



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. ledna 2017

Inspekce, farmakovigilance humánních léčivých přípravků a výbory
EMA/749446/2016 Revize 1*

Pokyny k interpretaci spontánně hlášených případů podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků

Schválil Farmakovigilanční tým	listopad 2016
Přijal Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv	12. ledna 2017
Předloženo pro informaci Farmakovigilanční skupině EU pro dohled	30. ledna 2017

**Poznámka: aktualizace stávajících pokynů, jak interpretovat údaje o nežádoucích účincích léčivého přípravku, uvedených na portálu adrreports.eu (tj. veřejný přístup k údajům v databázi EudraVigilance) v důsledku rozšíření internetových stránek bude k dispozici na konci roku 2017.*



1. Úvod

Tento dokument obsahuje pokyny, jak interpretovat informace o spontánně hlášených případech podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Přináší také přehled o současných zavedených systémech farmakovigilance, jejichž cílem je monitorovat bezpečnost léčivých přípravků.

2. Definice nežádoucího účinku

Nežádoucím účinkem je odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená [1]. Běžně se označuje jako „vedlejší účinek“ nebo „nežádoucí účinek“ na rozdíl od nežádoucí příhody, která může a nemusí být způsobena léčivým přípravkem.

3. Klíčové aspekty

- Hlášení případů podezření na nežádoucí účinky pozorované u jednotlivých pacientů je základním postupem, o který se opírá farmakovigilance.
- Spontánní hlášení je důležitým mechanismem, s jehož pomocí mohou zdravotničtí pracovníci a spotřebitelé sdělit podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků orgánům pro regulaci léčivých přípravků nebo farmaceutickým společnostem. Tyto zprávy mohou vytvářet signály o potenciálních bezpečnostních otázkách, ale samy o sobě jen zřídka stačí k tomu, aby potvrdily, že určitý nežádoucí účinek u pacienta byl způsoben konkrétním léčivým přípravkem.
- Skutečnost, že bylo nahlášeno podezření na nežádoucí účinek, ještě nemusí znamenat, že pozorovaný účinek vyvolal léčivý přípravek, protože mohl být také způsoben léčeným onemocněním, novým onemocněním, které se u pacienta vyvinulo, nebo jiným léčivým přípravkem, který pacient užívá.
- Na jediný nahlášený případ je nutno pohlížet jako na dílek skládačky, která obvykle vyžaduje k sestavení celého obrázku další údaje. Takovými údaji jsou např. údaje z celosvětových hlášení spontánních případů, z klinických studií a epidemiologických studií. Posouzení a interpretace příčinné souvislosti se proto provádějí v souvislosti se všemi dostupnými relevantními údaji.
- Počet hlášených případů podezření na nežádoucí účinek jako takový není dostačující pro posouzení pravděpodobnosti, že byl účinek vyvolán konkrétním léčivým přípravkem. Je třeba zvážit i jiné faktory, jako je předchozí výskyt daného potenciálního nežádoucího účinku, rozsah a podmínky užívání léčivého přípravku, povahu účinku a také veřejné povědomí. Tyto informace je třeba vzít v úvahu při interpretaci počtu hlášených případů, aby se předešlo zavádějícím závěrům ohledně bezpečnostních profilů léčivých přípravků.

4. Monitorování bezpečnosti léčivých přípravků

Žádný léčivý přípravek ani očkovací látka nejsou zcela bez rizik. Všechny léčivé přípravky jsou schvalovány na základě toho, že pravděpodobné přínosy převyšují potenciální rizika. Aby bylo možné dojít při registraci k tomuto závěru, jsou posuzovány údaje z klinických studií provedených v průběhu vývoje léčivého přípravku. Nežádoucí účinky, ke kterým dochází vzácně nebo po delší době, však mohou vyjít najevo, až když přípravek užívá širší populace. Kromě toho přínosy a rizika léčivého přípravku podávaného v běžné zdravotní péči, kdy pacienti mohou trpět více než jedním onemocněním a mohou užívat více než jeden léčivý přípravek, obvykle nelze zkoumat dříve, než po jeho registraci. Proto poté, co je léčivý přípravek uveden na trh, vyžaduje jeho užívání u širší populace soustavné monitorování. Hodnocení poměru přínosů a rizik léčivého přípravku se může v průběhu času změnit vzhledem k přibývajícím poznatkům získaným z jeho užívání velkým množstvím lidí a rovněž díky dostupnosti nových možností léčby.

Monitorování bezpečnosti léčivých přípravků se nazývá farmakovigilance, kterou Světová zdravotnická organizace (WHO) definovala jako vědeckou a jinou činnost související s odhalováním, posuzováním, pochopením a prevencí nežádoucích účinků nebo jakýchkoliv jiných problémů souvisejících s léčivými přípravky [2].

5. Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení případů podezření na nežádoucí účinky pozorované u jednotlivých pacientů je základním postupem, o který se opírá farmakovigilance. Na počátku tohoto spontánního hlášení je podezření zdravotnického pracovníka nebo pacienta, že by pozorované projevy a příznaky mohly být způsobeny léčivým přípravkem. Příslušné orgány v členských státech vybízejí zdravotnické pracovníky, aby svá pozorování a podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků hlásili prostřednictvím národních systémů hlášení.

V příbalové informaci jsou pacienti také vyzýváni, aby svému zdravotnickému pracovníkovi sdělili všechny své negativní zkušenosti související s jejich léčbou. Kromě toho legislativa z roku 2010 týkající se farmakovigilance představuje základ pro zavedení systémů hlášení pacienty, ošetřujícími osobami a spotřebiteli v celé Evropské unii. Pacient, který nahlásí podezření na nežádoucí účinek, přináší farmakovigilanci další hodnotu a poskytuje užitečné informace o dopadu na životy pacientů. Tato hlášení jsou také cenným zdrojem informací pro odhalování potenciálních bezpečnostních signálů.

Zavedené národní systémy hlášení zajišťují, aby hlášeným případům věnovaly pozornost příslušné orgány a držitel rozhodnutí o registraci (tj. společnost, která léčivý přípravek dodává na trh), kteří tyto případy následně postoupí do databáze EudraVigilance.

Nejdůležitější je spontánní hlášení podezření na **závažné** nebo **dříve neznámé** nežádoucí účinky. Nežádoucí účinek je považován za závažný, pokud

- ohrožuje život nebo končí smrtí,
- vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení stávající hospitalizace,
- vede k přetrvávající nebo závažné invaliditě nebo pracovní neschopnosti, nebo
- jde o vrozenou poruchu/vadu.

Kromě toho existují další významné zdravotní příhody, které nemusejí bezprostředně ohrozit život nebo nevedou k úmrtí nebo hospitalizaci, ale mohou ohrozit pacienta nebo vyžadovat zásah (léčbu), který by zabránil některému z jiných výše uvedených stavů. Příklady takových příhod jsou alergický bronchospasmus (závažný problém s dýcháním) vyžadující ošetření na pohotovosti nebo v domácím

prostředí a také záchvaty/křeče a závažné krevní dyskrázie (poruchy krve) nevyžadující hospitalizaci. Za podezření na závažné nežádoucí účinky jsou také považovány významné zdravotní příhody.

Prioritou je také spontánní hlášení ohledně léčivých přípravků, které jsou nově dodávány na trh, z důvodu zatím omezených zkušeností s takovým léčivým přípravkem.

6. Zdroje a posouzení bezpečnostních signálů

Nové informace o možných rizicích se označují jako signál [3]. Signály dříve neznámých nežádoucích účinků nebo změn závažnosti, charakteru nebo četnosti známých účinků mohou pocházet z různých zdrojů dat zahrnujících spontánní hlášení, klinické studie a epidemiologické studie (včetně studií založených na registrech). Jakmile je signál zjištěn, je nutné provést výzkum, který riziko vyvrátí nebo potvrdí a kvantifikuje je. Tento výzkum zvažuje pravděpodobnost, že léčivý přípravek vyvolal daný účinek nebo přispěl k jeho vzniku, a pokouší se nalézt rizikové faktory a odhadnout četnost výskytu. Posouzení signálů bere v úvahu možné chyby v užívání léčivého přípravku nebo závady při výrobě.

7. Možná regulační opatření po posouzení

Po posouzení bezpečnostního signálu přijmou příslušné orgány rozhodnutí o nejvhodnějším regulačním opatření. Rozhodnutí může zahrnovat:

- požadavek na držitele rozhodnutí o registraci, aby provedl dodatečnou studii / dodatečné studie, které by přinesly další důkazy v této věci,
- změnu v informacích o přípravku¹, která bude podporovat bezpečné užívání přípravku, např. přidání upozornění pro zdravotnické pracovníky a pacienty týkající se projevů a příznaků, změna doporučeného dávkování nebo zařazení nových omezení v užívání léčivého přípravku u určité populace pacientů,
- pozastavení dodávání léčivého přípravku na trh po dobu probíhajícího výzkumu,
- stáhnutí registrace léčivého přípravku,
- v tuto chvíli není nutné další hodnocení ani opatření (otázka bezpečnosti je sledována prostřednictvím běžné farmakovigilance).

Informace o regulačním opatření jsou sdělovány zdravotnickým pracovníkům, pacientům a veřejnosti stanovenými způsoby a podle stanoveného harmonogramu, který odráží míru naléhavosti. Mezi stanovené způsoby sdělování patří zveřejnění informací na internetových stránkách, poskytování informací organizacím pacientů a zdravotnických pracovníků a sdělovacím prostředkům a také přímé zaslání informací zdravotnickým pracovníkům.

8. Dostupnost hlášených případů pro veřejnost

Systémy hlášení na národní úrovni a na úrovni EU vyhovují právním předpisům na ochranu osobních údajů, a proto jsou údaje v databázích příslušných národních orgánů a v databázi EudraVigilance odpovídajícím způsobem anonymizované a nejsou veřejnosti dostupné v plném znění. EudraVigilance [4] je databáze, kterou spravuje Evropská agentura pro léčivé přípravky ve spolupráci s příslušnými národními orgány v EU a která shromažďuje podezření na nežádoucí účinky hlášené v EU společně s hlášeními z území mimo EU předkládaná držiteli rozhodnutí o registraci v souladu s právními předpisy

¹ Informace o přípravku zahrnují název léčivého přípravku, souhrn údajů o přípravku, příbalovou informaci pro pacienty a označení na obalu.

EU. Politika přístupu do databáze EudraVigilance zajišťuje veřejný přístup k těmto údajům bez ohrožení utajení těchto údajů [5]. Veřejný přístup je k dispozici na adrese <http://www.adrreports.eu/>.

Anonymizované hlášené případy nebo hlášení o řadě anonymizovaných pozorovaných případů uvádějí také někdy zdravotničtí pracovníci ve vědeckých publikacích.

9. Další informace

Podrobnosti o opatřeních a postupech při provádění farmakovigilance v EU jsou uvedeny v dokumentech „*Good Pharmacovigilance Practices*“ (GVP) (Správná farmakovigilanční praxe) [6], zejména v modulu VI GVP „*Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*“ (Správa a hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků) a v modulu IX GVP „*Signal Management*“ (Správa signálů).

10. Odkazy

[1] Článek 1 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků: Úřední věstník Evropské unie; Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67. K dispozici na adrese http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_cs.pdf.

[2] Monitorovací centrum Uppsala (UMC), spolupracující centrum WHO pro mezinárodní monitorování léčivých přípravků. Slovník pojmů používaných ve farmakovigilanci. K dispozici na adrese <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>.

[3] Pracovní skupina CIOMS VIII. Praktické aspekty odhalování signálů v rámci farmakovigilance. Ženeva: Rada pro mezinárodní organizace lékařských věd, 2010.

[4] Evropská agentura pro léčivé přípravky. EudraVigilance. K dispozici na adrese http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5.

[5] Evropská agentura pro léčivé přípravky, přístup k datům v databázi EudraVigilance. K dispozici na adrese http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390.

[6] Správná farmakovigilanční praxe. K dispozici na adrese http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp.