

PHV-1 HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ HUMÁNNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Platnost od: 1. 2. 2004

Tento pokyn nahrazuje ty části UST–12, které se týkají povinností držitelů, provozovatelů a lékařů v oblasti hlášení podezření nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků. Pokyn neupravuje speciální povinnosti farmakovigilance klinického hodnocení.

Obsah

1	ÚVOD A OBECNÁ USTANOVENÍ.....	2
1.1	URČENÍ POKYNU.....	2
1.2	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	2
1.3	VZTAH K FARMAKOVIGILANCI KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉČIV, FARMAKOVIGILANCI V RÁMCI SPECIFICKÝCH LÉČEBNÝCH PROGRAMŮ A POUŽITÍ NEREGISTROVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ.....	2
1.4	LEGISLATIVNÍ A NORMATIVNÍ ZÁKLADY POKYNU.....	2
2	UPŘESNĚNÍ VÝZNAMU DEFINIC V OBLASTI FARMAKOVIGILANCE.....	3
3	HLÁSÍCI POVINNOSTI ZÚČASTNĚNÝCH STRAN.....	4
3.1	ZDRAVOTNÍČTÍ PRACOVNÍCI.....	4
3.2	DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI.....	4
3.2.1	Neodkladná hlášení.....	4
3.2.2	Ostatní hlášení.....	5
3.3	PROVOZOVATELÉ.....	5
3.4	HLÁSÍCI POVINNOSTI SÚKL VŮČI DRŽITELI.....	6
3.4.1	Neodkladné hlášení.....	6
3.4.2	Ostatní hlášení.....	6
3.5	DRŽITELÉ POVOLENÍ SOUBĚŽNÉHO DOVOZU LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ.....	6
4	ZPŮSOB A NÁLEŽITOSTI HLÁŠENÍ.....	7
4.1	MINIMÁLNÍ ÚDAJE.....	7
4.2	FORMA HLÁŠENÍ.....	7
5	ZPŮSOB DOPLŇOVÁNÍ INFORMACÍ O PŘÍPADECH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ (NÁSLEDNÁ HLÁŠENÍ, FOLLOW-UP).....	8
5.1	KDY PROVÁDĚT DOPLNĚNÍ INFORMACÍ.....	8
5.2	NÁLEŽITOSTI DOTAZU PRO FOLLOW-UP.....	8

Příloha: Formulář CIOMS

1 Úvod a obecná ustanovení

1.1 Určení pokynu

Pokyn blíže upravuje povinnosti zdravotnických pracovníků, držitelů rozhodnutí o registraci, provozovatelů a držitelů povolení souběžného dovozu v oblasti hlášení podezření na výskyt nežádoucích účinků humánních léčiv. Pokyn neupravuje farmakovigilanci v klinickém hodnocení léčiv.

Smyslem hlášení podezření nežádoucích účinků je poskytovat nové či závažné informace do farmakovigilančního systému zajišťujícího včasnou identifikaci signálů, které mohou představovat zdravotní riziko pro pacienty, případně mohou znamenat změnu bezpečnostního profilu přípravku. Díky identifikaci těchto rizik může být následně přistoupeno k opatřením pro jejich minimalizaci.

1.2 Seznam použitých zkratk

<i>Zákon</i>	Zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
<i>Vyhláška</i>	Vyhláška č. 473/2000 Sb., kterou se stanoví podrobnosti o registraci, jejích změnách, prodloužení, určování způsobu výdeje léčivého přípravku, o způsobu oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku a způsob a rozsah oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku jak vyplývá z pozdějších změn
<i>QP</i>	Osoba odpovědná za farmakovigilanci - <i>Qualified person</i> (§ 52a odst. 1 zákona)
<i>Držitel</i>	Držitel rozhodnutí o registraci - <i>Marketing Authorisation Holder</i>
<i>Provozovatel</i>	Provozovatel dle § 4 zákona
<i>SÚKL</i>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<i>NÚ</i>	Nežádoucí účinek
<i>SPC</i>	Souhrn údajů o přípravku

1.3 Vztah k farmakovigilanci klinického hodnocení léčiv, farmakovigilanci v rámci specifických léčebných programů a použití neregistrovaných léčivých přípravků

Farmakovigilance klinického hodnocení léčiv je upravena zvláštním pokynem. Při zajišťování farmakovigilance je však nutné vzít v úvahu zákonnou povinnost držitele shromažďovat veškerá podezření na nežádoucí účinky léčiv, které mají vztah k léčivým přípravkům příslušného držitele. Z toho vyplývá, že QP musí zajistit také shromažďování podezření na nežádoucí účinky z klinických hodnocení, ze studií zaměřených na poregistrační sledování bezpečnosti apod.

Podezření na výskyt nežádoucího účinku podléhají hlásicím povinnostem upraveným tímto pokynem tehdy, pokud dotčený léčivý přípravek je v České republice registrován, nebo je registrován centralizovanou procedurou Evropskou komisí (od vstupu ČR do EU), nebo se používá v režimu neregistrovaného léčivého přípravku či specifického léčebného programu.

1.4 Legislativní a normativní základy pokynu

Tento pokyn je vydáván ve smyslu § 52c odst. 4 zákona. Zákon transponuje směrnici 2001/83/ES a zohledňuje tedy i její ustanovení o farmakovigilanci. Tento pokyn dále zohledňuje mezinárodní standardy a pokyny Evropské komise a EMEA, zejména:

- Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9, Pharmacovigilance: Medicinal Products for Human Use
- CPMP/ICH/377/95-E2A – vychází ze standardu ICH E2A
- CPMP/ICH/3943/03 – vychází ze standardu ICH E2B(M)
- Doporučení CIOMS (Council for International Organisations of Medical Sciences) týkajících se uvedené problematiky, zejména:
 - CIOMS I - International Reporting of Adverse Drug Reaction
 - CIOMS II – International Reporting of Periodic Drug-Safety Update Summaries
 - CIOMS III – Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs
 - CIOMS IV – Benefit-Risk Balance for Marketed Drug- Evaluating Safety Signals

Pokyny Evropské komise a EMEA jsou dle § 52c odst. 5 zákona od vstupu ČR do EU platné též na území ČR.

Hlášení podle tohoto pokynu se provádí na formuláři CIOMS, a to v českém nebo anglickém jazyce. Česká verze formuláře je součástí tohoto pokynu a je dostupná ke stažení na www.sukl.cz – Léčiva – Farmakovigilance.

Změněn kód pole

2 Upřesnění významu definic v oblasti farmakovigilance

Nežádoucí příhodou (Adverse Event) se rozumí jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem (§ 2 odst. 24 zákona).

Tento pojem byl původně vyhrazen pouze pro oblast klinického hodnocení. Význam byl novelou zákona posunut i do běžné klinické praxe. Pojem “nežádoucí příhoda” tedy souhrnně označuje veškeré situace, kdy dojde k nepříznivé změně zdravotního stavu.

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction) se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčeni či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky (§ 2 odst. 22 zákona).

Nežádoucí účinek je pojem, který implikuje jistou míru kauzality. V klinické praxi tedy jde o nežádoucí příhodu, u které je možno vyslovit podezření na kauzální vztah k určitému léčivému přípravku či více přípravkům, jichž bylo použito v běžných dávkách. (Poznámka - v zaslepeném klinickém hodnocení lze použít pojem nežádoucí účinek až po odslepení případu.)

Takto definovaný nežádoucí účinek proto nezahrnuje:

- důsledky významného předávkování (intoxikace),
- důsledky významného poddávkování (neúčinnost)

Z legislativního hlediska sice nejde o nežádoucí účinky, ale pokud jsou tyto skutečnosti významné pro zdraví léčených osob, podléhají povinnosti hlášení zdravotnických pracovníků vůči SÚKL.

Závažnou nežádoucí příhodou (Serious Adverse Event, SAE) se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku (§ 2 odst. 25 zákona).

Závažná nežádoucí příhoda je definována výčtem svých důsledků či projevů, které se explicitně považují za závažné.

Aby se zabránilo možnému zbytečnému přetížení postupů správy dat, lze v situacích, kdy je možné s velmi vysokou pravděpodobností předem vyloučit kauzální vztah mezi pracovní neschopností a podáním léčivého přípravku (například chřipková epidemie v oblasti provádění klinického hodnocení), upustit od klasifikace nežádoucí příhody vedoucí k pracovní neschopnosti jako nežádoucí příhody závažné. Za všech okolností však jde o nežádoucí příhodu.

Závažným nežádoucím účinkem (Serious Adverse Reaction, SAR) se rozumí takový nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (§ 2 odst. 26 zákona).

Závažný nežádoucí účinek je definován výčtem svých důsledků či projevů, které se explicitně považují za závažné.

V případě, že nežádoucí účinek vede ke vzniku pracovní neschopnosti, či k jinému významnému omezení běžných denních aktivit jedince, je považován za závažný. Pracovní neschopnost se řadí do skupiny “serious incapacity or incapability/disability” – v příloženém překladu CIOMS formuláře jde o “závažné omezení aktivity”. Pokud však není pracovní neschopnost způsobena pozorovaným nežádoucím účinkem, není důvodem pro jeho klasifikaci jako nežádoucího účinku závažného.

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction) - se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi., například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (§2 odst. 27).

Neočekávanost je vymezena zejména rozpor s SPC. K jejímu stanovení proto nestačí pouhý fakt, že uvedený nežádoucí účinek je nebo není uveden v SPC. Jde o hodnocení rozporu s informací uvedenou v SPC, a to v povaze, závažnosti, četnosti výskytu (vzácný versus častý), či důsledku.

Neočekávanost u neregistrovaného léčivého přípravku se určuje na základě dostupné referenční informace (příbalový leták, literatura apod.).

Příklad: Pokud sekce 4.8 SPC obsahuje pojem “mírné alergické reakce”, lze anafylaktický šok s následkem smrti označit za závažný a neočekávaný nežádoucí účinek. Povahy reakce je sice alergická, avšak závažnost a důsledek je v rozporu s tím, co uvádí SPC.

Očekávanost či neočekávanost lze stanovit pouze u nežádoucího účinku. U nežádoucí příhody nelze určit podezřelý přípravek, proto ani nelze zjistit, dle jaké informace stanovit neočekávanost.

Závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Serious Unexpected Adverse Reaction) je takový nežádoucí účinek, který je dle výše uvedených definic zároveň závažný i neočekávaný. Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek se označuje také anglickou zkratkou SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction).

Rozdíl mezi nežádoucím účinkem a nežádoucí příhodou tkví v možnosti určení kauzality k podání léčivého přípravku či přípravků. U obou musí existovat alespoň časová následnost. Další posouzení závisí do značné míry na primární hlásící osobě, tedy zejména na ošetřujícím lékaři daného pacienta. Pokud tato osoba vysloví podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku či skupiny přípravků, NIKDO již nesmí tuto primární klasifikaci změnit. Při doplňování informací se často stane, že původní podezření se změní či zanikne a původně hlásící lékař nakonec prohlásí, že souvislost mezi podáním přípravku a nežádoucím účinkem neexistuje. Takové doplňující hlášení se zaznamená, avšak původní hlášení se NIKDY nevymaže z databáze podezření na nežádoucí účinky. V databázi jej však lze označit jako nesouvisející (not related). I když by takto označené případy splňovaly spíše definici nežádoucí příhody, v praxi se již vždy označují za nežádoucí účinky.

Nežádoucí příhoda je pojem pro jakoukoli nepříznivou změnu zdravotního stavu. Používá se jen do té doby, dokud nelze vyslovit alespoň podezření na to, že danou nepříznivou změnu zdravotního stavu mohlo způsobit podání konkrétního léčivého přípravku či přípravků (včetně placeba). Protože takové podezření nelze vyslovit zejména v podmínkách zaslepeného klinického hodnocení (ošetřující zdravotnický personál neví, co pacient užívá), používá se pojem nežádoucí příhoda zdaleka nejčastěji právě v klinickém hodnocení.

3 Hlásící povinnosti zúčastněných stran

3.1 Zdravotnickí pracovníci

Lékaři, farmaceuti a jiní odborní zdravotnickí pracovníci v ČR (zejména zdravotní sestry) mají zákonnou povinnost oznámit na SÚKL neprodleně:

- podezření ze závažného nežádoucího účinku
- podezření z neočekávaného nežádoucího účinku
- jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob související s použitím léčivého přípravku (předávkování, neúčinnost apod.).

Hlásit “neprodleně” znamená hlásit do 15 kalendářních dnů ode dne, kdy se o události zdravotnický pracovník dozvěděl. Aby bylo hlášení možné vyhodnotit, musí obsahovat alespoň minimální údaje (kapitola 4.1) a může být provedeno jakoukoliv ověřitelnou formou (poštou, faxem, telefonem, e-mailem, osobně).

3.2 Držitelé rozhodnutí o registraci

Farmakovigilanční povinnosti držitele jsou upraveny zejména v § 52a a § 52b zákona.

Držitel je povinen vést podrobné záznamy o veškerých podezřeních na nežádoucí účinky, které se vyskytly u jeho přípravků kdekoli na světě a o kterých byl informován, nebo které byly publikovány v odborné literatuře, vydávané především v anglickém jazyce. QP by měla držiteli zajistit takový systém pro sběr informací, který i aktivně získává informace o nežádoucích účincích, například prostřednictvím aktivních dotazů obchodních zástupců při jejich návštěvách lékařů.

3.2.1 Neodkladná hlášení

3.2.1.1 DRŽITEL - HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ Z ÚZEMÍ ČESKÉ REPUBLIKY

Následující záznamy musí držitel neprodleně (nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy se o výskytu podezření na NÚ nebo o NÚ dozvěděl) hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv:

A. podezření na závažný nežádoucí účinek registrovaného léčivého přípravku, který se vyskytl na území ČR, a o kterém jej informoval zdravotnický pracovník (§ 52b odst. 2)

Zdravotnickým pracovníkem se pro účely farmakovigilance rozumí zejména lékař, farmaceut či zdravotní sestra, kteří poskytují zdravotní péči. V případě, že je zdrojem hlášení zdravotnický pracovník, který má přímou povinnost hlášení vůči SÚKL, vyznačí držitel tuto skutečnost a možnost duplicity hlášení na hlásícím formuláři.

Lhůta 15 kalendářních dnů se začíná počítat ode dne 0 (nula), což je den, kdy informace o podezření na nežádoucí účinek obsahuje minimální požadované údaje a o této skutečnosti se dozvěděl některý z následujících subjektů:

- jakýkoli zaměstnanec nebo spolupracovník držitele rozhodnutí o registraci, a to včetně všech obchodních zástupců
- kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci nebo osoba, která s ní spolupracuje nebo pro ní pracuje
- zaměstnanec jiné společnosti, se kterou držitel spolupracuje např. na výzkumu, marketingu apod.

B. všechna ostatní podezření na závažné nežádoucí účinky, která obsahují minimální požadované údaje a došlo k nim na území ČR (§ 52b odst. 3)

Povinnost pod písmenem B. se váže především k případům publikovaným v odborné literatuře, ale může jít i o hlášení jiných osob než zdravotnických pracovníků (pacientů, advokátů, příbuzných postižených apod.) U těchto hlášení musí držitel vyvinout přiměřenou snahu k ověření ošetřujícím lékařem. Dokud není takto hlášené podezření na nežádoucí účinek ověřeno ošetřujícím lékařem, hlášení nesplňuje kritéria na hlášení. Lhůta 15 kalendářních dní se poté počítá od data ověření ošetřujícím lékařem.

Držitel má povinnost minimálně jednou týdně sledovat vědeckou literaturu (nebo toto sledování smluvně zajistit) a mít zajištěn přístup k systematickým přehledům literatury a referenčním databázím, jako je například Medline, Excerpta Medica, Embase nebo BMC. Informace získané z vědecké literatury se hlásí dle § 52b odst. 3 zákona, tedy jen tehdy, došlo-li k publikovaným NÚ na území ČR. Přivítáme připojení kopie publikované informace, pokud je její zaslání možné. Pokud je v publikaci zmíněno, že případ byl hlášen SÚKL, uvede se do hlášení upozornění na možnost duplicity.

3.2.1.2 DRŽITEL - HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ Z ÚZEMÍ MIMO ČR

Pro stanovení hlásících povinností se rozlišuje území ČR, států EU a třetích zemí (tedy území států mimo EU).

Od okamžiku vstupu ČR do EU platí povinnost hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky ze třetích zemí. Od vstupu tedy není nutné hlásit podezření na nežádoucí účinky z území států EU mimo ČR.

Do okamžiku vstupu ČR do EU se pro účely farmakovigilance považuje veškeré území mimo ČR za území třetí země.

Držitel je povinen hlásit do 15 kalendářních dnů na SÚKL všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky léčivých přípravků, které má registrovány v ČR a které se vyskytly na území třetí země. Lhůta 15 dnů se počítá dle stejného postupu jako v odstavci 3.2.1.1 A – tedy vztahuje se ke dni 0, kdy se některý z tam uvedených subjektů o podezření na závažný a neočekávaný nežádoucí účinek dozvěděl (jde o všechny spolupracující osoby, jak fyzické, tak právnické – tedy i o nadnárodní centrály a pobočky v jiných zemích!). Tento požadavek se vztahuje na:

- spontánní hlášení zdravotnických pracovníků kdekoli na světě
- hlášení pacientů, která jsou ověřena ošetřujícím zdravotnickým pracovníkem
- stimulovaná hlášení (solicited reports) z USA
- hlášení ze zahraničních studií (po odslepení velkých zahraničních studií, kdy dochází k hromadnému přehodnocení příhod na účinky, je možno po písemné dohodě s farmakovigilančním oddělením SÚKL řešit hlásící povinnost zvláštní zprávou (Safety Update) nebo v rámci nejbližšího PSUR).

3.2.2 Ostatní hlášení

Hlášení, která nesplňují kritéria podle předchozí kapitoly 3.2.1, jsou shromažďována a musí být k dispozici pro případnou vyžádání regulačními úřady nebo pro jimi prováděnou kontrolu. Všechna hlášení jsou zahrnována do periodických zpráv o aktualizaci bezpečnosti přípravku (§ 52b odst. 6 zákona) podle zvláštního pokynu.

3.3 Provozovatelé

Provozovatel je definován § 4 odst. 1 zákona takto:

- **výrobce léčivých přípravků**, osoba dovážející léčivé přípravky ze třetích zemí (§ 41 odst. 3), držitel povolení k výrobě transfuzních přípravků a surovin pro další výrobu (dále jen “zařízení transfuzní služby”), kontrolní laboratoř a výrobce léčivých látek,
- **distributor léčivých přípravků**, včetně distributorů s rozšířeným povolením podle § 42b odst. 5 nebo 7,
- fyzická nebo právnická **osoba oprávněná k poskytování zdravotní péče** podle zvláštních právních předpisů (např. lékař, farmaceut, zdravotní sestra, nebo celé zdravotnické zařízení),
- fyzická nebo právnická osoba oprávněná poskytovat veterinární péči podle zvláštních právních předpisů,

- fyzická nebo právnická osoba provádějící výzkum léčiv,
- fyzická nebo právnická osoba, která získala živnostenské oprávnění k nákupu, skladování a prodeji vyhrazených léčiv (dále jen "**prodejce vyhrazených léčiv**").

Obecnou a základní povinností provozovatele v oblasti farmakovigilance definuje § 18 odst. 1 písm. b) zákona:

Provozovatel je povinen při výskytu nežádoucího účinku nebo závady v jakosti léčiva vyhodnotit jejich závažnost a v případě potřeby provést veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení nepříznivého působení léčiva na nejnížší možnou míru, včetně jeho případného stažení z oběhu, a tato opatření, pokud jsou činěna v případě závady v jakosti nebo závažného nebo neočekávaného nežádoucího účinku a pokud je neoznámil držitel rozhodnutí o registraci, neprodleně oznámit SÚKL.

Provozovatel takové oznámení může provést jakýmkoliv ověřitelným způsobem, volí však co nejrychlejší formy komunikace (fax, telefon, email). V takových případech může také kontaktovat nepřetržitou službu SÚKL (viz www.sukl.cz). Rychlost oznámení by měla být úměrná povaze a závažnosti problému, v každém případě je však nejdelší lhůta pro výklad slova "neprodleně" 15 kalendářních dní.

Provozovatel – zdravotnický pracovník má zákonem stanoveny navíc další hlásící povinnosti, které jsou blíže specifikovány ve výše uvedené kapitole 3.1.

3.4 Hlásící povinnosti SÚKL vůči držiteli

3.4.1 Neodkladné hlášení

Příslušná povinnost je stanovena zákonem v § 52c odst. 2.

V případě, že oznamovatelem podezření ze závažného nežádoucího účinku, ke kterému došlo v ČR, je jiná osoba než držitel rozhodnutí o registraci a toto oznámení obsahuje alespoň údaje uvedené v § 9a odst. 1 vyhlášky, SÚKL informuje o tomto závažném nežádoucím účinku držitele rozhodnutí o registraci příslušného přípravku ve lhůtě nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy toto oznámení obdržel. Hlášení předává SÚKL bez osobních údajů o hlásící osobě či pacientovi (§ 9a odst. 1 a 5 vyhlášky).

Lhůta 15 dní se začíná počítat dnem nula (0), kdy bylo kterémukoliv pracovníkovi SÚKL oznámeno podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku, které obsahuje alespoň minimální údaje a bylo hlášeno zdravotnickým pracovníkem.

3.4.2 Ostatní hlášení

Držitel nebo jeho QP může požádat SÚKL o výpis všech podezření na nežádoucí účinky, hlášených na jeho přípravky SÚKL. Žádost musí obsahovat následující údaje:

- registrační čísla přípravků, pro které je výpis požadován
- období, za které je výpis požadován
- informace o provedené úhradě dle ceníku SÚKL.

V případě, že výpis požaduje QP pro více držitelů, či jej požaduje právnická osoba odlišná od osoby držitele, je nutné doložit oprávnění pro tuto žádost od právoplatného držitele.

Tato služba SÚKL je prováděna za úhradu nákladů dle platného ceníku.

3.5 Držitelé povolení souběžného dovozu léčivých přípravků

Od vstupu do EU musí podle § 28 odst. 7 písm. h) zákona držitelé povolení souběžného dovozu léčivých přípravků zajišťovat farmakovigilanci především sběrem dat o nežádoucích účincích a zaznamenané nežádoucí účinky oznamovat držiteli rozhodnutí o registraci referenčního léčivého přípravku a SÚKL.

Pokud jde o neodkladná hlášení podezření na nežádoucí účinky z území ČR, platí pro držitele povolení souběžného dovozu stejné povinnosti jako pro držitele rozhodnutí o registraci (viz kapitola 3.2.1). Pro zamezení duplicit **nehlásí** držitel povolení souběžného dovozu SÚKLu ta podezření na nežádoucí účinky dovezeného léčivého přípravku, která již prokazatelně nahlásil držiteli rozhodnutí o registraci referenčního léčivého přípravku v ČR.

Držitel povolení souběžného dovozu musí na požádání SÚKL poskytnout záznamy o všech jemu ohlášených podezřeních na nežádoucí účinky, včetně záznamů o jejich neodkladném předání držiteli rozhodnutí o registraci příslušného referenčního přípravku v České republice.

Datum doručení neodkladného hlášení od držitele povolení souběžného dovozu držiteli rozhodnutí o registraci referenčního léčivého přípravku je dnem 0 pro držitele rozhodnutí o registraci.

4 Způsob a náležitosti hlášení

4.1 Minimální údaje

Minimální požadované údaje uvedené v hlášení nežádoucího účinku jsou uvedeny ve vyhlášce § 9a odst. 1:

Oznámení podezření nebo výskytu nežádoucího účinku přípravku osobami, které jsou povinny podat toto oznámení podle zákona, obsahuje zejména:

- **údaje o léčené osobě**
(Iniciály, datum narození, věk a pohlaví, přičemž postačí sdělení alespoň jednoho z těchto údajů, v žádném případě se neuvádí rodné číslo)
- **identifikační údaje oznamovatele**
(Jméno, adresa a kvalifikace - lékař, sestra, lékárník apod. Identifikace držitele jako oznamovatele musí být úplná a jednoznačná)
- **popis nežádoucího účinku**
(Musí být uveden nejméně jeden nežádoucí účinek. Držitel uvádí nežádoucí účinky také v některé ze standardních terminologií, preferenčně MedDRA. Čím podrobněji je nežádoucí účinek popsán, tím lépe.)
- **název přípravku** či **léčivé látky** podané léčené osobě, **popřípadě další údaje umožňující identifikaci léčiva, podanou dávku a způsob podání.**
(Uvede se nejméně jeden léčivý přípravek či léčivá látka. Dalšími údaji se rozumí informace umožňující vyhodnocení případu, zejména dávkování, datum nástupu nežádoucího účinku, začátek a konec léčby, jiná současně podávaná léčiva nebo různé doplňky stravy, které obsahují léčivé látky atd. Pokud je pacient léčen více léčivými přípravky a hlásící osoba se domnívá, že existuje příčinná souvislost výskytu nežádoucího účinku s podáváním pouze některého či některých z nich, je třeba to v hlášení zřetelně vyznačit, pokud možno i s odůvodněním. V ostatních případech se považují všechny podávané přípravky za podezřelé stejným dílem. Pokud existuje podezření na interakci, uvede se mezi kterými přípravky, či přípravky a potravou apod.)

Pokud hlášení obsahuje osobní údaje pacienta, SÚKL dále nijak tyto údaje nezpracovává.

Minimální obsah hlášení vymezuje rozsah poskytovaných informací, na jejichž podkladě je možné zaslat informace považovat z legislativního hlediska za hlášení. Optimální je však s každým hlášením získat co nejvíce relevantních údajů známých k datu hlášení, a proto prosíme o uvedení maxima informací.

4.2 Forma hlášení

Zdravotníci pracovníci mohou hlásit jakýmkoliv způsobem – telefonem, faxem, emailem, poštou nebo osobně.

Ostatní zasílají svá hlášení na formuláři CIOMS (příklad české verze je v příloze), který je taktéž dostupný na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz, v rubrice Farmakovigilance) na adresu, fax či e-mail:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekcí klinického hodnocení léčiv a farmakovigilance
100 41 Praha 10, Šrobárova 48
fax: 271 732 377, 272 185 816
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Změněn kód pole

Změněn kód pole

Zejména pro hlášení ze zahraničí se preferuje elektronická forma hlášení na adresu Farmakovigilance@sukl.cz ve formátu XML a struktuře DTD dle ICH E2BM (CPMP/ICH/3943/03). Až do odvolání jsou akceptovatelné i následující formáty:

- pdf - dokumenty, které lze číst programem Acrobat Reader, musí však být povoleno vyhledávání,
- rtf - univerzální formát textových dokumentů,
- doc - dokumenty formátu MS Word 98 a vyšší,
- html - dokumenty splňující standardy html 4.0 a vyšší.

Elektronická hlášení mají být prováděna v souladu s normami ICH E2A a E2B, optimálně s využitím terminologie MedDRA (ICH M1) a normami elektronického hlášení (ICH E2BM a související). Pro zaslání zpráv je možno použít archivačních formátů zip a rar. Z bezpečnostních důvodů SÚKL neakceptuje samorozbalovací archivy s příponou exe apod.

SÚKL potvrzuje přijetí elektronických hlášení také elektronicky. Výjimečně a pouze na vyžádání je možné zaslat i písemné potvrzení poštou nebo faxem, v takovém případě však SÚKL zasílá jedno souhrnné potvrzení za všechna doručená hlášení v daný kalendářní den.

Protože existují různé požadavky na hlášení z území ČR a třetích zemí (do vstupu do EU rozuměj ze zahraničí), SÚKL žádá o nesměšování hlášení z České republiky a ze zahraničí v jedné e-mailové zprávě. Hlášení z České republiky musí být takto označena v poli "Věc" příslušného e-mailu - nejlépe začínající iniciály "CZ".

5 Způsob doplňování informací o případech nežádoucích účinků (následná hlášení, follow-up)

Úvodní hlášení obvykle neobsahuje všechny důležité informace o případu, protože často ještě nejsou v době hlášení známy (např. laboratorní hodnoty, pitevní zpráva apod.). Sledování případu a shromažďování dalších následných informací ("tzv. follow-up) je proto pro správné vyhodnocení jednotlivého případu velmi důležité. Jde o aktivitu náročnou na spolupráci zdravotnických pracovníků, držitele a SÚKL. V zájmu maximální produktivity této činnosti doporučujeme provádět follow-up **především v případech závažných nežádoucích účinků** a v situacích uvedených v kapitole 5.1.

Follow-up provádí držitel nebo SÚKL podle toho, kdo příslušné hlášení obdržel jako první (§ 9a odst. 6 vyhlášky). V případě časové shody učiní potřebné doplnění po vzájemné dohodě.

SÚKL neposkytuje kontaktní údaje na hlásící zdravotnické pracovníky (§ 9a odst. 5 vyhlášky). V případě zájmu držitele o follow-up případ, o kterém byl informován přes SÚKL, položí držitel či příslušná farmakovigilanční osoba dotazy farmakovigilačnímu oddělení SÚKL. V zájmu zvýšení úspěšnosti follow-up je vhodné položit dotazy co nejdříve, optimálně **do 5 dní od doručení oznámení SÚKL o hlášení NÚ** držiteli. Pracovníci farmakovigilance SÚKL se pokusí neodkladně získat požadované informace a do 15 dnů od položení dotazů držitelem či QP informují tazatele o výsledku.

V zájmu minimalizace obtěžování zdravotnických pracovníků postupnými dotazy na follow-up je optimální koordinovat činnost SÚKL a držitelů při doplňování informací. V případech závažných nežádoucích účinků, které byly hlášeny zdravotnickými pracovníky přímo SÚKL, a které byly prioritizovány pro follow-up, počká SÚKL 5 dnů na reakci držitele rozhodnutí o registraci (viz výše). Poté provede pokus o doplnění informací. Takto získané informace předá opět do 15 dnů od jejich získání držiteli rozhodnutí o registraci.

5.1 Kdy provádět doplnění informací

SÚKL doporučuje provádět follow-up při nejasnostech zejména v následujících případech:

- 1) je-li podezření na záadu v jakosti,
- 2) je-li nežádoucí účinek závažný a zároveň neočekávaný,
- 3) jde-li o zneužití přípravku,
- 4) jde-li evidentně o nesprávné použití, tedy použití v rozporu s SPC.

Držitelé nebo QP podávají dotazy na SÚKL následující formou:

- e-mailem na adresu farmakovigilance@sukl.cz,
- faxem na (+420) 272 185 816.

Změněn kód pole

5.2 Náležitosti dotazu pro follow-up

Dotaz pro follow-up musí obsahovat alespoň následující údaje:

- Datum dotazu
- Identifikační číslo hlášení, ke kterému se dotaz vztahuje
- Datum doručení příslušného hlášení
- Kontaktní údaje tazatele
- Stručná a přesná formulace otázek k doplnění informací

Dotazy je vhodné doplnit jejich odborným zdůvodněním. Čím stručnější a srozumitelnější je otázka či otázky k doplnění informací, tím větší je pravděpodobnost, že lékaři budou spolupracovat a na otázky odpoví.

Příloha č. 1: Formulář CIOMS

FORMULÁŘ CIOMS

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVA	
JMÉNO, ADRESA A TELEFON OSOBY PODÁVAJÍCÍ HLÁŠENÍ	

I. INFORMACE O NEŽÁDOUCÍM ÚČINKU

1. INICIÁLY JMÉNA A PŘÍJMENÍ PACIENTA	1a. ZEMĚ	2. DATUM NAROZENÍ Den Měsíc Rok	2a. VĚK (roky)	3. POHLAVÍ ☐ M ☐ F	4-6. NÁSTUP REAKCE Den Měsíc Rok	8-12. VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ VÝSLEDKU ZACHYCENÉ REAKCE ☐ PACIENT ZEMŘEL ☐ PŘIJAT DO NEMOCNICE KVŮLI REAKCI NEBO HOSPITALIZACE PRODLOUŽENA ☐ DOŠLO K TRVALÉ INVALIDITĚ NEBO VÝZNAMNÉMU OMEZENÍ AKTIVITY ☐ DOŠLO K OHROŽENÍ ŽIVOTA ☐ VROZENÁ VADA / DEFECT PLODU ☐ LÉKAŘSKY VÝZNAMNÁ UDÁLOST
7 + 13. POPIS NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU/U (včetně výsledků podstatných testů či laboratorních hodnot)						

II. INFORMACE O LÉČIVU/LÉČIVECH PODEZŘELÝCH Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU

14. LÉČIVO PODEZŘELÉ Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU (název přípravku včetně generického / nechráněného názvu)	2. ODEZNĚLA REAKCE PO 0. VYSAZENÍ LÉČIVA? ☐ ANO ☐ NE ☐ N.A.*
15. DÁVKOVÁNÍ	2. OBJEVILA SE REAKCE 1. ZNOVU PO OPĚTOVNÉM NASAZENÍ LÉČIVA? ☐ ANO ☐ NE ☐ N.A.*
16. ZPUSOB/Y PODÁNÍ	
17. INDIKACE	
18. ZAČÁTEK A KONEC PODÁVÁNÍ LÉKU (od / do)	19. CELKOVÁ DOBA PODÁVÁNÍ LÉKU

III. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ÚDAJE O PACIENTOVI

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

IV. DALŠÍ INFORMACE

24a. JMÉNO A ADRESA VÝROBCE/DRŽITELE REG. ROZHODNUTÍ	24b. KONTROLNÍ ČÍSLO VÝROBCE (ČÍSLO ŠARŽE)	(V PŘÍPADĚ KLINICKÉHO HODNOCENÍ UVEĎTE NÁZEV A ČÍSLO PROTOKOLU STUDIE)
24c. DATUM, KDY ZPRÁVU OBDRŽEL VÝROBCE / DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ /ZADAVATEL	24d. ZDROJ HLÁŠENÍ ☐ STUDIE ☐ LITERATURA ☐ ZDRAVOTNICKÝ PRACOVNÍK	
DATUM TOHOTO HLÁŠENÍ	25a. TYP HLÁŠENÍ ☐ PRVOTNÍ ☐ NÁSLEDNÉ	

^{*)}Neaplikovatelné

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, prosím, na adresu:

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVÉST NA DALŠÍCH STRANÁCH!

Státní ústav pro kontrolu léčiv

ZRUŠENO