrany veřejného zdraví, pozastavit registraci nebo zakázat používání určitého léčivého přípravku na svém území až do přijetí konečného rozhodnutí.

Postup se může týkat jednotlivých léčivých přípravků, skupiny léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny.

Procedura je zahájena na schůzi PRAC a její průběh je stejný jako u procedury podle čl. 31 zahájené z důvodu farmakovigilance. Rozdíl je pouze v tom, že držitel rozhodnutí o registraci nemá možnost požádat o přehodnocení doporučení výboru PRAC.

Průběh procedury je znázorněn na obrázku 3 (str. 38).

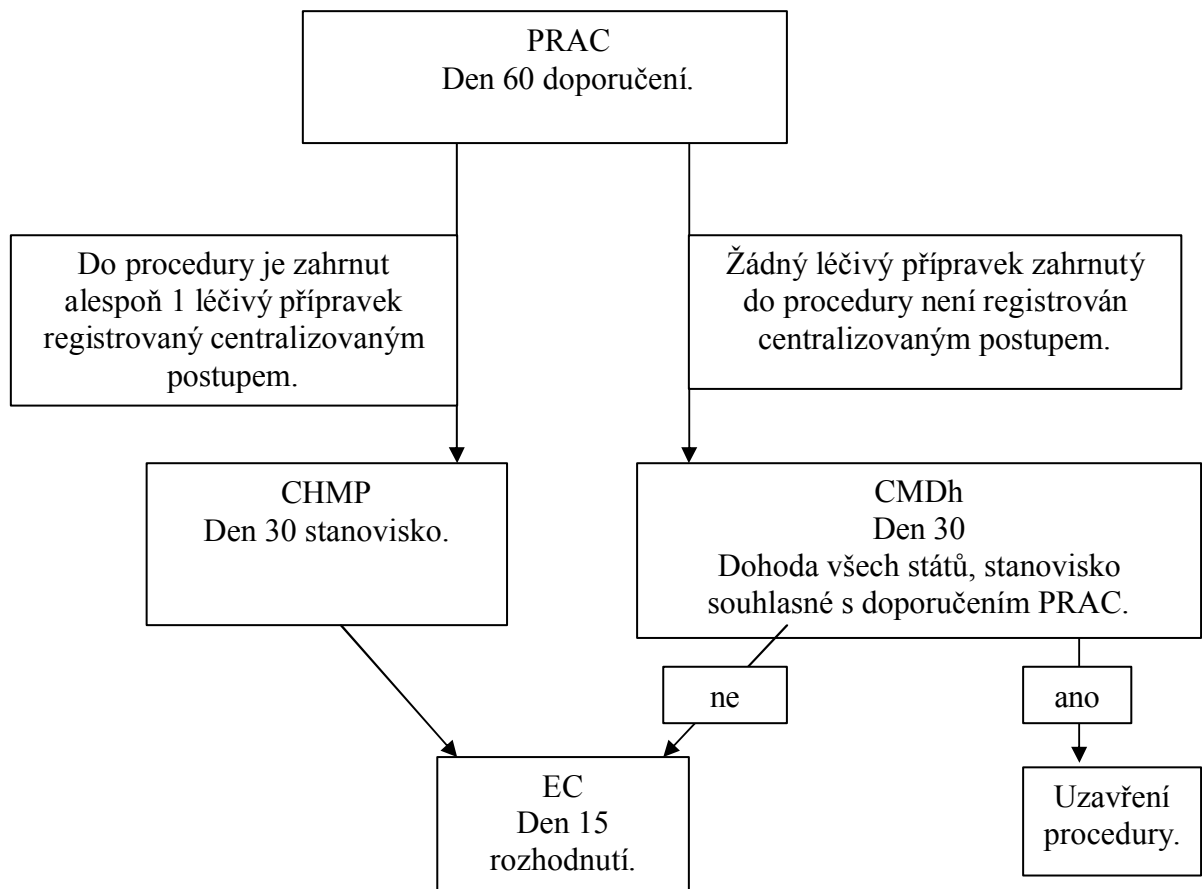
*Průběh procedury na úrovni PRAC:*

- Den 1 - Procedura je zahájena na schůzi PRAC, je jmenován zpravodaj a spoluzpravodaj.
- Den 20 - Zpravodaj PRAC zveřejní hodnotící zprávu.
- Den 35 - Připomínky od členů PRAC.

- Den 45 - Zpravodaj aktualizuje hodnotící zprávu na základě přijatých připomínek.
- Den 60 - Je přijato doporučení PRAC. (10,15)

Na webových stránkách PRAC jsou zveřejňovány přesné harmonogramy všech procedur. V naléhavých případech může PRAC harmonogram zkrátit a přijmout doporučení dříve.

Obr. 3 Průběh procedury referralu podle čl. 107i



### *Implementace výsledků referralu*

V případě, že je výsledkem referralu změna registrace, mají držitelé rozhodnutí o registraci povinnost předložit žádost o změnu registrace podle harmonogramu stanoveného v dohodě CMDh nebo do 10 dnů od vydání rozhodnutí Evropské Komise. Na implementaci výsledků referralu dohlíží u národně registrovaných přípravků národní

lékové agentury, u MRP/DCP procedur léková agentura referenčního členského státu.  
(21,22)

### **Příklady ukončených procedur**

#### *Bufemak*

Bufemak je nesteroidní protizánětlivá látka používaná lokálně k léčbě příznaků zánětu kůže (ekzém, dermatitida) a v kombinaci s dalšími látkami k regulaci příznaků zánětu v oblasti řitního otvoru u pacientů s hemoroidy nebo anální fisurou.

Přehodnocení bylo zahájeno na žádost Německa a důvodem byl zvýšený výskyt kontaktních alergických reakcí.

Výsledkem referralu bylo doporučení ke zrušení registrace léčivých přípravků obsahujících bufemak v celé EU. (30)

V ČR se jednalo např. o přípravek Mastu S.

#### *Ketoprofen (pro lokální podání)*

Ketoprofen je nesteroidní protizánětlivá látka, která je obsažena ve velkém množství přípravků používaných např. k symptomatické léčbě menších traumat (podlitiny, výrony), povrchového zánětu šlach a osteoartritidy malých kloubů.

Přehodnocení bylo zahájeno ve Francii z důvodu výskytu kožních fotosenzitivních reakcí.

Výsledkem procedury byla změna Souhrnu informací o přípravku a Příbalové informace, kde byly upraveny zejména části Kontraindikace (doplněna např. fotosenzitivita v anamnéze, kožní alergie na ketoprofen, kyselinu tiaprofenovou fenofibrát nebo UV blokátory v anamnéze, expozice slunci včetně UV záření v soláriu během léčby a 2 týdny po jejím vysazení), Upozornění a opatření (důkladné mytí rukou po aplikaci, ochrana léčené plochy oděvem apod.) a Nežádoucí účinky.

Byla nařízena i další opatření k minimalizaci rizik, např. výdej přípravků pouze na lékařský předpis, přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům, informace pro pacienty atd. (31)

V ČR se týká např. přípravků Fastum gel, Ketonal 5% krém.

### *Cyproteron/ethinylestradiol*

Přehodnocení podle článku 107i se týkalo přípravků s obsahem cyproteronu a ethinylestradiolu používaných k léčbě akné, androgenní alopecie a hirsutismu.

Procedura byla zahájena na žádost Francie z důvodu zvýšeného výskytu tromboembolismu.

Výsledkem procedury bylo omezení použití těchto přípravků pouze k léčbě středně závažného až závažného akné s citlivostí na androgeny a/nebo hirsutismu u žen ve fertilním věku. Přípravek Diane-35 a jeho generika se mohou používat k léčbě akné pouze tehdy, pokud selhaly alternativní postupy (topická nebo antibiotická léčba). Vzhledem k antikoncepčnímu účinku nelze tyto přípravky podávat současně s další hormonální antikoncepcí. (32)

### *Flupirtin*

Flupirtin je používán v EU od 80. let a používá se k léčbě bolesti, např. menstruačních bolestí, bolestí spojených se svalovou tenzí, bolestí po ortopedických zákrocích a po úrazech.

Procedura byla zahájena v březnu 2013 na žádost Německa a důvodem přezkoumání byl výskyt hlášení poruch jaterních funkcí, které zahrnovaly zvýšení jaterních enzymů až selhání jater.

Výsledkem procedury bylo omezení použití na krátkodobou (ne delší než dva týdny) léčbu akutní bolesti u pacientů, kteří nemohou užívat nesteroidní protizánětlivé látky nebo opioidy. Zároveň je během léčby nutno monitorovat jaterní funkce. (33)

### *Hydroxyethyl škrob*

Přezkoumání bylo zahájeno v červnu 2013 a týkalo se infuzních roztoků s obsahem hydroxyethyl škrobu, které se používají k náhradě objemu. Důvodem přezkoumání bylo ukazující se zvýšené riziko u pacientů se sepsí a zvýšené riziko poškození ledvin vyžadující dialýzu u kriticky nemocných pacientů.

Výsledkem přezkoumání bylo ukončení používání těchto roztoků u pacientů se sepsí, popáleninami a u kriticky nemocných pacientů. Infuzní roztoky s obsahem hydroxyethyl škrobu se mohou nadále používat pouze k léčbě hypovolemie způsobené náhlou ztrátou krve. Použití je kontraindikováno u pacientů s poškozením ledvin a ledvinové funkce by měly být monitorovány po celou dobu léčby. (34)



### *Tetrazepam*

Léčivé přípravky obsahující tetrazepam byly registrovány v řadě zemí EU od roku 1960. Tetrazepam patří mezi benzodiazepiny a je používán jako centrální myorelaxans.

Přehodnocení přípravků obsahujících tetrazepam bylo zahájeno v lednu 2013 na základě hlášení o výskytu závažných kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme) ve Francii.

Výsledkem procedury bylo pozastavení registrace přípravků s obsahem tetrazepamu v celé EU. (35)

V ČR se týkalo např. léčivého přípravku Myolastan.

### 3.4.6 Referral podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004

Tato procedura se uplatňuje pouze pro přípravky registrované centralizovaným postupem.

Procedura je zahájena v případě:

- „pokud se orgány dozoru nebo příslušné orgány kteréhokoli jiného členského státu domnívají, že výrobce nebo dovozce usazený na území Společenství již neplní povinnosti stanovené v hlavě IV (Výroba a dovoz) směrnice 2001/83/ES
- pokud se členský stát nebo Komise domnívá, že by se ohledně dotyčného léčivého přípravku mělo použít některé z opatření upravených v hlavách IX (Farmakovigilance) a XI (Dozor a sankce) směrnice 2001/83/ES“  
(11)

Jestliže se příslušné orgány kteréhokoli členského státu domnívají, že je nutné tento referral zahájit, uvědomí o tom Výbor pro humánní léčivé přípravky a Evropskou Komisi a uvedou podrobné důvody a navrhovaný postup.

Na základě urgentnosti situace stanoví Evropská Komise časový plán, do kterého je výbor CHMP povinnen poskytnout své stanovisko. Jestliže je procedura zahájena z důvodu farmakovigilance, posuzuje ji nejdříve výbor PRAC a jeho doporučení je poté odesláno CHMP. (11,15)

### **3.4.7 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008**

Proceduru může zahájit kterýkoliv členský stát v případě, že

- 1) při posuzování změny v registraci typu II nemůže ve lhůtě 30 dnů z důvodu potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví uznat rozhodnutí referenčního členského státu (čl. 10, odst. 4 nařízení 1234/2008).
- 2) u procedury „Worksharing“, tzv. dělby práce nemůže ve lhůtě 30 dnů schválit rozhodnutí referenčního členského státu (čl. 20, odst. 4 nařízení 1234/2008) (12)

Předmět neshody je předán Koordinační skupině pro humánní léčivé přípravky a další postup je stejný jako u referralu podle čl. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES. (12,15)

### 3.5. Veterinární léčivé přípravky

#### Nejčastěji používané typy referralu

*a) definované ve Směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/82/EC*

- Podle čl. 33 - Procedura zahajovaná při registraci přípravku procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy.
- Podle čl. 34 - Procedura zahajovaná za účelem dosažení harmonizace podmínek registrace ve všech státech EU u přípravků zaregistrovaných jednotlivými státy EU.
- Podle čl. 35 - Procedura zahajována v případech týkajících se zájmů Unie, které souvisí s kvalitou, bezpečností a účinností léčivého přípravku, resp. skupiny léčivých přípravků.
- Podle čl. 39 a 40 - tzv. „follow-up“ referral. Procedura zahajovaná pro přípravky registrované procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody členských států při posuzování změny typu II, odmítnutí změny IB, nebo pokud se členský stát domnívá, že pro ochranu zdraví lidí nebo zvířat nebo životního prostředí je nutná změna, pozastavení nebo zrušení registrace.
- Podle čl. 78 - Postup pro řešení naléhavých otázek souvisejících s farmakovigilancí.  
(36)

*b) definované v Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008*

- Podle čl. 13 - Procedura zahajovaná u přípravku registrovaných procedurou vzájemného uznávání nebo decentralizovaným postupem v případě neshody mezi členskými státy při posuzování změn typu II nebo u tzv. procedury dělby práce (worksharing). (12)

Mezi referraly jsou dále ve výročních zprávách Evropské lékové agentury řazeny tyto procedury:

- Podle čl. 30(3) Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 - Tento článek ukládá Výboru pro veterinární léčivé přípravky vypracovat na základě žádosti výkonného ředitele agentury nebo zástupce Komise stanovisko

k jakékoliv vědecké otázce týkající se hodnocení veterinárních léčivých přípravků. (11)

- Podle čl. 45 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 – Procedura zahajovaná u přípravků registrovaných centralizovaným postupem v případě, že výrobce nebo dovozce neplní své povinnosti definované v hlavě VII (Farmakovigilance) směrnice 2001/82/ES nebo pokud by se u daného LP mělo použít některé z opatření uvedených v hlavě VIII (Dozor a sankce) směrnice 2001/82/ES. (11)

### **3.5.1 Referral podle článku 33 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES**

Tato procedura je obdobou postupu podle článku 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES týkající se humánních léčivých přípravků.

Referral je zahájen tehdy, pokud některý z členských států nemůže souhlasit se zprávou o hodnocení, Souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a Příbalovou informací z důvodu potencionálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí. (36)

Na rozdíl od humánních léčivých přípravků se u této procedury bere v úvahu i závažné riziko pro životní prostředí. Bližší definice potencionálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí je uvedena v pokynu 2006/C 132/08 (40).

Průběh procedury je stejný, pouze s tím rozdílem, že ji vede Koordinační skupina pro veterinární léčivé přípravky a v případě neshody členských států je záležitost postoupena Výboru pro veterinární léčivé přípravky. (37,38,39)

### **3.5.2 Referral podle článku 34 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES**

Tato procedura je obdobou referralu podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES týkající se humánních léčivých přípravků.

Proceduru vede Výbor pro veterinární léčivé přípravky. (36,37,41)

### **3.5.3 Referral podle článku 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES**

Tato procedura je obdobou referralu podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES týkající se humánních léčivých přípravků.

Proceduru vede Výbor pro veterinární léčivé přípravky. (36,37)

### **3.5.4 Referral podle článku 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES**

Tato procedura je obdobou referralu podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES týkající se humánních léčivých přípravků.

Proceduru vede Výbor pro veterinární léčivé přípravky. (36,37)

### **3.5.5 Referral podle článku 13 Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008**

Průběh tohoto referralu je stejný jako u téhož referralu týkajícího se humánních léčivých přípravků. Proceduru posuzuje Koordinační skupina pro veterinární léčivé přípravky a v případě nedosažení shody Výbor pro veterinární léčivé přípravky. (12)

## **3.6. Kombinovaná hormonální antikoncepce – riziko venózního a arteriálního tromboembolismu**

### **3.6.1 Úvod**

Hormonální antikoncepční přípravky můžeme podle složení rozdělit na dvě skupiny:

- a) obsahující pouze jeden druh hormonu (gestagen)
- b) obsahující kombinaci dvou typů hormonů (gestagen a estrogen) (42)

Přípravky z druhé skupiny jsou označovány jako kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) a jsou přítomny na trhu v různých lékových formách. Patří sem kombinovaná perorální antikoncepce (COC), transdermální náplasti a vaginální inzerty. Přípravky ze skupiny COC jsou považovány za jedny z neúčinnějších v prevenci nechtěného otěhotnění (Pear index 0,1-0,2) a jsou v současné době široce užívané. Pearlův index udává počet otěhotnění na 100 žen během jednoho roku. (42)

### **3.6.2 Kombinovaná hormonální antikoncepce**

#### *Historie*

Kombinovaná hormonální antikoncepce ve formě tablet je používána od 50. let 20. století. První přípravek byl uveden na trh v USA v roce 1959, v Československu pak v roce 1965. Tyto přípravky obsahovaly progestogen norethinodrel a vysokou dávku estrogenu (mestranol). Vývoj v dalších letech vedl k nahrazení mestranolu ethinylestradiolem, který je jako estrogenní složka využíván dodnes. Ethinylestradiol byl nejprve používán ve vysoké dávce (až 150 mikrogramů) a byl považován za příčinu venózních tromboembolických nežádoucích účinků. Proto byla hledána jeho nejnižší možná dávka a v současných přípravcích je ethinylestradiol obsažen v dávce 15-40 mikrogramů. Toto snížení ale umožnilo odhalit, že riziko tromboembolismu je závislé také na typu použitého gestagenu. (44)



## *Složení*

### 1. estrogenní složka

Přirozenými estrogены jsou estradiol, estron a estriol. Jejich modifikací vznikají syntetické estrogény, které jsou součástí kombinované hormonální antikoncepce. Cílem modifikací je především zvýšení účinnosti po perorálním podání. V současné době je nejčastěji používanou látkou ethinylestradiol.

### 2. gestagenní složka

Nejdůležitějším přirozeným gestagenem je progesteron. Syntetické látky rozdělujeme do několika skupin podle jejich účinku:

- progestiny s reziduální androgenní aktivitou: norethisteron, lynestrenol (účinným metabolitem je norethisteron), levonorgestrel;
- progestiny s klinicky nevýznamnou androgenní aktivitou: desogestrel (účinným metabolitem je etonogestrel), gestoden, norgestimát (hlavní účinné metabolity jsou norelgestormin a levonorgestrel);
- progestiny s antiandrogenní aktivitou: cyproteron acetát, dienogest, chlormadinon acetát;
- progestiny s antimineralokortikoidní aktivitou: drospirenon. (42,44)

## *Mechanismus účinku*

Mechanismus účinku kombinované hormonální antikoncepce spočívá v potlačení uvolňování folikulostimulačního a luteinizačního hormonu z hypofýzy (tzv. negativně zpětná vazba). Tím je zabráněno dozrání a uvolnění vajíčka ve vaječnících a nedochází k růstu a přípravě děložní sliznice na nidaci oplozeného vajíčka. CHC dále zvyšuje hustotu cervikálního hlenu a tím negativně ovlivňuje pronikání spermií do dělohy. Snížením pohyblivosti vejcovodů znesnadňuje transport vajíčka do dělohy. (42,44)

## *Nežádoucí účinky*

U uživatelé kombinované hormonální antikoncepce lze pozorovat celou řadu různě závažných nežádoucích účinků, které se mohou lišit v závislosti na použitém

přípravku. Jednotlivé přípravky se mohou lišit frekvencí výskytu daného nežádoucího účinku.

Nežádoucí účinky můžeme rozdělit na:

- a) gastrointestinální – nauzea, zvracení, průjem
- b) psychiatrické – poruchy nálady, deprese
- c) cévní – migréna, venózní a arteriální tromboembolismus
- d) srdeční poruchy – zvýšení krevního tlaku
- e) reprodukční – intermenstruační krvácení, krvácení z průniku, dysmenorea a amenorea, bolest prsů, citlivost prsů, poruchy libida, vaginální kandidóza, sekrece z prsu
- f) kožní – akné, zvýšená pigmentace, hirsutismus
- g) poruchy jater a žlučových cest – cholelitiáza, cholestatická žloutenka, hepatitida
- h) další nežádoucí účinky – retence tekutin, změna tělesné hmotnosti, změna chuti k jídlu, změny hladin sérových lipidů
- i) novotvary benigní a maligní – hepatocelulární karcinom (42,43)

#### *Venózní a arteriální tromboembolismus*

Souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a vznikem VTE je známa od 60. let minulého století, kdy byl publikován první případ plicní embolie, ke které došlo u pacientky krátce po začátku užívání hormonální antikoncepce. (45)

Venózní i arteriální tromboembolismus jsou multifaktoriální onemocnění, na jejichž vzniku se podílí řada vrozených a získaných vlivů.

Ke genetickým faktorům vzniku VTE patří zejména Leidenská mutace (bodová mutace genu faktoru V) a dále mutace faktoru II. Jednotlivé faktory se liší svojí frekvencí výskytu v populaci a dále svojí „trombofilností“ – např. Leidenská mutace se vyskytuje v naší populaci s prevalencí 2-3 %, jedinci s heterozygotní formou mají 3-8x vyšší riziko VTE, u homozygotů je toto riziko 10x větší, u žen s heterozygotní formou je riziko při užívání hormonální antikoncepce zvýšeno 35x. Nejvýznamnějšími získanými rizikovými faktory je obezita, věk, imobilizace, operace, nádorové onemocnění, varixy na dolních končetinách a užívání některých léků (vč. hormonální antikoncepce). (45)

Ke genetickým faktorům vzniku ATE patří zvýšená hladina plasmatického fibrinogenu a aktivita F VII a dále porucha fibrinolytické aktivity. K získaným rizikovým faktorům dále patří kouření, hypertenze a poruchy lipidového metabolismu.  
(46)

Užívání hormonální antikoncepce je rizikovým faktorem vzniku VTE a ATE zejména v kombinaci s dalšími rizikovými faktory. Před předepsáním hormonální antikoncepce by proto měla být lékařem pečlivě odebrána osobní a rodinná anamnéza a zvážena přítomnost získaných rizikových faktorů, která by měla být hodnocena opakovaně.

### **3.6.3 Ukončená přehodnocení kombinované hormonální antikoncepce z hlediska rizika vzniku venózního a arteriálního tromboembolismu**

Riziko venózního a arteriálního tromboembolismu (VTE, ATE) u uživatelék kombinované hormonální antikoncepce bylo Evropskou lékovou agenturou hodnoceno v historii několikrát. Nejprve se jednalo o dílčí přehodnocení pouze některých použitých gestagenů. Nejrozsáhlejší hodnocení proběhlo v roce 2013.

#### **1. COC obsahující desogestrel a gestoden – hodnocení v letech 1995 - 2001**

První přezkoumání přípravků kombinované perorální antikoncepce z hlediska rizika venózního tromboembolismu provedla Evropská léková agentura v roce 2001 a týkalo se pouze přípravků, které obsahovaly desogestrel nebo gestoden.

Přehodnocení bylo zahájeno již v roce 1995 a zahrnovalo tři epidemiologické studie, které poukázaly na větší riziko VTE u těchto přípravků v porovnání s přípravky obsahujícími levonorgestrel. Veřejná zpráva z roku 1995 byla aktualizována v roce 1996 a 1997. (47)

V roce 2001 byly do přezkoumání zahrnuty nové studie a vydána hodnotící zpráva s těmito závěry:

1. Venózní tromboembolismus je vzácný nežádoucí účinek všech kombinovaných perorálních kontraceptiv. Úroveň rizika je nízká. Není žádný důvod, aby ženy užívající v současné době některý z přípravků ukončily užívání na základě této zprávy.
2. Vědecké přezkoumání dostupných dat naznačilo, že ženy užívající přípravky obsahující desogestrel nebo gestoden v kombinaci s 30 mikrogramy ethinylestradiolu mají mírně zvýšení riziko VTE v porovnání s ženami užívajícími přípravky, které obsahují levonorgestrel v kombinaci se stejným množstvím ethinylestradiolu. Epidemiologická data nenaznačují nižší riziko VTE pro přípravky obsahující desogestrel nebo gestoden v kombinaci s 20 mikrogramy ethinylestradiolu v porovnání s přípravky obsahujícími stejný gestagen v kombinaci s 30 mikrogramy ethinylestradiolu.

3. Riziko VTE je zvýšeno během prvního roku užívání kombinované perorální antikoncepce.
4. Riziko VTE v souvislosti s užíváním kombinované perorální antikoncepce je nižší než riziko VTE během těhotenství.

Na základě závěrů tohoto přezkoumání byl do kontraindikací kombinované perorální antikoncepce zahrnut venózní tromboembolismus, infarkt myokardu nebo mrtvice v anamnéze. Známé rizikové faktory užívání byly doplněny o obezitu, období po porodu, chirurgický zákrok v nedávné době a výskyt VTE v rodině. Přerušení užívání kombinované perorální antikoncepce by mělo být zváženo v případě chirurgického zákroku nebo delší imobilizace z jakéhokoliv důvodu. (47)

## **2. COC obsahující drospirenon – rok 2012**

Přípravky obsahující drospirenon byly dostupné od roku 2001, a proto nebyly zahrnuty do přehodnocení, které proběhlo v tomto roce.

První bezpečnostní zpráva byla zveřejněna v květnu 2011 a vycházela z výsledků sedmi epidemiologických studií. Tyto studie naznačily, že riziko VTE u uživatelů kombinované perorální antikoncepce obsahující kombinaci drospirenonu a ethinylestradiolu je malé, ale je vyšší než u uživatelů přípravků, které obsahují levonorgestrel a je podobné jako u uživatelů přípravků obsahujících desogestrel a gestoden.

V roce 2012 byly dokončeny další dvě studie, které potvrdily předešlé závěry. (48)

## **3. Referral podle článku 31 – rok 2013**

V této kapitole bych se chtěla věnovat dalšímu přezkoumání kombinované hormonální antikoncepce, které proběhlo v roce 2013. Je to zatím poslední zhodnocení, jehož závěry jsou k dispozici a jsou zahrnuty do informací o přípravcích obsažených v Souhrnu údajů o přípravku a Příbalové informaci a dále v dalších informačních materiálech pro uživatelky a předepisující lékaře.

## Průběh procedury

Procedura byla zahájena 7. února 2013, kdy Francie informovala Evropskou lékovou agenturu o zvýšeném riziku tromboembolismu u uživatelů kombinované hormonální antikoncepce. Výbor PRAC byl požádán o doporučení, zda je potřeba omezit indikace přípravků obsahujících chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimát nebo nomegestrol nebo zda mají být přijata jiná regulační opatření. (49)

Procedura probíhala podle následujícího harmonogramu:

- Únor 2013 - Zahájení procedury (PRAC)
- 7.2.2013 - List of questions, Den 1
- „Clock stop“
- 8.4.2013 – Podání odpovědi
- 15.4.2013 – Opětovné zahájení, Den 2
- 27.6.2013 - Hodnotící zpráva (Assesment report) odeslána PRAC a CHMP, Den 20
- 2.7.2013 – Setkání expertů, Den 25
- 5.7.2013 - Aktualizovaná hodnotící zpráva odeslána PRAC a CHMP
- Červenec 2013 – PRAC seznam dalších otázek
- „Clock stop“
- 3.9.2013 – Podání odpovědi
- 23.9.2013 - Nová hodnotící zpráva odeslána PRAC a CHMP
- 30.9.2013 – Komentáře
- 3.10.2013 - Aktualizovaná hodnotící zpráva odeslána PRAC a CHMP
- 10.10.2013 - Doporučení PRAC, Den 60
- 22.11.2013 – Stanovisko CHMP
- 16.1.2014 – Rozhodnutí Evropské Komise (49)

Toto přezkoumání bylo zaměřeno pouze na výskyt tromboembolismu u uživatelů přípravků obsahujících tyto gestageny: chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimát nebo nomegestrol v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiolem.

## Seznam otázek (List of questions)

Výbor PRAC požadoval ve svém seznamu otázek, který adresoval držitelům registračních rozhodnutí, předložení následujících informací (u každé otázky bylo detailně specifikováno, jakou formou mají být údaje zpracovány a v jaké podobě předloženy):

- 1) a) Držitelé registračních rozhodnutí byli požádáni o poskytnutí informací o svých přípravcích registrovaných v členských zemích a o jejich přítomnosti na trhu. Držitelé měli předložit seznam indikací, varování, kontraindikací a nežádoucích účinků uvedených v SPC a PIL u jednotlivých přípravků a rozdíly v těchto informacích v jednotlivých zemích EU.  
b) Dále byli držitelé registračních rozhodnutí požádáni o poskytnutí prodejních dat v jednotlivých zemích a odhadu expozice daným přípravkům.
- 2) Držitelé byli požádáni o poskytnutí analýz klinických studií, farmakoepidemiologických studií a údajů z literatury týkajících se rizika vzniku VTE a ATE. Pokud možno, byly požadovány údaje o vlivu věku uživatelů a o nových uživatelkách. Studie si měly všimnout porovnání daného produktu s levonorgestrellem.
- 3) Držitelé registračních rozhodnutí měli předložit diskusi týkající se zhodnocení poměru prospěchu a rizika svých přípravků.
- 4) a) Držitelé byli požádáni o poskytnutí detailních informací o opatřeních, která přijali k zajištění minimalizace rizika vzniku VTE a ATE u uživatelů jejich přípravků a o dopadu těchto opatření.  
b) Držitelé registračních rozhodnutí byli požádáni o poskytnutí přehledu všech spontánních postmarketingových hlášení o výskytu VTE a ATE u žen užívajících jejich přípravky od roku 2001.
- 5) Držitelé měli navrhnout opatření k minimalizaci rizika vzniku ATE a VTE a způsob jakým budou tato opatření sdělena lékařům a pacientům. (50)

## **Hodnotící zpráva (Assesment report)**

Hodnotící zpráva je rozdělena na dvě části, jedna se týká vlivu gestagenu na riziko výskytu VTE a druhá ATE.

### Vliv gestagenu na riziko výskytu venózního tromboembolismu

#### ***Dienogest (DNG)***

##### a) dienogest/ethinylestradiol (DNG/EE)

Do hodnocení byly zahrnuty dvě studie případů a kontrol, obě provedené v Německu v ZEG centru (Heinemann et al., 2001 a Dinger et al., 2010). Na základě požadavku registračních autorit byla provedena ještě studie EURAS (European Active Surveillance Study).

Heinemann et al.: Cílem této studie bylo porovnat riziko venózního tromboembolismu u uživatelky DNG/EE s rizikem u uživatelky druhé generace kombinované nízkodávkové antikoncepce obsahující jiný progestogen než desogestrel nebo gestoden. Studie neprokázala zvýšené riziko.

Dinger et al.: Studie byla zaměřena na porovnání rizika VTE u uživatelky DNG/EE a jiné antikoncepce nízkým obsahem EE (méně než 30 mikrogramů) a u uživatelky LNG/EE. Opět nebylo prokázáno zvýšené riziko VTE.

EURAS: Studie opět hodnotila uživatelky DNG/EE v porovnání s uživatelkami LNG/EE. Opět nebylo prokázáno zvýšené riziko VTE. (51)

##### b) dienogest/estradiol (DNG/E2)

V době hodnocení dosud probíhala studie INAS-SCORE a nebyly k dispozici výsledky. (51)

#### ***Etonogestrel (ENG)***

V hodnotící zprávě je zmíněno několik studií:

- TASC (Transatlantic Active Surveillance in Cardiovascular Safety) – tato studie se zabývala porovnáním krátkodobých a dlouhodobých účinků ENG/EE a antikoncepce neobsahující ENG a zahrnovala i nové uživatelky (ženy, které nikdy neužívaly hormonální antikoncepci nebo které začaly znovu hormonální antikoncepci užívat po přestávce alespoň 4 týdny). Ve výskytu závažných nežádoucích účinků nebyl pozorován



žádný rozdíl mezi skupinami. Byla pozorována vyšší incidence výskytu VTE u žen, které změnily užívaný přípravek bez přestávky v užívání nebo s přestávkou kratší než 4 týdny).

- Studie sponzorovaná FDA (Kombinovaná hormonální antikoncepce a riziko kardiovaskulárních onemocnění) – tato studie se zabývala hodnocením kardiovaskulárních rizik u nových uživatelék ENG/EE v porovnání s jinými přípravky.
- Sidney at al. (2013) – V této studii nebylo prokázáno zvýšení rizika ATE a VTE u uživatelék ENG/EE v porovnání s jinými přípravky. (51)

### ***Drospirenon (DRSP)***

Byla předložena řada studií, která porovnávala přípravky obsahující drospirenon s přípravky obsahujícími levonorgestrel. Výsledky studií byly různé, v některých nebyl prokázán rozdíl mezi přípravky, v některých bylo riziko VTE až třikrát zvýšeno.

Do hodnocení byly dále zahrnuty dvě meta-analýzy, které naznačují zvýšené riziko oproti LNG. (51)

### ***Norgestimát (NMG)***

Do hodnocení bylo zahrnuto jedenáct studií provedených s přípravky obsahujícími NMG. Dále jedna meta-analýza porovnávající riziko NMG s levonorgestrem (Martinez et al., 2012), která neprokázala zvýšené riziko oproti LNG. (51)

### ***Nomegestrol (NOMAC)***

Přípravky obsahující NOMAC/E2 byly uvedena na trh v nedávné době a jejich riziko není dosud známo. V době hodnocení probíhala postmarketingová studie CELINA, jejíž výsledky nebyly zatím k dispozici. (51)

### ***Norelgestromin (NGMN)***

Bylo hodnoceno šest studií s přípravky obsahujícími NGMN a dále jedna meta-analýza (Martinez et al., 2012). Nebylo prokázáno zvýšené riziko v porovnání s jinými přípravky. (51)

### ***Gestoden (GSD)***

Do hodnocení byla zahrnuta řada studií, které srovnávaly přípravky obsahující gestoden s přípravky obsahujícími levonorgestrel. U přípravků obsahujících gestoden

bylo pozorováno 1,5-2 krát zvýšené riziko vzniku VTE než u přípravků obsahujících levonorgestrel. (51)

### ***Chlormadinon (CMA)***

Bylo hodnoceno 11 klinických studií, osm neintervenčních studií a sedm dalších publikací. Nebyla předložena žádná data porovnávající přípravky s obsahem CMA a přípravky obsahující LNG. (51)

### ***Desogestrel (DSG)***

Na základě hodnocení řady studií bylo prokázáno zvýšené riziko VTE u COC obsahující DSG v porovnání s přípravky obsahujícími levonorgestrel. (51)

### ***Levonorgestrel, norethisteron a non-CHC uživatelky***

Výskyt VTE u žen, které nejsou těhotné a neužívají CHC byl stanoven na 2 případy na 10 000 žen za rok.

U žen užívajících přípravky s obsahem levonorgestrelu je to 5-7 případů na 10 000 žen za rok.

Do hodnocení přípravků obsahujících norethisteron byly zahrnuty dvě studie. Výsledky obou ukazují na podobné riziko vzniku VTE v porovnání s levonorgestrem. (51)

### Vliv dávky ethinylestradiolu na riziko vzniku VTE

V hodnotící zprávě je zmíněno několik studií, které se zabývali ovlivněním rizika vzniku VTE snížením dávky ethinylestradiolu. Výbor PRAC dospěl k závěru, že existují nějaké důkazy o snížení rizika vzniku VTE při snížení dávky ethinylestradiolu z 30-40 µg na 20 µg, ale údaje nejsou dostatečné. (51)

### Vliv gestagenu na riziko vzniku ATE

Výbor PRAC na základě předložených studií konstatoval, že je dostatečně prokázáno, že uživatelky CHC mají zvýšené riziko vzniku ATE oproti ženám, které CHC neužívají, ale není dostatek důkazů o rozdílném vlivu jednotlivých gestagenů. (51)

### Vliv dávky ethinylestradiolu na riziko vzniku ATE

V hodnotící zprávě jsou uvedeny dvě studie, které se zabývají vlivem dávky EE na riziko ATE. Na základě výsledků studií výbor PRAC konstatoval, že riziko ATE je sníženo u přípravků obsahujících méně než 50 µg EE. Důkazy o dalším snižování rizika u přípravků s nižší dávkou nejsou dostatečné. (51)

### ***Celkové zhodnocení bezpečnosti***

Současné přezkoumání potvrdilo názor, že u kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků obsahujících nízkou dávku ethinylestradiolu (< 50 µg) je úroveň rizika VTE malá. U většiny přípravků byly ale pozorovány rozdíly v riziku VTE v závislosti na typu obsaženého progestagenu. Na základě veškerých dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že riziko VTE se mezi přípravky liší, přičemž nižší je u přípravků, které jako progestageny obsahují levonorgestrel, noretisteron a norgestimát. U přípravků obsahujících chlormadinon, dienogest a nomegestrol není v současnosti dostatek údajů pro stanovení rizika oproti ostatním přípravkům. U chlormadinonu bude probíhat studie bezpečnosti v období po udělení registrace. Studie u dienogestu a nomegestrolu již probíhají. (51)

Po prozkoumání všech předložených údajů výbor PRAC dospěl k závěru, že:

- odhadované riziko je nejnižší u přípravků, které obsahují levonorgestrel, norgestimát a norethisteron: odhaduje se, že na 10 000 žen, které tyto léčivé přípravky užívají, se každoročně vyskytne 5 až 7 případů VTE,
- odhadované riziko je vyšší u přípravků obsahujících etonogestrel a norelgestromin, u kterých se jedná každoročně o 6 až 12 případů na 10 000 žen,
- odhadované riziko je také vyšší u přípravků obsahujících gestoden, desogestrel a drospirenon, kde se pohybuje každoročně mezi 9 až 12 případy na 10 000 žen,
- u přípravků obsahujících chlormadinon, dienogest a nomegestrol jsou dostupné údaje nedostatečné pro porovnání rizika s ostatními přípravky.

Pro srovnání u žen, které CHC neuvžívají a které nejsou těhotné, se každoročně objeví přibližně 2 případy VTE na 10 000 žen.

Bylo prokázáno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena zahajuje užívání CHC, nebo pokud znovu zahajuje užívání po minimálně jednoměsíční pauze bez CHC. Po počátečním vyšším riziku během prvního roku užívání riziko klesá na konstantní nižší úroveň. Riziko VTE je také vyšší za přítomnosti vnitřních rizikových faktorů (např. obezita, vyšší věk). Vzhledem k tomu, že tyto rizikové faktory VTE se během času mění, konstatoval výbor PRAC, že individuální riziko každé ženy by mělo být pravidelně znovu hodnoceno.

Bylo konstatováno, že u uživatelů kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků je zvýšeno také riziko arteriální tromboembolie (infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhody), ale dosud neexistují důkazy o rozdílném riziku mezi přípravky. (51)

## **Doporučení výboru PRAC**

### 1. Změna informací o přípravku

Výbor PRAC doporučil provést změnu v registraci u všech přípravků CHC a změnit informace o přípravku (Souhrn údajů o přípravku a Příbalovou informaci) tak, aby v nich byly obsaženy současné znalosti o riziku vzniku VTE a ATE, informace o příznacích VTE a ATE a aby byly vymezeny stavy, za kterých jsou tyto přípravky kontraindikovány. (52,53)

V SPC se jednalo o doplnění bodů:

- 4.1. Terapeutické indikace
- 4.3. Kontraindikace
- 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití
- 4.6. Fertilita těhotenství a kojení
- 4.8. Nežádoucí účinky

V Příbalové informaci byly doplněny body:

- Důležité věci, které je třeba vědět o kombinované hormonální antikoncepci (CHC)
- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete (smyšlený název) užívat
- 4. Možné nežádoucí účinky (53)

2. Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Výbor PRAC doporučil rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům (praktičtí lékaři, gynekologové, lékárníci). Dopisy by měly obsahovat výsledky současného přezkoumání a zdůraznění rizika VTE a ATE. (51)

3. Edukační materiály pro ženy

Dále bylo doporučeno vytvoření edukačních materiálů a jejich distribuce ženám užívajícím CHC. V těchto materiálech bylo opět doporučeno zdůraznit možné příznaky VTE a ATE a nutnost navštívit lékaře při jejich výskytu. (51)

4. Bezpečnostní studie

Výbor PRAC dále uložil provedení bezpečnostní studie z období po uvedení přípravku na trh pro lepší stanovení relativního rizika tromboembolických příhod u uživatelék přípravků obsahujících chlormadinon v porovnání s přípravky obsahujícími levonorgestrel. Konečná zpráva ze studie by měla být předložena výboru PRAC do konce prosince 2018. (54)

### 3.6.4 Závěr

Na základě rozhodnutí Evropské Komise museli všichni držitelé rozhodnutí o registraci provést změny v textech Souhrnu údajů o přípravku a Příbalové informace u všech svých zaregistrovaných léčivých přípravků obsahujících léčivé látky, které byly předmětem referralu. Všechny přípravky v celé EU od všech držitelů mají tedy nyní totožné texty a lékaři, lékárníci a uživatelky CHC mají shodné informace.

Tento referral probíhal za zájmu médií a jeho výsledky byly zveřejněny v řadě odborných časopisů a zmíněny i v celostátním tisku a ostatních médiích. Ženy-uživatelky měly tedy samy možnost se na základě těchto zpráv informovat o detailech u svého lékaře nebo lékárníka.

Většina referralů není tímto způsobem médií zveřejňována a je tedy úlohou lékaře a lékárníka sledovat probíhající procedury, jejich výsledky a informovat pacienty o nejnovějších poznatcích týkajících se léčivých přípravků, které užívají.

## **4. Praktická část**

### **4.1 Cíl**

V této části práce jsme u všech referralů sledovali počet procedur v jednotlivých letech.

Dále jsme sledovali:

- 1) důvod zahájení – Pouze u referralů, u kterých bylo více možných důvodů pro jejich zahájení. Tento parametr jsme sledovali u humánních léčivých přípravků u referralu podle čl. 29(4) a 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a referralu podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, u veterinárních léčivých přípravků u referralu podle článku 33 a 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES.
- 2) výsledek procedury – Pouze v případě, že bylo u dané procedury více možností, jak mohla být ukončena. Výsledek procedury jsme sledovali u humánních léčivých přípravků u referralu podle článku 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a u veterinárních léčivých přípravků podle čl. 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES.

U všech procedur jsme se pokusili získané údaje zdůvodnit a najít příčinu zjištěného vývoje.

### **4.2 Metodika**

Všechny referraly jsme sledovali v období posledních uplynulých 10 let (tj. v letech 2005 - 2014), popř. od roku, od kterého bylo možno získat potřebná data. Toto časové období bylo zvoleno vzhledem k poslednímu většímu rozšíření Evropské Unie v roce 2004. Počet členských států od této doby již významně nevzrostl a počet procedur tedy není ovlivněn počtem lékových agentur, které je mohou iniciovat.

Jako zdroj informací o počtu procedur, důvodech zahájení a výsledcích byly použity:

- 1) Výroční zprávy Evropské lékové agentury

- 2) Statistiky Koordinační skupiny pro humánní léčivé přípravky
- 3) Výroční zprávy Koordinační skupiny pro veterinární léčivé přípravky
- 4) Informace o jednotlivých procedurách – Assessment report, rozhodnutí Evropské Komise, stanovisko CMDh, CMDv a další veřejně přístupné dokumenty

Jako další zdroj informací byly použity výroční zprávy databáze EudraVigilance. EudraVigilance je systém pro elektronickou výměnu hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků v rámci EU. Hlášení do systému zasílají národní kompetentní autority a držitelé rozhodnutí o registraci. Systém byl Evropskou lékovou agenturou spuštěn v roce 2001 a do konce roku 2009 se do něj zapojily všechny státy.

(55)



### 4.3 Humánní léčivé přípravky

#### 4.3.1 Referral podle článku 16c Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

U tohoto referralu jsme sledovali počet ukončených procedur v jednotlivých letech. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1. Ve sledovaném období neproběhl žádný referral podle čl. 16c(4).

Tabulka 1 - Počet ukončených procedur podle čl. 16c(1)(c) (56 - 66)

Rok	Počet ukončených procedur podle čl. 16c(1)(c)
2005-2007	0
2008	1
2009	0
2010	0
2011	0
2012	1
2013	1
2014	0

#### 4.3.2 Referral podle č. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

U procedur zahájených podle tohoto článku jsme sledovali jejich počet v jednotlivých letech ve vztahu k celkovému počtu ukončených procedur MRP/DCP. Data vztahující se k tomuto referralu jsou dostupná od roku 2006.

Počet všech MRP+DCP procedur v jednotlivých letech a dále počet žádostí předložených k CMDh je uveden v tabulce 2.

Tabulka 2 - Celkový počet uzavřených procedur MRP/DCP a počet žádostí předložených k CMDh (67 - 75)

Rok	Počet procedur MRP + DCP	Počet všech procedur předložených k CMDh (včetně procedur zahájených ze stejného důvodu)/Počet procedur v %
2006	582	105/18,0
2007	834	69/8,3
2008	1144	82/7,2
2009	1684	39/2,3
2010	1744	17/1,0
2011	1640	22/1,3
2012	1464	27/1,8
2013	1259	22/1,7
2014	1046	16/1,5

U tohoto referralu nás dále zajímala příčina jeho zahájení. Nejčastější důvody, které vedou k zahájení procedury, jsou shrnuty v tabulce 3, přičemž jedna žádost může mít i několik sporných bodů, které jsou předloženy k CMDh.

Tabulka 3 - Nejčastější důvody pro zahájení referralu podle čl. 29(4) (67 - 75)

Důvod pro zahájení referralu (%)	Bioekvivalence	Účinnost	Bezpečnost	SPC	Kvalita
Rok					
2006	37	22	8	12	21
2007	22	11	6	15	9
2008	46	11	5	17	11
2009	38	18	8	21	10
2010	47	6	18	6	6
2011	41	26	15	19	4
2012	56	14	6	11	3
2013	22	3	6	8	25
2014	36	8	8	-	24

### 4.3.3 Referral podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC

U tohoto referralu jsme sledovali počet procedur v jednotlivých letech. Zjištěné výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 - Počet procedur podle čl. 30 ukončených v jednotlivých letech (56-66, 76-77)

Rok	Počet procedur
2005	1
2006	4
2007	1
2008	18
2009	7
2010	13
2011	4
2012	6
2013	3
2014	7

Harmonizace podle tohoto článku byla v letech 2005-2014 provedena u těchto léčivých látek (INN): amlodipin besylát, amoxicilin/klavulanová kyselina, anastrozol, atorvastatin, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim axetil, cefuroxim (sodná sůl), cetirizin, cyklosporin, cilazapril, cilazapril/hydrochlorothiazid, ciprofloxacin, epoprostenol, escitalopram, famciklovir, felodipin, flukonazol, fluvastatin, gabapentin, gemcitabin hydrochlorid, granisetron, imipenem/cilastatin, kalcipotriol monohydrát/betamethason dipropionát, kalcium, kandesartan-cilexetil, kandesartan/hydrochlorothiazid, lamotrigin, lansoprazol, letrozol, levofloxacin, lidocain/prilokain, lornoxikam, losartan (draselná sůl), losartan (draselná sůl)/hydrochlorothiazid, mirtazapin, meropenem, mometason furoát, montelukast (sodná sůl), oktreetid acetát, omeprazol, pantoprazol, piperacillin/tazobaktam, quetiapin, ramipril, ramipril/hydrochlorothiazid, risperidon, sertralin, takrolimus, teikoplanin, topiramat, vakcína proti spalničkám, průšnicím a zarděnkám (živá), vakcína proti žluté zimnici (živá), valaciklovir, valsartan, valsartan/hydrochlorothiazid, venlafaxin.

#### 4.3.4 Referral podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC

U tohoto referralu jsme se zaměřili na sledování počtu procedur a dále na sledování příčiny zahájení. V tabulce 5 je uveden počet všech ukončených procedur v jednotlivých letech a počet ukončených procedur zahájených z důvodu přehodnocení účinnosti nebo bezpečnosti. Informace o důvodech zahájení byly čerpány z hodnotících zpráv a dalších dokumentů k procedurám (78-122).

Tabulka 5 - Počet ukončených procedur podle čl. 31 (56-59, 63-66, 76-77) a počet ukončených procedur podle čl. 31 zahájených z důvodu přehodnocení účinnosti nebo bezpečnosti

Rok	Počet všech procedur	Počet procedur zahájených z důvodu přehodnocení účinnosti nebo bezpečnosti
2005	0	0
2006	1	1
2007	4	4
2008	3	3
2009	4	4
2010	3	3
2011	7	7
2012	8	7
2013	14	14
2014	11	11

Při zjišťování důvodů zahájení procedur jsme zjistili, že častým podnětem pro zahájení byl zvýšený počet hlášení určitého nežádoucího účinku. Proto jsme se dále zajímali o situaci v oblasti hlášení nežádoucích účinků a sledovali jsme vývoj počtu hlášení do systému EudraVigilance a na SÚKL. Systém EudraVigilance jsme sledovali od roku 2010 (tj. po přistoupení všech států) a hlášení na SÚKL v letech 2005-2014. Zjištěné údaje jsou shrnuty v tabulkách 6 a 7.

Tabulka 6 - Průměrný měsíční počet hlášení přijatých do systému EudraVigilance (123-127)

Rok	Průměrný měsíční počet hlášení
2010	62 490
2011	71 211
2012	70 150
2013	88 474
2014	92 749

Tabulka 7 - Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky z ČR na Státní ústav pro kontrolu léčiv (128, 129)

Rok	Počet přijatých primárních hlášení
2005	1701
2006	1354
2007	1740
2008	1477
2009	1436
2010	1744
2011	2387
2012	2033
2013	2048
2014	2471

#### 4.3.5 Referral podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

U tohoto referralu jsme se zaměřili kromě počtu procedur (uvedeno v tabulce 8) na sledování výsledku procedur (tabulka 9).

Tabulka 8 - Počet ukončených procedur zahájených podle čl. 107i (v letech 2007-2012 procedury podle čl. 107) (56-66)

Rok	Počet procedur
2005-2006	0
2007	5
2008	1
2009	1
2010	5
2011	2
2012	1
2013	5
2014	1

Tabulka 9 - Výsledky procedur zahájených podle čl. 107i (v letech 2007-2012 procedury podle čl. 107)

Rok	Název molekuly	Výsledek procedury
2007	Aprotinin (pro systémové podání)	Pozastavení registrace. (130)
	Carisoprodol	Pozastavení registrace. (131)
	Clobutinol	Zrušení registrace. (132)
	Lumiracoxib	Pozastavení registrace. (133)
	Nimesulid	Změna registrace. (134)
2008	Moxifloxacin	Změna registrace. (135)
2009	Iodocasein/thiamine nitrate	Zrušení registrace. (136)

2010	Benfluorex	Zrušení registrace. (137)
	Bufemac	Zrušení registrace. (138)
	Ketoprofen (pro lokální podání)	Změna registrace. (139)
	Normální lidský imunoglobulin	Pozastavení registrace. (140)
	Sibutramin	Pozastavení registrace. (141)
2011	Somatropin	Změna registrace. (142)
	Buflomedil	Pozastavení registrace. (143)
2012	Meprobamat (pro perorální podání)	Pozastavení registrace. (144)
2013	Cyproteron/ethinylesrtadiol	Změna registrace. (145)
	Flupirtin	Změna registrace. (146)
	Hydroxyethylškrob (pro intravenozní podání)	Změna registrace. (147)
	Tetrazepam	Pozastavení registrace. (148)
	Schválený název - Numeta G13%E a Numeta G16%E roztok pro infuzi	Pozastavení registrace (Numeta G13%E) a změna registrace (Numeta G16%E). (149)
2014	Methadon (pro perorální podání)	Pozastavení a následná změna registrace. (150)



#### 4.3.6 Referral podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004

U tohoto referralu jsme sledovali celkový počet procedur a důvod jejich zahájení (tabulka 10).

Tabulka 10 - Počet ukončených procedur podle čl. 20 nařízení č. 726/2004 a počet procedur zahájených z důvodu přehodnocení bezpečnosti nebo účinnosti (56-66)

Rok	Počet všech procedur	Počet procedur po odečtení procedur zahájených ze stejného důvodu	Počet procedur zahájených z důvodu přehodnocení bezpečnosti nebo účinnosti*
2005-2008	0	0	0
2009	2	2	2
2010	17	7	4
2011	21	7	6
2012	47	12	7
2013	4	2	2
2014	6	4	3

\* Po odečtení procedur zahájených ze stejného důvodu.

Z tabulky 10 je patrný významný nárůst počtu procedur v letech 2010, 2011 a 2012. Při hledání příčiny toho nárůstu jsme zjistili, že do počtu procedur jsou zahrnuty i procedury vedené ze stejného důvodu (tj. není vedena jedna procedura s celou skupinou přípravků, kterých se týká, ale s každým přípravkem probíhá zvláštní procedura). Např. v roce 2010 bylo vedeno 8 totožných procedur s přípravky obsahujícími léčivou látku (clopidogrel), která pocházela ze stejného výrobního místa, kde bylo při inspekci zjištěno nesplnění zásad správné výrobní praxe (SVP). (151)

Ve druhém sloupci tabulky 10 je uveden počet procedur, od kterého jsou již odečteny procedury zahájené ze stejného důvodu. Tento počet procedur byl získán za použití hodnotících zpráv a dalších dokumentů k procedurám. (151- 184).

#### 4.3.7 Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008

V tabulce 11 je uveden počet procedur podle čl. 13 podaných k CMDh v jednotlivých letech. Nařízení Komise (ES) 1234/2008 se začalo používat od 1. ledna 2010, a proto jsou počty procedur sledovány od tohoto roku.

Tabulka 11 - Počet procedur podle článku 13 předložených k CMDh (71-75)

Rok	Počet procedur
2010	0
2011	5
2012	6
2013	3
2014	2

## 4.4 Veterinární léčivé přípravky

### 4.4.1 Referral podle článku 33 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES

U tohoto referralu jsme sledovali počet procedur ve vztahu k celkovému počtu MRP/DCP procedur (tabulka 12) a dále potom důvody zahájení referralu (tabulka 13). Údaje vztahující se k tomuto referralu jsou dostupné od roku 2006.

Tabulka 12 - Celkový počet uzavřených procedur MRP/DCP a počet žádostí předložených k CMDv (185-193)

Rok	Počet procedur MRP + DCP	Počet procedur předložených k CMDv/Počet procedur v %
2006	74*	9* /12,2
2007	102 *	7*/6,9
2008	176	18/10,2
2009	140	21/15,0
2010	156	7/4,5
2011	232	18/7,8
2012	215	9/4,2
2013	218	5/2,3
2014	246	5/2,0

\*Počet přípravků.

V tabulce 13 jsou shrnuty nejčastější důvody neshod mezi jednotlivými státy (údaje jsou dostupné až od roku 2011). Stejně jako u humánních léčivých přípravků může mít jedna žádost i několik sporných bodů, které jsou předloženy k CMDv.

Tabulka 13 - Nejčastější důvody pro zahájení referralu podle čl. 33 (190-193)

Důvod pro zahájení referralu (%)	Účinnost	Riziko pro životní prostředí	Bezpečnost	Kvalita	Bioekvivalence
Rok					
2011	17	16	0	17	38
2012 (vč. 1 procedury podle č. 13)	30	10	0	10	40
2013 (vč. 3 procedur podle článku 13)	25	50	13	12	0
2014 (vč. 2 procedur podle čl. 13)	86	14	14	14	0

#### 4.4.2 Referral podle článku 34 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES

U tohoto referralu jsme sledovali počet procedur v jednotlivých letech (tabulka 14).

Tabulka 14 - Počet procedur podle čl. 34 ukončených v jednotlivých letech (56-66)

Rok	Počet procedur
2005	0
2006	0
2007	1
2008	0
2009	2
2010	1
2011	4
2012	2
2013	1
2014	2

Harmonizace podle tohoto článku byla v letech 2005-2014 provedena u těchto léčivých látek (INN): amoxicilin/klavulánová kyselina/prednisolon, benazepril hydrochlorid, doxycyklin hyklát, enrofloxacin, febantel, linkomycin/spectinomycin, praziquantel, pyrantel, tiamulin fumarát, tilmicosin, trimethoprim/sulfamethoxazol.

#### 4.4.3 Referral podle článku 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES

Počet ukončených procedur podle článku 35 je uveden v tabulce 15.

Tabulka 15 - Počet ukončených procedur podle čl. 35 (56-66)

Rok	Počet procedur
2005	1
2006	0
2007	1
2008	1
2009	1
2010	3
2011	1
2012	3
2013	4
2014	5

Na základě informací o jednotlivých procedurách jsme zjistili, že většina procedur se týkala antibiotik a chemoterapeutik – nejčastěji řešeným problémem bylo sjednocení dávkování a indikací za účelem snížení rizika vzniku antimikrobiální rezistence, dále potom ochranné lhůty, problematika reziduí a vliv na životní prostředí. (194-212)

#### 4.4.4 Referral podle článku 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES

U tohoto referralu jsme sledovali počet procedur (tabulka 16) a výsledek procedur (tabulka 17).

Tabulka 16 - Počet ukončených procedur podle čl. 78 (56-66)

Rok	Počet procedur
2005-2009	0
2010	1
2011	1
2012	0
2013	0
2014	0

Tabulka 17 - Výsledky procedur podle čl. 78 (213, 214)

Rok	Přípravek	Výsledek procedury
2010	Pregsure BVD (Inaktivovaná vakcína k imunizaci samic skotu za účelem prevence transplacentárního přenosu infekce virem bovinní virové diarrhoey typu I)	Pozastavení registrace.
2011	Hiprabovis pneumos (Inaktivovaná vakcína určená ke zmírnění klinických příznaků a plicních lézí vyvolaných patogeny Mannheimia haemolytica sérotyp A1 a Histophilus somni u telat)	Pozastavení registrace.

#### 4.4.5 Referral podle článku 13 Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008

V tabulce 18 je shrnut počet procedur zahájených podle tohoto článku v jednotlivých letech.

Tabulka 18 - Počet procedur zahájených podle článku 13 (189-193)

Rok	Počet procedur
2010	0
2011	0
2012	1
2013	3
2014	2



## 4.5 Diskuse

### Zhodnocení jednotlivých referralů

#### *Referral podle čl. 16c Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*

Počet ukončených procedur podle tohoto článku je velice nízký – ve sledovaném období proběhly pouze 3 referraly. Jedním z důvodů nízkého počtu procedur oproti jiným referralům může být i nízký počet přípravků registrovaných jako tradiční rostlinné přípravky. Do 31. prosince 2014 bylo tímto způsobem registrováno ve všech státech EU pouze 1438 přípravků, z toho v ČR 54. (215)

#### *Referral podle čl. 29(4) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*

Ve sledovaném období jsme zaznamenali značný nárůst počtu MRP/DCP procedur s maximem v letech 2009-2011 a poté pozvolný postupný pokles. Oproti tomu počet žádostí předložených k CMDh stále klesá a v posledních letech je ustálen přibližně na 1,5 %. Domníváme se, že příčin tohoto stavu může být více:

- předkládaná dokumentace je stále kvalitnější (žadatelé o registraci se při vytváření registrační dokumentace „poučili“ z již proběhlých referralů a neopakují minulé chyby);
- EMA reaguje na stejné opakující se problémy zveřejněním pokynu, jak přesně danou část registrační dokumentace zpracovávat;
- nárůst počtu podávaných žádostí může vést k mírnějšímu posuzování ze strany registračních autorit, kde není adekvátně navyšován počet pracovníků atd.

Nejčastěji pozorovaným problémem podávaných žádostí bylo nedostatečné prokázání biokvivalence, dále potom bezpečnost, účinnost, požadavek na změny v SPC a otázka kvality léčivého přípravku.

Studie bioekvivalence jsou důležitou součástí registrační dokumentace generických léčivých přípravků a provádí se v rámci klinického hodnocení podle předpisů EMA. Jako biokvivalentní lze označit dva léčivé přípravky obsahující stejnou léčivou látkou, pokud mají srovnatelnou biologickou dostupnost (tj. rychlost a rozsah, s nímž léčivo vstupuje do krevního oběhu). (216)

*Referral podle čl. 30 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*

Počet těchto referralů je určen přímo EK, která na základě návrhu CMDh vytvoří konečný seznam léčivých přípravků, pro které bude během daného roku vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

*Referral podle čl. 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*

Ze zjištěných údajů je patrné, že tento referral je nejčastěji zahajován z důvodu přehodnocení účinnosti nebo bezpečnosti daného přípravku. Impulsem pro zahájení jsou údaje získané z postmarketingových hlášení nežádoucích účinků, epidemiologických studií a klinických studií. Sledováním počtu procedur jsme zjistili, že dochází k postupnému nárůstu. Jedním z důvodů tohoto vývoje může být i větší záchyt nežádoucích účinků způsobený vzestupem počtu hlášení. Tento názor jsme se pokusili potvrdit sledováním počtu hlášení přijatých do systému EudraVigilance a počtu hlášení přijatých na SÚKL. Počet přijatých hlášení od roku 2009 postupně stoupá u obou databází. Česká republika patří dlouhodobě mezi státy s nízkým počtem hlášení, a proto byla v roce 2010 Státním ústavem pro kontrolu léčiv zahájena kampaň zaměřená na podporu bezpečnosti léčivých přípravků. Její součástí byla i podpora hlášení a informace pro odbornou a laickou veřejnost o tom co, jak a proč hlásit.

*Referral podle čl. 107i Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES*

Procedury podle článku 107i jsou zahajovány pouze v urgentních situacích a často jsou nahrazovány procedurou podle čl. 31. Jejich počet je proto oproti jiným referralům poměrně nízký.

Do konce roku 2014 bylo ukončeno 21 procedur. Častým výsledkem procedury je pozastavení nebo zrušení registrace (vyskytlo se ve 14 případech), v osmi případech byla výsledkem procedury změna registrace (nejčastěji omezení indikací nebo doplnění kontraindikací). Tyto výsledky (pozastavení a zrušení registrace) jsou v souladu s účelem tohoto referralu, tj. řešit závažné a naléhavé situace, ke kterým může dojít při užívání daného léčivého přípravku.

V případě pozastavení registrace je součástí rozhodnutí Evropské Komise i příloha obsahující podmínky pro zrušení pozastavení registrace. Pokud držitel registračního rozhodnutí tyto podmínky splní, je možné toto rozhodnutí zrušit a registraci obnovit. Tento případ ale není příliš častý – ke zrušení pozastavení registrace došlo např. u aprotininu.

*Referral podle čl. 20 Nařízení Evropského parlamentu a Rady 726/2004*

Tento referral je obdobou referralu podle článku 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC, pouze s tím rozdílem, že se týká léčivých přípravků registrovaných centralizovaným postupem.

Stejně jako u referralu podle čl. 31 je tato procedura zahajovaná nejčastěji z důvodu přehodnocení bezpečnosti a účinnosti.

*Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008*

Celkový počet těchto procedur je velmi nízký, což je způsobeno pravděpodobně i nízkou aktivitou jednotlivých zúčastněných států při posuzování změn.

*Referral podle čl. 33 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES*

Jak vyplývá ze zjištěných údajů počet ukončených procedur MRP/DCP postupně roste a počet procedur referralu klesá. Situace je tedy obdobná jako u humánních léčivých přípravků.

Nejčastějšími problémy podávaných žádostí je nedostatečné prokázání bioekvivalence a riziko pro životní prostředí, dále potom bezpečnost, účinnost a kvalita.

*Referral podle čl. 34 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES*

Podobně jako u humánních léčivých přípravků je počet těchto referralů určen přímo Evropskou Komisí, která každý rok vypracuje seznam léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný souhrn údajů a přípravků. Tento seznam vychází z návrhu vytvořeného Koordinační skupinou pro veterinární léčivé přípravky podle návrhů členských států.

*Referral podle čl. 35 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES*

Při sledování příčin zahájení těchto procedur jsme zjistili, že většina se týkala antibiotik a chemoterapeutik – jejich dávkování, indikací, ochranných lhůt a reziduí. Při hledání možné souvislosti jsme zjistili, že v roce 2011 zahájila Evropská Komise akční plán, jehož cílem je boj proti antimikrobiální rezistenci. Jedním ze způsobů, jak zabránit vzniku této rezistence, je sjednocení indikací a dávkování antimikrobiálních látek v celé EU – referral podle čl. 35 je společně s referrallem podle čl. 34 jednou z možností, jak provést toto sjednocení u starších již zaregistrovaných přípravků. (217)

Mírný nárůst počtu procedur u tohoto referralu od roku 2011 je v souladu s tímto vysvětlením.

*Referral podle čl. 78 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES*

Ve sledovaném období byly ukončeny pouze dvě procedury. V obou případech byla registrace pozastavena.

Stejně jako u humánních léčivých přípravků je tato procedura určena k řešení naléhavých situací a počet procedur je proto velmi nízký.

*Referral podle čl. 13 Nařízení Komise (ES) 1234/2008*

Situace je opět obdobná jako u humánních léčivých přípravků. Počet procedur je velmi nízký – ve sledovaném období jich bylo ukončeno pouze 6.

Celkové zhodnocení

Ve sledovaném období jsme zaznamenali vzestup počtu bezpečnostních referralů. Tento vývoj byl pozorován u humánních i veterinárních léčivých prostředků. To je v souladu s důrazem kladeným v současné době na oblast farmakovigilance.

Jak vyplývá ze získaných údajů je situace u humánních a veterinárních léčivých přípravků obdobná. U vzájemně si odpovídajících referralů lze nalézt podobný vývoj jak u počtu procedur, tak i u důvodů jejich zahájení a u jejich výsledků. Celkový počet referralů je u veterinárních léčivých přípravků výrazně nižší, což může být způsobeno i nižším počtem registrovaných přípravků.

## 5. Závěr

Procedury referralu jsou definovány v různých legislativních normách a jejich průběh popisuje řada dokumentů Evropské lékové agentury. Informace jsou roztržštěné a pochází z mnoha zdrojů, a proto bylo prvním cílem práce vytvořit ucelený a přehledný materiál, který by mohli využívat studenti nebo pracovníci registračních oddělení farmaceutických firem k rychlému a přehlednému úvodu do problematiky. Splnění tohoto cíle je věnována teoretická část práce, kde jsou popsány nejčastěji využívané procedury u humánních a veterinárních léčivých prostředků. Jedna kapitola této části práce je věnována procedurám, které se týkaly hodnocení rizika venózního a arteriálního tromboembolismu u uživatelék kombinované hormonální antikoncepce. V této kapitole je detailněji ukázána struktura a obsah dokumentů týkajících se procedury (List of questions, Assesment report) a dále možné výstupy procedury.

Dalším cílem práce bylo sledování vývoje počtu jednotlivých procedur ve stanoveném časovém období, popř. i příčin jejich zahájení a výsledků a dále zhodnocení významu celého systému. Získané údaje potvrzují rostoucí význam bezpečnostních referralů (tj. humánní podle čl. 107i, 31 a 20 a veterinární podle čl. 35 a 78), které jsou často využívány Evropskou Komisí nebo regulačními autoritami jednotlivých států k zavedení nových bezpečnostních poznatků do praxe. Tyto procedury mohou také sloužit lékařům a lékárníkům ke zvyšování znalostí o léčivých přípravcích.

## 6. Seznam použitých zkratk

Zkratka	Význam zkratky	Český význam
ATE	Arterial thromboembolism	Arteriální tromboembolismus
CHC	Combined hormonal contraceptive	Kombinovaná hormonální antikoncepce
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use	Výbor pro humánní léčivé přípravky
CMA		Chlormadinon
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human	Koordinační skupina pro humánní léčivé přípravky
CMDv	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary	Koordinační skupina pro veterinární léčivé přípravky
CMS	Concerned Member State	Zúčastněný členský stát
COC	Combined oral contraceptive	Kombinovaná perorální antikoncepce
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	Výbor pro veterinární léčivé přípravky
DCP	Decentralised procedure	Decentralizovaná procedura
DNG		Dienogest
DRSP		Drospirenon
E2		Estradiol
EE		Ethinylestradiol
EMA	European Medicines Agency	Evropská léková agentura
ENG		Etonogestrel
GSD		Gestoden
HMA	Heads of Medicines	

	Agencies	
HMPC	Committee for Herbal Medicinal Products	Výbor pro rostlinné léčivé přípravky
LoQ	List of Questions	Seznam otázek
MRP	Mutual recognition procedure	Procedura vzájemného uznávání
NGMN		Norelgestromin
NMG		Norgestimát
NOMAC		Nomegestrol
INN	International Nonproprietary Name	Mezinárodní nechráněný název
PhVWP-V	Pharmacovigilance Working Party - Veterinary	Pracovní skupina pro farmakovigilanci – veterinární léčivé přípravky
PIL	Patient information leaflet	Příbalová informace
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv
RMS	Reference Member State	Referenční členský stát
SPC	Summary of product characteristics	Souhrn údajů o přípravku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv	
SVP	Správná výrobní praxe	
VTE	Venous thromboembolism	Venózní tromboembolismus

## 7. Použitá literatura

1. About us, What we do, *Ema.europa.eu* [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42)
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Rules of procedure, EMA/PRAC/567515/2012 Rev.1 [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/03/WC500139609.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/03/WC500139609.pdf)
3. Committee for Medicinal Products for Human Use, Rules of procedure, EMEA/45110/2007, EMEA/MB/87146/2007 [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004628.pdf)
4. HMPC Rules of procedure, EMA/HMPC/139800/2004 Rev.3 [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004738.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004738.pdf)
5. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Rules of procedure, EMEA/CVMP/422/04 Rev.1, EMEA/MB/47098/2007 [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004705.pdf)
6. Mandate, objectives and rules of procedure for the CVMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP-V), EMEA/CVMP/PhVWP/133883/2004 Rev.4 [on line], [Cit. 5.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/02/WC500073665.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073665.pdf)
7. HMA Work programme 2014 [on line], [Cit. 6.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA\\_joint/02-\\_HMA\\_Strategy\\_Annual\\_Reports/2014\\_07\\_HMA\\_work\\_programme\\_2014\\_print.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/02-_HMA_Strategy_Annual_Reports/2014_07_HMA_work_programme_2014_print.pdf)
8. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), Rules of procedure, CMDh/044/2006/Rev.2 [on line], [Cit. 6.8.2015].



Dostupné z:

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/About\\_CMDh/CMDh\\_Activities/CMDh-044-2006-Rev02b-Clean-2012\\_11.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/About_CMDh/CMDh_Activities/CMDh-044-2006-Rev02b-Clean-2012_11.pdf)

9. Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures (veterinary), Rules of procedure, CMDv/37111/2011[on line], [Cit. 6.8.2015].

Dostupné z:

[http://www.hma.eu/uploads/media/CMDv\\_rules\\_of\\_procedure\\_adopted\\_15.09.11\\_EMACMDv371112011\\_FINAL\\_01.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/CMDv_rules_of_procedure_adopted_15.09.11_EMACMDv371112011_FINAL_01.pdf)

10. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_cs.pdf)

11. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (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 [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=CS>

12. Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků. [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234&qid=1446031241604&from=EN>

13. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&qid=1445947165243&from=CS>

14. Nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 o posuzování změn registrace humánních a veterinárních léčivých přípravků udělené příslušným orgánem členského státu [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1084&rid=1>

15. Notices to Applicants, Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 3 Union Referral Procedures, May 2014 [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2014-05\\_vol2a\\_chap\\_3.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2014-05_vol2a_chap_3.pdf)

16. Guidance on documentation to be provided by member states and applicants/MAHs in support of a simplified registration referral under articles 16c(1)c and 16c(4),

- EMA/HMPC/431129/2005 [on line], [Cit. 7.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/12/WC500017154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017154.pdf)
17. Procedural Advice to CHMP Members, Edition 00, EMA/361945/2007 [on line], [Cit. 9.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004020.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004020.pdf)
18. Standard operating procedure, Article 29(4) referral procedures, SOP/H/3177 [on line], [Cit. 9.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Standard\\_Operating\\_Procedure\\_-\\_SOP/2009/09/WC500003004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500003004.pdf)
19. CMDh Standard operating procedure, Disagreement in procedures – referral to CMDh, CMDh/103/2005/Rev. 9 [on line], [Cit. 9.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/CMDhReferrals\\_Art29/CMDh\\_103\\_2005\\_Rev09\\_clean\\_2014\\_02\\_-\\_SOP\\_on\\_referrals.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDhReferrals_Art29/CMDh_103_2005_Rev09_clean_2014_02_-_SOP_on_referrals.pdf)
20. Pokyny pro definici potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví v rámci čl. 29 odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES – březen 2006, 2006/C 133/05 [on line], [Cit. 9.8.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com\\_2006\\_133/com\\_2006\\_133\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com_2006_133/com_2006_133_cs.pdf)
21. Recommendation for implementation of commission decisions of CMDh agreements following union referral procedures where the marketing authorisation is maintained or varied, CMDh/318/2014 [on line], [Cit. 10.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/PostReferral\\_Phase/CMDh\\_318\\_2014\\_Rev00\\_2014\\_09.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev00_2014_09.pdf)
22. Informace pro držitele rozhodnutí o registraci, SÚKL 21.11.2013, *SUKL.cz* [on line], [Cit. 10.8.2015]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-12>
23. Standard operating procedure, Article 6(12), 6(13), 31 and 36 referral procedures, SOP/H/3144 [on line], [Cit. 10.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Standard\\_Operating\\_Procedure\\_-\\_SOP/2009/09/WC500002992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500002992.pdf)
24. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci injekčních přípravků obsahujících kalcitonin a pozastavení rozhodnutí o registraci intranasálních přípravků obsahujících kalcitonin [on line], [Cit. 11.8.2015].

Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Calcitonin\\_31/WC500146168.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146168.pdf)

25. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky [on line], [Cit. 11.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Bisphosphonates\\_31/WC500117115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500117115.pdf)
26. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci [on line], [Cit. 11.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Diclofenac-containing\\_medicinal\\_products/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC50015](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC50015)
27. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky [on line], [Cit. 11.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Nimesulide\\_31/WC500125571.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125571.pdf)
28. Annex II Scientific conclusions and grounds for amendment of the Summaries of product characteristics and package leaflets presented by the EMA [on line], [Cit. 11.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Orlistat\\_31/WC500136702.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Orlistat_31/WC500136702.pdf)
29. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Emergency\\_contraceptives\\_31/WC500176383.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Emergency_contraceptives_31/WC500176383.pdf)
30. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení rozhodnutí o registraci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Bufexamac\\_107/WC500117497.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Bufexamac_107/WC500117497.pdf)
31. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění pro podmíněčné zachování rozhodnutí o registraci a potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Keta\\_profen\\_107/WC500117248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Keta_profen_107/WC500117248.pdf)
32. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek pro podmíněčné zachování rozhodnutí o registraci [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/cyproterone\\_ethinylestradiol\\_107i/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500144127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/Position_provided_by_CMDh/WC500144127.pdf)
33. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Flupirtine-containing\\_medicines/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500146106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Flupirtine-containing_medicines/Position_provided_by_CMDh/WC500146106.pdf)
34. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines\\_107/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500162500.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Position_provided_by_CMDh/WC500162500.pdf)
35. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci [on line], [Cit. 12.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Tetrazepam\\_containing\\_medicinal\\_products/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500143150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500143150.pdf)
36. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir\\_2001\\_82\\_cons2009/dir\\_2001\\_82\\_cons2009\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82_cons2009/dir_2001_82_cons2009_cs.pdf)
37. Notice to Applicants, Volume 6A Procedures for marketing authorisation, Chapter 3 Community Referral Procedures, September 2007 [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/a/vol6a\\_chap3\\_rev09-2007\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/a/vol6a_chap3_rev09-2007_en.pdf)
38. Guidance for actions after an opinion from an article 33 CVMP referral, EMEA/CMDv/175492/2006 [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/uploads/media/CMD\\_v\\_GUI-](http://www.hma.eu/uploads/media/CMD_v_GUI-)

- 009\_Actions\_after\_opinion\_of\_a\_CVMP\_art\_33\_referral\_Final\_-\_EMEA-CMDv-175492-2006.pdf
39. Standard operating procedure for Disagreement in procedures – referral Article 33(1) to CMDv, EMEA/CMDv/308482/2006 [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/uploads/media/CMDv\\_SOP-001\\_ed\\_03\\_EMEA-CMDv-308482-2006\\_Final.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/CMDv_SOP-001_ed_03_EMEA-CMDv-308482-2006_Final.pdf)
40. Pokyny pro definici potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí v rámci čl. 33 odst. 1 a 2 směrnice 2001/82/ES – březen 2006, 2006/C 132/08 [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/newdoc/2006\\_c\\_132\\_08\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/newdoc/2006_c_132_08_cs.pdf)
41. Recommendation for Mutual Recognition Procedure after finalisation of an article 34 referral procedure with a positive decision by EC, EMEA/CMDv/422851/2009 [on line], [Cit. 15.8.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/uploads/media/C.01\\_CMDv\\_Recommendation\\_for\\_MRP\\_after\\_art\\_34\\_referral\\_19.10.11\\_EMEA-CMDv-422851-2009\\_Final.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/C.01_CMDv_Recommendation_for_MRP_after_art_34_referral_19.10.11_EMEA-CMDv-422851-2009_Final.pdf)
42. Čepický, Pavel. Hormonální antikoncepce. *Remedia* [on line]. 2004, č. 3, [Cit. 19.8.2015]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Gynekologie-a-porodnictvi/Hormonalni-antikoncepce/8-14-ck.magarticle.aspx>
43. Roztočil, Aleš, et al., Moderní gynekologie, Praha: Grada Publishing, a.s., 2011. ISBN 978-80-247-2832-2
44. Koliba, Peter. Rizika a přínos hormonální antikoncepce. *Interní medicína pro praxi* [on line]. 2007, č. 11, [Cit. 19.8.2015]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/11/09.pdf>
45. Dulíček, Petr, Kalousek, Ivo, Malý, Jaroslav. Hormonální antikoncepce a tromboembolická nemoc – jak je to ve skutečnosti. *Interní medicína pro praxi* [on line]. 2002, č. 8, [Cit. 19.8.2015]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2002/08/13.pdf>
46. Penka, Miroslav, et al., Neonkologická hematologie, Praha: Grada Publishing, a.s., 2009. ISBN 978-80-247-2299-3
47. Position statement, CPMP concludes its assessment for „third generation“ combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, EMEA/CPMP/2250/01/en/Final [on line], [Cit. 22.8.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Position\\_statement/2009/12/WC500017650.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017650.pdf)
48. PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters, EMA/CHMP/PhVWP/51794/2012 [on line], [Cit. 22.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf)
49. Timetable for the procedure, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data, EMA/PRAC/122032/2013-Rev.4 [on line], [Cit. 22.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Procedure\\_started/WC500138610.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Procedure_started/WC500138610.pdf)
50. PRAC List of questions, EMA/PRAC/60232/2013 [on line], [Cit. 25.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Procedure\\_started/WC500138609.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Procedure_started/WC500138609.pdf)
51. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products, EMA/739865/2013 [on line], [Cit. 27.8.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500160272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500160272.pdf)
52. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risk – CHMP endorses PRAC recommendation, EMA/709120/2013 [on line], [Cit. 5.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500155437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500155437.pdf)
53. Příloha III Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací [on line], [Cit. 5.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500160274.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160274.pdf)
54. Příloha IV Podmínky registrací [on line], [Cit. 5.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Com](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Com)

- bined\_hormonal\_contraceptives/European\_Commission\_final\_decision/WC500160275.pdf
55. 2010 EudraVigilance - Human Annual Report, EMA/MB/399156/2011 [on line], [Cit. 6.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2012/06/WC500128543.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128543.pdf)
56. Annual report of the European Medicines Agency 2005, EMEA/MB/63019/2006 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/12/WC500016660.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016660.pdf)
57. Annual report of the European Medicines Agency 2006, EMEA/MB/24167/2007 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/10/WC500006183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/10/WC500006183.pdf)
58. Annual report of the European Medicines Agency 2007, EMEA/MB/17464/2008 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/12/WC500016591.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016591.pdf)
59. Annual report of the European Medicines Agency 2008, EMEA/330566/2009 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/12/WC500016589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016589.pdf)
60. Annual report of the European Medicines Agency 2009, EMA/MB/69923/2010 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2010/05/WC500090712.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2010/05/WC500090712.pdf)
61. Annual report of the European Medicines Agency 2010, EMA/306870/2011 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2011/06/WC500108073.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2011/06/WC500108073.pdf)
62. Annual report of the European Medicines Agency 2011, EMA/MB/977044/2012 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2012/06/WC500128162.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128162.pdf)

63. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2011, EMA/363033/2012 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2012/06/WC500128161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128161.pdf)
64. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2012, EMA/50759/2013 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2013/04/WC500142078.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2013/04/WC500142078.pdf)
65. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2013, EMA/263436/2014 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2014/04/WC500165987.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165987.pdf)
66. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2014, EMA/253144/2015 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2015/04/WC500186305.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186305.pdf)
67. Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art. 29 CMDh referrals 2006 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2006\\_MR\\_DC\\_Art29\\_Stats.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2006_MR_DC_Art29_Stats.pdf)
68. Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art. 29 CMDh referrals 2007 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2007\\_MR\\_DC\\_Art29\\_Stats.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2007_MR_DC_Art29_Stats.pdf)
69. Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art. 29 CMDh referrals 2008 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2008\\_MR\\_DC\\_Art29\\_Stats.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2008_MR_DC_Art29_Stats.pdf)
70. Statistics for New Applications (MRP/DCP) and Art. 29 CMDh referrals 2009 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2009\\_Annual\\_MRP-DCP\\_and\\_Art\\_29\\_Stats.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2009_Annual_MRP-DCP_and_Art_29_Stats.pdf)
71. Statistics for New Applications (MRP/DCP), Art. 29 CMDh referrals and Art. 5 Variation 2010 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z:



- [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2010\\_Annual\\_Statistics\\_MRP-DCP\\_\\_\\_Art29.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2010_Annual_Statistics_MRP-DCP___Art29.pdf)
72. Statistics for New Applications (MRP/DCP), Art. 29 CMDh referrals and Art. 5 Variation 2011 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2011\\_Annual\\_Statistics\\_MRP-DCP\\_\\_\\_Art29\\_\\_\\_Art13\\_a.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2011_Annual_Statistics_MRP-DCP___Art29___Art13_a.pdf)
73. Statistics for New Applications (MRP/DCP), Art. 13 & Art. 29 CMDh referrals 2012 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2012\\_Annual\\_Statistics\\_MRP-DCP\\_\\_\\_Art29\\_\\_\\_Art13.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2012_Annual_Statistics_MRP-DCP___Art29___Art13.pdf)
74. Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals 2013 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2013\\_Annual\\_Statistics.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2013_Annual_Statistics.pdf)
75. Statistics for New Applications (MRP/DCP), Variations and Referrals 2014 [on line], [Cit. 8.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Statistics/2014\\_Annual\\_Statistics\\_2015\\_02.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Statistics/2014_Annual_Statistics_2015_02.pdf)
76. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2009, EMA/165336/2010 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2010/05/WC500090710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2010/05/WC500090710.pdf)
77. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2010, EMA/457721/2011 [on line], [Cit. 9.10.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2011/06/WC500108076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2011/06/WC500108076.pdf)
78. Souhrnné informace o stanovisku podle článku 31 směrnice Rady 2001/83/EC v platném znění, Elidel a přípravky souvisejících názvů, EMEA/262776/2006 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Elide1\\_31/WC500012313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Elide1_31/WC500012313.pdf)
79. Souhrn informací ke stanovisku vydanému v rámci postupu přezkoumání podle článku 31 směrnice Rady 2001/83/EC v platném znění pro léčivé přípravky obsahující bicalutamid 150 mg, EMEA/378451/2007 [on line], [Cit. 10.9.2015].

Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Bicalutamide\\_31/WC500012098.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Bicalutamide_31/WC500012098.pdf)

80. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 31 pro Agreal a přípravky souvisejících názvů, EMEA/CHMP/432352/2007 [on line], [Cit. 10.9.2015].

Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Agreal\\_31/WC500011915.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Agreal_31/WC500011915.pdf)

81. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 31, léčivé přípravky obsahující piroxicam, EMEA/470113/2007 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Piroxicam\\_31/WC500011770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Piroxicam_31/WC500011770.pdf)

82. Stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) na základě přezkoumání podle článku 31 týkající se všech léčivých přípravků obsahujících celecoxib, etorikoxib, lumirakoxib, parekoxib a valdecoxib, EMEA/CHMP/383080/2005 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Etoricoxib\\_31/WC500011202.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Etoricoxib_31/WC500011202.pdf)

83. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 31, léčivé přípravky obsahující norfloxacin, EMEA/CHMP/89937/2009 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Norfloxacin\\_31/WC500011307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Norfloxacin_31/WC500011307.pdf)

84. Příloha II Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu informací o přípravku a příbalových informacích předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Ergot\\_derived\\_dopamine\\_agonists\\_31/WC500011452.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Ergot_derived_dopamine_agonists_31/WC500011452.pdf)

85. Questions and answers on the review of medicines containing methylphenidate, EMEA/658285/2008 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Methylphenidate\\_31/WC500011125.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011125.pdf)

86. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene, EMEA/562492/2010 Rev. [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/dextropropoxyphene\\_31/WC500014076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/dextropropoxyphene_31/WC500014076.pdf)
87. Questions and answers on the review of medicines containing valproate for use in bipolar disorder, EMEA/809287/2010 Rev. [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/valproate\\_31/WC500042697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/valproate_31/WC500042697.pdf)
88. Questions and answers on the review of medicines containing fibrates, EMEA/643808/2010 Rev.1 [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Fibrates\\_31/WC500098373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrates_31/WC500098373.pdf)
89. Questions and answers on the review of medicines containing modafinil, EMEA/725532/2010 Rev. [on line], [Cit. 10.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modafinil\\_31/WC500099177.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500099177.pdf)
90. Questions and answers on the review of modified- release oral opioid medicines of the WHO level III scale for the management of pain, EMEA/728909/2010 Rev. 1 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modified-released\\_oral\\_opioids\\_31/WC500099180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf)
91. Assessment report for pholcodine containing medicinal products, EMA/78398/2012 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Pholcodine\\_31/WC500124716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pholcodine_31/WC500124716.pdf)
92. Assessment report for suppositories containing terpenic derivatives, EMA/67070/2012 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Terpenic\\_31/WC500122526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Terpenic_31/WC500122526.pdf)
93. Assessment report for dexrazoxane-containing medicinal products, EMA/775079/2011 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Dexrazoxane\\_31/WC500120340.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Dexrazoxane_31/WC500120340.pdf)
94. Questions and answers on the review of antifibrinolytic medicines (aprotinin, aminocaproic acid and tranexamin acid), EMA/673031/2013 Rev.1 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Antifibrinolytic\\_medicines/WC500122924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC500122924.pdf)
95. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products, EMA/753061/2012 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tolperisone\\_31/WC500141050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tolperisone_31/WC500141050.pdf)
96. Assessment report for trimetazidine-containing medicinal products, EMA/CHMP/584736/2012 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Trimetazidine\\_31/WC500133925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500133925.pdf)
97. Questions and answers on the review of medicines for which studies have been conducted at Texas-based Cetero Research facility, EMA/796016/2012 Rev.1 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Cetero\\_31/WC500136265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Cetero_31/WC500136265.pdf)
98. Assessment report for fibrinogen-containing solutions for sealant authorised for administration by spray application, EMA/96130/2013 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Fibrin\\_sealants\\_31/WC500141185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fibrin_sealants_31/WC500141185.pdf)
99. Assessment report for monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccines, EMA/77344/2013 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/MMR\\_31/WC500162869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/MMR_31/WC500162869.pdf)
100. Assessment report for almitrine-containing medicinal products for oral use, EMA/332160/2013 [on line], [Cit. 11.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Almitrine/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500144134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Almitrine/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144134.pdf)
101. Assessment report for cilostazol-containing medicinal products, EMA/CHMP/428525/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Cilostazol\\_31/WC500148976.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Cilostazol_31/WC500148976.pdf)

102. Assessment report for codeine-containing medicinal products indicated in the management of pain in children, EMA/441891/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Codeine\\_containing\\_medicinal\\_products/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500147065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500147065.pdf)
103. Assessment report for diclofenac-containing medicinal products (systemic formulations), EMA/544760/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Diclofenac-containing\\_medicinal\\_products/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500155693.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500155693.pdf)
104. Assessment report for Short Acting Beta Agonists (SABAs)-containing medicinal products authorised in obstetric indications, EMA/644276/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Short-acting\\_beta-agonists/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500153978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500153978.pdf)
105. PRAC referral assessment report – substances related to nicotinic acid (acipimox) for the treatment of lipid disorders, EMA/PRAC/18751/2014 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Nicotinic\\_acid\\_31/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500163012.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nicotinic_acid_31/European_Commission_final_decision/WC500163012.pdf)
106. Assessment report for iron-containing intravenous (IV) medicinal products, EMA/549569/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/IV\\_iron\\_31/WC500150771.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/IV_iron_31/WC500150771.pdf)
107. Restrictions on use of medicines containing ergot derivatives, EMA/27446/2014 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ergot\\_derivatives-containing\\_products/WC500161278.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ergot_derivatives-containing_products/WC500161278.pdf)
108. Assessment report for ketoconazole-containing medicinal products, EMA/CHMP/580489/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ketoconazole-containing\\_medicines/WC500168346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500168346.pdf)
109. Assessment report for metoclopramide only containing medicinal products, EMA/753989/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Metoclopramide\\_31/WC500160356.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metoclopramide_31/WC500160356.pdf)
110. Assessment report for thiocolchicoside containing medicinal products for systemic use, EMA/40340/2014 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Thiocolchicoside-containing\\_medicines/WC500162337.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Thiocolchicoside-containing_medicines/WC500162337.pdf)
111. Assessment report for nicardipine-containing medicinal products for intravenous use, EMA/711459/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Intravenous\\_nicardipine\\_medicines/WC500162835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Intravenous_nicardipine_medicines/WC500162835.pdf)
112. Assessment report for solutions for infusion containing hydroxyethyl starch, EMA/667674/2013 [on line], [Cit. 12.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500154414.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500154414.pdf)
113. Assessment report for bromocriptine-containing medicinal products for oral use indicated in post-partum inhibition of lactation, EMA/525792/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bromocriptine\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500172002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bromocriptine_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500172002.pdf)
114. Assessment report for Caustinerf arsenical/ Yranicid arsenical and other associated names for topical use, EMA/CHMP/10350/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Caustinerf-Yranicid/WC500170875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Caustinerf-Yranicid/WC500170875.pdf)
115. Assessment report for diacerein-containing medicinal products, EMA/527347/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Diacerein/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500173145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173145.pdf)

116. Assessment report for domperidone-containing medicinal products, EMA/152501/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Domperidone\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500168926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500168926.pdf)
117. Assessment report – Substances related to valproate, EMA/686022/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500177352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500177352.pdf)
118. Assessment report - testosteron containing medicinal products, EMA/716062/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Testosterone\\_31/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500178337.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500178337.pdf)
119. PRAC assessment report for renin-angiotensin system (RAS) – acting agents, EMA/PRAC/294920/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Renin-angiotensin\\_system\\_\(RAS\)-acting\\_agents/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500167966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_(RAS)-acting_agents/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500167966.pdf)
120. Assessment report for zolpidem containing medicinal products, EMA/418370/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Zolpidem-containing\\_medicinal\\_products/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500170687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zolpidem-containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500170687.pdf)
121. Assessment report - methylsergide containing medicinal products, EMA/276466/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Methylsergide\\_31/WC500167612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylsergide_31/WC500167612.pdf)
122. Assessment report – polymyxin-based products, EMA/707128/2014 [on line], [Cit. 14.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Polymyxin\\_31/WC500179664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500179664.pdf)

123. 2010 EudraVigilance - Human Annual Report, EMA/MB/399156/2011 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2012/06/WC500128543.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2012/06/WC500128543.pdf)
124. 2011 EudraVigilance - Human Annual Report, EMA/733372/2012 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/06/WC500144560.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/06/WC500144560.pdf)
125. First Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/127361/2013 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/07/WC500146607.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146607.pdf)
126. 2013 Annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/145085/2014 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/04/WC500165780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/04/WC500165780.pdf)
127. 2014 Annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, EMA/23619/2015 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2015/05/WC500186342.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500186342.pdf)
128. Zpráva o činnosti SÚKL v roce 2010 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/sukl/vyrocní-zpráva-o-činnosti-sukl>
129. Výroční zpráva SÚKL 2014 [on line], [Cit. 16.9.2015]. Dostupné z:  
<http://www.sukl.cz/sukl/vyrocní-zpráva-o-činnosti-sukl>
130. Rozhodnutí Komise ze dne 15-II-2008, K(2008)744 [on line], [Cit. 18.9.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008021537590/dec\\_37590\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008021537590/dec_37590_cs.pdf)
131. Rozhodnutí Komise ze dne 15-II-2008, K(2008)523 [on line], [Cit. 18.9.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008020537568/dec\\_37568\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008020537568/dec_37568_cs.pdf)
132. Rozhodnutí Komise ze dne 30-XI-2007, K(2007)6088 [on line], [Cit. 18.9.2015]. Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007113037371/dec\\_37371\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007113037371/dec_37371_cs.pdf)



133. Rozhodnutí Komise ze dne 25-I-2008, K(2008)396 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008012540348/dec\\_40348\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008012540348/dec_40348_cs.pdf)
134. Rozhodnutí Komise ze dne 16.10.2009, K(2009)7800 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009101637368/dec\\_37368\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009101637368/dec_37368_cs.pdf)
135. Rozhodnutí Komise ze dne 24.10.2008, K(2008)6367 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008102452170/dec\\_52170\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008102452170/dec_52170_cs.pdf)
136. Rozhodnutí Komise ze dne 26.1.2010, K(2010)567 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010012672968/dec\\_72968\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010012672968/dec_72968_cs.pdf)
137. Rozhodnutí Komise ze dne 14.6.2010, K(2010)4127 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061474148/dec\\_74148\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010061474148/dec_74148_cs.pdf)
138. Rozhodnutí Komise ze dne 27.7.2010, K(2010)5334 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010072781788/dec\\_81788\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010072781788/dec_81788_cs.pdf)
139. Rozhodnutí Komise ze dne 29.11.2010, K(2010)8646 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010112987632/dec\\_87632\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010112987632/dec_87632_cs.pdf)
140. Rozhodnutí Komise ze dne 4.10.2010, K(2010)7000 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010100489769/dec\\_89769\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010100489769/dec_89769_cs.pdf)
141. Rozhodnutí Komise ze dne 6.8.2010, K(2010)5597 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080677688/dec\\_77688\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080677688/dec_77688_cs.pdf)
142. Rozhodnutí Komise ze dne 27.2.2012, K(2012)1373 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120227117109/dec\\_117109\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120227117109/dec_117109_cs.pdf)
143. Rozhodnutí Komise ze dne 13.2.2012, K(2012)1044 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120213115509/dec\\_115509\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120213115509/dec_115509_cs.pdf)

144. Rozhodnutí Komise ze dne 30.3.2012, K(2012)2329 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120330118430/dec\\_118430\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120330118430/dec_118430_cs.pdf)
145. Rozhodnutí Komise ze dne 25.7.2013, C(2013)4967 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126258/dec\\_126258\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126258/dec_126258_cs.pdf)
146. Rozhodnutí Komise ze dne 5.9.2013, C(2013)5788 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130905126613/dec\\_126613\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130905126613/dec_126613_cs.pdf)
147. Rozhodnutí Komise ze dne 19.12.2013, C(2013)9793 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131219127286/dec\\_127286\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131219127286/dec_127286_cs.pdf)
148. Rozhodnutí Komise ze dne 29.5.2013, C(2013)3344 [on line], [Cit. 18.9.2015].  
Dostupné z: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130529126025/dec\\_126025\\_cs.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130529126025/dec_126025_cs.pdf)
149. Pozastavení registrace přípravku Numeta G13%E a nová opatření k minimalizaci rizik, která mají být zavedena u přípravku Numeta G16%E, EMA/564255/2013 [on line], [Cit. 18.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Numeta\\_107i/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500150109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Numeta_107i/Position_provided_by_CMDh/WC500150109.pdf)
150. Skupina CMDh schvaluje pozastavení registrace perorálních roztoků s metadonem obsahujících povidon s vysokou molekulární hmotností, EMA/444346/2014 [on line], [Cit. 18.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Methadone/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500170051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Methadone/Position_provided_by_CMDh/WC500170051.pdf)
151. Assessment report for Clopidorgel Acino, EMA/11605/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001166/WC500104623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001166/WC500104623.pdf)
152. Assessment report for TYSABRI, EMA/430923/2010 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000603/WC500095872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500095872.pdf)

153. Assessment report for Rotarix, EMA/11200/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000639/WC500143025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000639/WC500143025.pdf)
154. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim, EMA/585784/2010 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf)
155. Assessment report for Invirase, EMA/58070/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000113/WC500104497.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000113/WC500104497.pdf)
156. Assessment report for AVASTIN, EMA/129129/2011[on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000582/WC500105601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500105601.pdf)
157. Questions and answers on the review of Regranex, EMA/312452/2010 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/02/WC500074138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/02/WC500074138.pdf)
158. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures, EMA/CHMP/292784/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/04/WC500105281.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf)
159. Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact, EMA/CHMP/940059/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000285/WC500126656.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf)
160. Assessment report for Pandemrix, EMA/873244/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000832/WC500118056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500118056.pdf)
161. Questions and answers on the review of Multaq, EMA/CHMP/706259/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2011/09/WC500112782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/09/WC500112782.pdf)

162. Assessment report for Revlimid, EMA/862766/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000717/WC500122184.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500122184.pdf)
163. Assessment report for VIMPAT, EMA/923412/2011 [on line], [Cit. 19.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000863/WC500127593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000863/WC500127593.pdf)
164. Questions and answers on the review of somatropin-containing medicines, EMA/966325/2011Rev.1 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/somatropin\\_107/WC500119354.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/somatropin_107/WC500119354.pdf)
165. Questions and answers on the review of aliskiren-containing medicines, EMA/113677/2012 [on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/02/WC500122916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf)
166. European Medicines Agency gives interim recommendations to deal with shortcomings in quality assurance in Ben Venue Laboratories, EMA/905564/2011[on line], [Cit. 19.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117924.pdf)
167. Questions and answers on the review of centrally authorised medicines with ingredients manufactured at Roche Carolina Inc., Florence, USA, EMA/476366/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/07/WC500130160.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500130160.pdf)
168. Assessment report for MabThera, EMA/488088/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000165/WC500147873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500147873.pdf)
169. Assessment report for Conbriza, EMA/561829/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000913/WC500137089.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000913/WC500137089.pdf)
170. Assessment report for Doribax, EMA/549030/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000891/WC500136534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000891/WC500136534.pdf)

171. Assessment report for Gilenya, EMA/357270/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002202/WC500129801.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500129801.pdf)
172. Assessment report for Evicel, EMA/66677/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000898/WC500143768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000898/WC500143768.pdf)
173. Assessment report for M-M-RVAXPRO, EMA/78481/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000604/WC500140918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000604/WC500140918.pdf)
174. Questions and answers on the review of orlistat-containing medicines, EMA/CHMP/113837/2012 Rev.1 [on line], [Cit. 20.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Orlistat\\_31/WC500122883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Orlistat_31/WC500122883.pdf)
175. Assessment report for Protelos and Osseor, EMA/CHMP/261595/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000561/WC500131785.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000561/WC500131785.pdf)
176. Assessment report for Ixiaro, EMA/265375/2012 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000963/WC500130410.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000963/WC500130410.pdf)
177. Assessment report for Kogenate Bayer and Helixate NexGen, EMA/10430/2013 [on line], [Cit. 20.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Kogenate\\_Bayer\\_Helixate\\_NexGen\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500164884.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Kogenate_Bayer_Helixate_NexGen_20/European_Commission_final_decision/WC500164884.pdf)
178. Assessment report for Tredaptive, EMA/45910/2013 [on line], [Cit. 20.9.2015].  
Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000889/WC500143412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000889/WC500143412.pdf)
179. Assessment report for Corlentor and Procolaran, EMA/734305/2014 [on line], [Cit. 21.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Corlentor\\_and\\_Procolaran\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500181901.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Corlentor_and_Procolaran_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500181901.pdf)

180. Assessment report for Iclusig, EMA/667786/2014 [on line], [Cit. 21.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Iclusig\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500177145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Iclusig_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500177145.pdf)
181. Assessment report for Maci, EMA/671958/2014 [on line], [Cit. 21.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Maci\\_20/WC500179151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Maci_20/WC500179151.pdf)
182. Assessment report for Protelos and Osseor, EMA/112925/2014 [on line], [Cit. 21.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Protelos\\_and\\_Osseor/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500162132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500162132.pdf)
183. Questions and answers on the recommendation to suspect the marketing authorization for Raptiva, EMA/CHMP/15525/2009 [on line], [Cit. 21.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500014492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500014492.pdf)
184. European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents, EMA/CHMP/739818/2009 [on line], [Cit. 21.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/11/WC500015569.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015569.pdf)
185. Annual report 2006, EMA/CMDv/70466/2006 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Annual\\_Report\\_2006\\_EMEA\\_CMDv\\_70466\\_2006.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/Annual_Report_2006_EMEA_CMDv_70466_2006.pdf)
186. Annual report 2007, EMA/CMDv/17781/2008 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Annual\\_report\\_\\_2007\\_\\_EMEA\\_CMDv\\_17781\\_2008.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/Annual_report__2007__EMEA_CMDv_17781_2008.pdf)
187. Annual report 2008, EMA/CMDv/33261/2009-final [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:

- [http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/CMDv\\_annual\\_report\\_2008\\_-\\_Final\\_EMEA-CMDv-33261-2009.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/CMDv_annual_report_2008_-_Final_EMEA-CMDv-33261-2009.pdf)
188. Annual report 2009, EMA/CMDv/626118/2009 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/CMDv\\_annual\\_report\\_2009\\_-\\_EMEA-CMDv-626118-2009\\_Final.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/CMDv_annual_report_2009_-_EMEA-CMDv-626118-2009_Final.pdf)
189. Annual report 2010, EMA/CMDv/190220/2011 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/A.06\\_Final\\_CMDv\\_annual\\_report\\_2010\\_14.10.11\\_EMA-CMDv-190220-2011.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/A.06_Final_CMDv_annual_report_2010_14.10.11_EMA-CMDv-190220-2011.pdf)
190. Annual report 2011, EMA/CMDv/862938/2011 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/2011\\_CMDv\\_annual\\_report.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/2011_CMDv_annual_report.pdf)
191. Annual report 2012, EMA/CMDv/696218/2012 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/2012\\_CMDv\\_annual\\_report.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/2012_CMDv_annual_report.pdf)
192. Annual report 2013, EMA/CMDv/73450/2014 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/170714\\_CMDv\\_annual\\_report\\_2013.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/170714_CMDv_annual_report_2013.pdf)
193. Annual report 2014, EMA/CMDv/67840/2015 [on line], [Cit. 23.9.2015].  
Dostupné z:  
[http://www.hma.eu/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/2014\\_CMDv\\_annual\\_report\\_01.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/2014_CMDv_annual_report_01.pdf)
194. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin určené k perorálnímu podávání v krmivu nebo pitné vodě prasatům, EMA/492247/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Tylosin\\_35/WC500172220.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Tylosin_35/WC500172220.pdf)
195. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro přípravek Suanovil 20 a související názvy, přípravek Captalin a související názvy a jejich generika, EMA/745255/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Suanovil\\_20\\_Captalin\\_35/WC500181767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Suanovil_20_Captalin_35/WC500181767.pdf)
196. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro přípravky Baytril 2,5% injekční roztok, Baytril 5% injekční roztok a Baytril 10% injekční roztok a související názvy a příbuzné veterinární přípravky, EMA/597442/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Baytril\\_injectable\\_and\\_generics\\_35/WC500178782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Baytril_injectable_and_generics_35/WC500178782.pdf)
197. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující gentamycin ve formě injekčních roztoků k podání koním, EMA/106359/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Gentamicin\\_solutions\\_35/WC500185367.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Gentamicin_solutions_35/WC500185367.pdf)
198. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin určené k perorálnímu podání, EMA/220679/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Colistin\\_oral\\_35/WC500185448.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Colistin_oral_35/WC500185448.pdf)
199. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro injekční lékové formy s dlouhodobým účinkem obsahující selenan barnatý pro všechny druhy zvířat určených k produkci potravin, EMA/197955/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Barium\\_selenate\\_35/WC500167705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Barium_selenate_35/WC500167705.pdf)
200. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny injekční a na hřbet nalévané veterinární léčivé přípravky obsahující doramektin, které jsou určeny k použití u všech druhů savců určených k produkci potravin, EMA/372468/2013 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Doramectin\\_35/WC500152551.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Doramectin_35/WC500152551.pdf)
201. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro přípravek Dexadreson 2 mg/ml a související názvy a jejich generika, EMA/539466/2013 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z:



- [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Dexadreson\\_35/WC500155700.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Dexadreson_35/WC500155700.pdf)
202. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující enrofloxacin určené k podání v pitné vodě kuřatům a/nebo krůtám, EMA/128744/2014 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/2014/04/WC500164989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/2014/04/WC500164989.pdf)
203. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující léčivé látky náležející do skupiny flukicidů, pro které nebyl stanoven maximální limit reziduí v mléce a které jsou určeny k použití u přežvýkavců produkujících mléko pro lidskou spotřebu, EMA/759491/2012 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Flukicides\\_35/WC500137491.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Flukicides_35/WC500137491.pdf)
204. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny premixy pro medikaci krmiva obsahující 40, 100 nebo 200 g tilmicosinu na kg premixu a podávané králíkům, EMA/294698/2012 [on line], [Cit. 25.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/tilmicosin\\_35/WC500130063.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/tilmicosin_35/WC500130063.pdf)
205. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny veterinární léčivé přípravky obsahující systémově podávané (parenterálně i perorálně) cefalosporiny 3. a 4. generace, které jsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin. EMA/967448/2011 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/cephalosporins\\_35/WC500121719.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/cephalosporins_35/WC500121719.pdf)
206. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro všechny síly prášků rozpustných ve vodě a perorálních roztoků obsahujících doxycyklin hyklát indikovaných k použití u drůbeže a utčených k podávání v pitné vodě. EMA/190025/2010 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Doxycycline\\_hyclate\\_35/WC500094633.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Doxycycline_hyclate_35/WC500094633.pdf)
207. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující kolistin v koncentraci 2 000 000 IU na ml a určené k podávání v pitné vodě zvířatům určeným k produkci potravin. EMA/189829/2010 [on line],

- [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Colistin\\_35/WC500093733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Colistin_35/WC500093733.pdf)
208. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující chinoliny včetně fluorochinolonů, které jsou určeny pro použití u zvířat určených k produkci potravin. EMA/186029/2010 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/quinolones\\_35/WC500094630.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/quinolones_35/WC500094630.pdf)
209. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro injekční veterinární přípravky obsahující ivermectin určené pro použití u skotu v dávce 200 µg ivermektinu na kilogram tělesné hmotnosti. EMA/471056/2009 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Ivermectin\\_35/WC500060251.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Ivermectin_35/WC500060251.pdf)
210. Doplňující stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 Suramox 15 % LA a související název Stabox 15 % LA. EMEA/344321/2008 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Suramox\\_35/WC500060814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Suramox_35/WC500060814.pdf)
211. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 35 pro veterinární léčivé přípravky obsahující účinné látky trimethoprim a sulfadiazine. EMA/457286/2008 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Tribriissen\\_35/WC500061420.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Tribriissen_35/WC500061420.pdf)
212. Opinion following an Article 35 referral for Micotil 300 and its associated names, EMEA/250814/2014 [on line], [Cit. 26.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Micotil\\_300\\_35/WC500171115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Micotil_300_35/WC500171115.pdf)
213. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 78 pro přípravek Pregsure BVD a související názvy, EMA/434219/2010 [on line], [Cit. 27.9.2015]. Dostupné z:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/Pregsure\\_BVD\\_78/WC500095959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/Pregsure_BVD_78/WC500095959.pdf)

214. Stanovisko na základě použití postupu podle článku 78 pro přípravek Hiprabovis pneumos injekční emulze pro skot a přípravky souvisejících názvů, EMA/CVMP/561772/2011 [on line], [Cit. 27.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/Referrals\\_document/hiprabovis\\_pneumos\\_78/WC500118689.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Referrals_document/hiprabovis_pneumos_78/WC500118689.pdf)
215. Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States, EMA/HMPC/322570/2011 Rev. 5 [on line], [Cit. 30.9.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf)
216. Generické léčivé přípravky. *Farmakoterapeutické informace* [on line]. 2012, č. 1, [Cit. 30.9.2015]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/obsah-2012>
217. CVMP strategy on antimicrobials 2011-2015, EMA/CVMP/287420/2010 [on line], [Cit. 1.10.2015]. Dostupné z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/07/WC500109137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109137.pdf)

