A farmakovigilancia alapjai

avagy hogyan épülnek egymásra az egyes folyamatok a PV-n

Szokolóczi Orsolya dr.
Osztályvezető, Szignál- és Kockázatkezelési Osztály, Globális Farmakovigilancia Főosztály
Farmakovigilanciáért Felelős Személy helyettese (dQPPV)

2020. március 20.

RICHTER GEDEON

FELHÍVÁS

Kedves Hallgatók!

Az alábbi diasorban szereplő információk, tartalmi és képi anyagok kizárólag a jelen oktatás célját szolgálják.

Ezek bárminemű, akár részleges, akár egészében történő felhasználása az előadó előzetes írásbeli engedélye nélkül szigorúan TILOS!

Köszönettel,
Szokolóczi Orsolya

Egy kis Bemelegítés – RG PV Kisfilm

https://www.youtube.com/watch?v=0yJp3CE7atw&t=32s

Mi a Farmakovigilancia ?

Pharmacovigilance

- Pharmaco (görög) - gyógyszer
- Vigilance (latin) - éberség, őrködés, vigyázat
- „Őrködés” a gyógyszer biztonságos alkalmazása, hatékonysága, új vagy már ismert mellékhatások felett.

WHO - 2002

a gyógyszerek káros hatásaival, vagy gyógyszerrel kapcsolatos egyéb problémák észlelésével, értékelésével, megértésével és megelőzésével foglalkozó tudomány ill. tevékenység

Európai Bizottság

a gyógyszerek biztonságosságát folyamatosan nyomon követő,
azok kockázatának csökkentése és előnyeinek növelése érdekében kifejtett ténykedést felölelő eljárás és tudomány, kulcsfontosságú közegészségügyi tevékenység

Farmakovigilancia = biztonságos gyógyszeralkalmazás

Farmakovigilancia ≠ gyógyszermellékhatás-bejelentés

A Farmakovigilancia Feladatai

- Korábban ismeretlen gyógyszer okozta ártalmak azonosítása;
- A gyógyszerek kockázat/előny felmérése, kockázat-haszon becslés;
- A termékekkel, biztonságos alkalmazással, hatásossággal kapcsolatos információszolgáltatás a fogyasztók felé;
- A gyógyszer biztonságosabb alkalmazásával kapcsolatos intézkedések elősegítése, támogatása;
- Ezen intézkedések hatékonyságának monitorozása.

A Farmakovigilancia feladatai közé tartozik a gyógyszerbiztonság összes klinikai aspektusa is, amely kiterjed:

- klinikai fázisban levő gyógyszer biztonságosságának kezelésére;
- egészséges és beteg populációtól származó mellékhatás-bejelentésekre;
- a már piacon lévő gyógyszerrel végzett vizsgálatokra, értékelésekre, összegzésekre.

Jelen előadás fókusza
a már piacon lévő gyógyszerekkel kapcsolatos farmakovigilancia tevékenységek (posztmarketing farmakovigilancia) bemutatása

Mire Jó a Farmakovigilancia ?

Klinikai vizsgálatok

Mindennapi orvosi gyakorlat

Mit jelent a Farmakovigilancia egy Gyógyszergyártónál ?

Szigorúan szabályozott környezet

Európai Uniós szabályozás és felügyelet

- **Európai Gyógyszerügynökség - European Medicines Agency (EMA)**
  az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek tudományos kiértékelését, felügyeletét és biztonságosságuk figyelemmel kísérését végzi az EU-ban
- **Good Pharmacovigilance Practices - GVP**
- 2012. júliusától érvényes
- Modulok által szabályozott
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

Nemzeti szintű felügyelet

- EU-n belül és kívül (USA, FÁK országok, Latin-Amerika, Japán, Ausztrália, egyéb területek)
- **Magyarország – OGYÉI** (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet)
- Rendszeres ellenőrzések (Inspekciók)

A Richter és a Farmakovigilancia

~ 200 hatóanyag, ~ 400 formuláció

Jelenlét > 50 országban

- Különböző régiók – eltérő elvárások

Magyarországi (budapesti) központ

- A Vállalatcsoport farmakovigilancia rendszerének kialakítása és működtetése
- A termékek gyógyszerbiztonsági profiljának meghatározása és folyamatos nyomon-követése
  Szükséges intézkedések kidolgozása és felügyelete
- Iránymutatás az országok számára

Erősen szabályozott, hatóságok által rendszeresen ellenőrzött folyamatok és tevékenységek

A Farmakovigilancia Folyamata

Egyedi gyógyszerbiztonsági eset

Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés

Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly

Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

Egyedi gyógyszerbiztonsági eset

Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés

Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly

Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

Az Adat: Egyedi Gyógyszerbiztonsági Eset

Nemkívánatos reakció (Adverse Drug Reaction (ADR))

A beteg szervezetében fellépő minden olyan **kedvezőtlen** (klinikai, laboratóriumi vagy egyéb) **változás**, mely az **adott gyógyszer alkalmazása során** jelentkezett, illetve a gyógyszer alkalmazása és az esemény fellépte között **ok-okozati összefüggés VAN**, vagy legalábbis ez nem zárható ki teljes bizonyossággal.

Egyedi gyógyszerbiztonsági eset

- Individual Case Safety Report - ICSR
- **egy adott gyógyszerrel** kapcsolatosan
- **egy adott betegnél**
- **egy adott időpontban** felmerült
- **egy vagy több nemkívánatos reakció** (ADR)

Egyedi esetek validitási kritériumai

- azonosítható **bejelentő**
- azonosítható **beteg**
- azonosítható **gyógyszer**
- azonosítható **nemkívánatos reakció**

Egyedi Esetek „Gyűjtői”

Hatóságok

- Nemzeti adatbázisok (EU és EU-n kívüli hatósági adatbázisok)
- Központi EU adatbázis – EudraVigilance (EMA) - http://www.adrreports.eu/hu/search_subst.html#
- WHO VigiBase (Uppsala Monitoring Centre) - http://www.vigiaccess.org/

Törzskönyvi engedély tulajdonosa (gyártó)

- **Validált gyógyszerbiztonsági adatbázis**

Klinikai vizsgálat szponzora

- Gyógyszeripari
- Akadémiai (független kutató intézmények)

„Kutató” orvosok – Publikációk

Mellékhatások bejelentése – Nemzeti Hatósághoz

https://www.ogyei.gov.hu/on_line_mellekhatas_jelentes_egeszsegugyi_szakembereknek/

OGYÉI Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

BEJELENTÉS FELTÉTELEZETT GYÓGYSZER-MELLÉKHATÁSRÓL

Kérjük, törekedjen a bejelentőlap minél pontosabb és részletesebb kitöltésére!

A BEJELENTŐ ADATAI

A bejelentő neve:	**A bejelentés dátuma:**
A bejelentő munkahelye és címe:	**A bejelentő:** ☐ orvos ☐ gyógyszerész ☐ egyéb egészségügyi szakember ☐ beteg vagy hozzátartozó
A bejelentő e-mail címe:	**A bejelentő telefonszáma:**

A BETEG ÉS A MELLÉKHATÁS ADATAI

Beteg nevének kezdőbetűi:	**Születési dátum vagy életkor:**	**Beteg neme:** ☐ férfi ☐ nő	**Mellékhatás kezdetének dátuma:**	**Mellékhatás végének dátuma:**
Mellékhatás részletes leírása (a mellékhatás szempontjából fontos vizsgálatok eredményeivel, a mellékhatás kezelésének leírásával):				**A mellékhatás súlyosság szerinti besorolása:** ☐ a beteg meghalt ☐ a beteg élete veszélyben volt ☐ kórházi kezelés vált szükségessé vagy a beteg kórházi kezelése meghosszabbodott ☐ rokkantság vagy jelentős egészségkárosodás lépett fel ☐ születési rendellenesség alakult ki ☐ egyéb okból volt súlyos a mellékhatás Indoklás: ☐ nem volt súlyos a mellékhatás
A mellékhatás: ☐ megszűnt ☐ tünetei javulnak ☐ változatlanul fennáll vagy súlyosbodik ☐ következményével gyógyult ☐ kimenetele halálos volt, a halál dátuma: ☐ kimenetele nem ismert			**Milyen intézkedés történt a gyógyszerrel?** ☐ megszakították a kezelést ☐ csökkentették az adagot ☐ emelték az adagot ☐ nem történt intézkedés ☐ nem ismert ☐ nem volt szükség újabb adagra	
Megszűnt-e a mellékhatás a gyógyszeradagolás leállításával? ☐ igen ☐ nem ☐ nem ismert			**Újra jelentkezett-e a mellékhatás ismételt alkalmazás esetén?** ☐ igen ☐ nem ☐ nem ismert	

A GYANÚSÍTHATÓ GYÓGYSZEREK ADATAI

Kérjük, adja meg azokat a gyógyszereket, amelyeket a mellékhatás előidézésével gyanúsít!

Gyógyszer vagy hatóanyag neve* és gyógyszerformája	**Adagolás és az alkalmazás módja**	**A kezelés kezdete és vége**	**Indikáció**

*Biológiai készítmények esetén a gyógyszer nevét kérjük, minden esetben adja meg, egyúttal tüntesse fel a készítmény gyártási számát is!

AZ EGYÜTT ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK ADATAI

Kérjük, adja meg azokat a gyógyszereket, amelyeket a beteg a mellékhatás kialakulásával egyidejűleg szedett!

Gyógyszer vagy hatóanyag neve és gyógyszerformája	**Adagolás és az alkalmazás módja**	**A kezelés kezdete és vége**	**Indikáció**

KÓRTÖRTÉNET ÉS EGYÉB INFORMÁCIÓ

Kérjük, adja meg a beteg korábbi és jelenleg fennálló betegségeit, azok fennállásának időtartamát, illetve az esetleg alkalmazott gyógyszereket, azok adagját és a használat időtartamát, illetve bármilyen fontos információt az esettel kapcsolatban, amire az űrlap eddig nem kérdezett rá, vagy nem volt lehetőség kifejteni! Amennyiben ismert, kérjük, adja meg a készítmény gyártási számát.

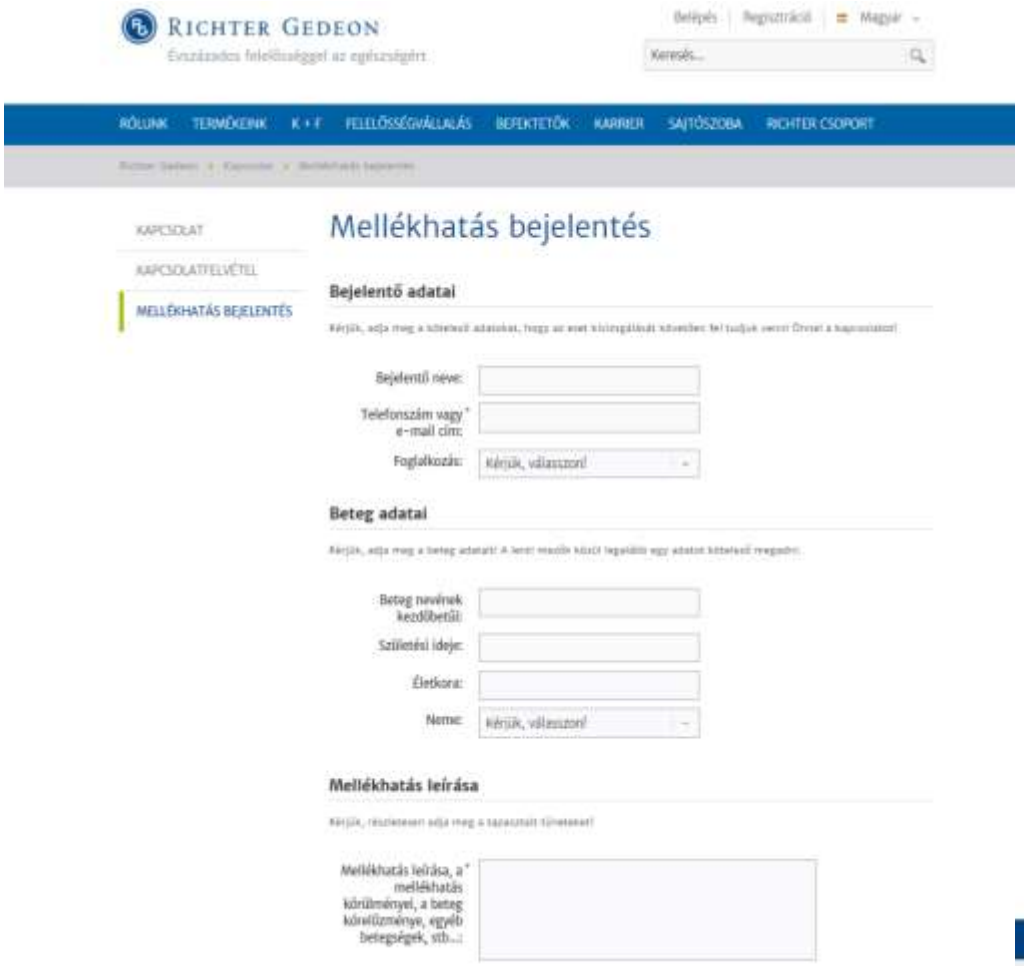
Email küldése **Nyomtatás**

Az **E-mail küldése** gombra kattintva bejelentését elektronikus úton küldheti el az OGYÉI-nek, míg a **Nyomtatás** gombra kattintva kinyomtathatja azt és faxon (06-1-886-9472) vagy levélben (1372 Budapest Pf. 450) is visszaküldheti.

Köszönjük együttműködését!

BEJELENTÉS – TÖRZSKÖNYVI ENGEDÉLY TULAJDONOSÁHOZ

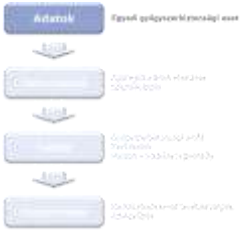
http://www.richter.hu/hu-HU/kapcsolat/Pages/Mellekhatasbejelentes.aspx

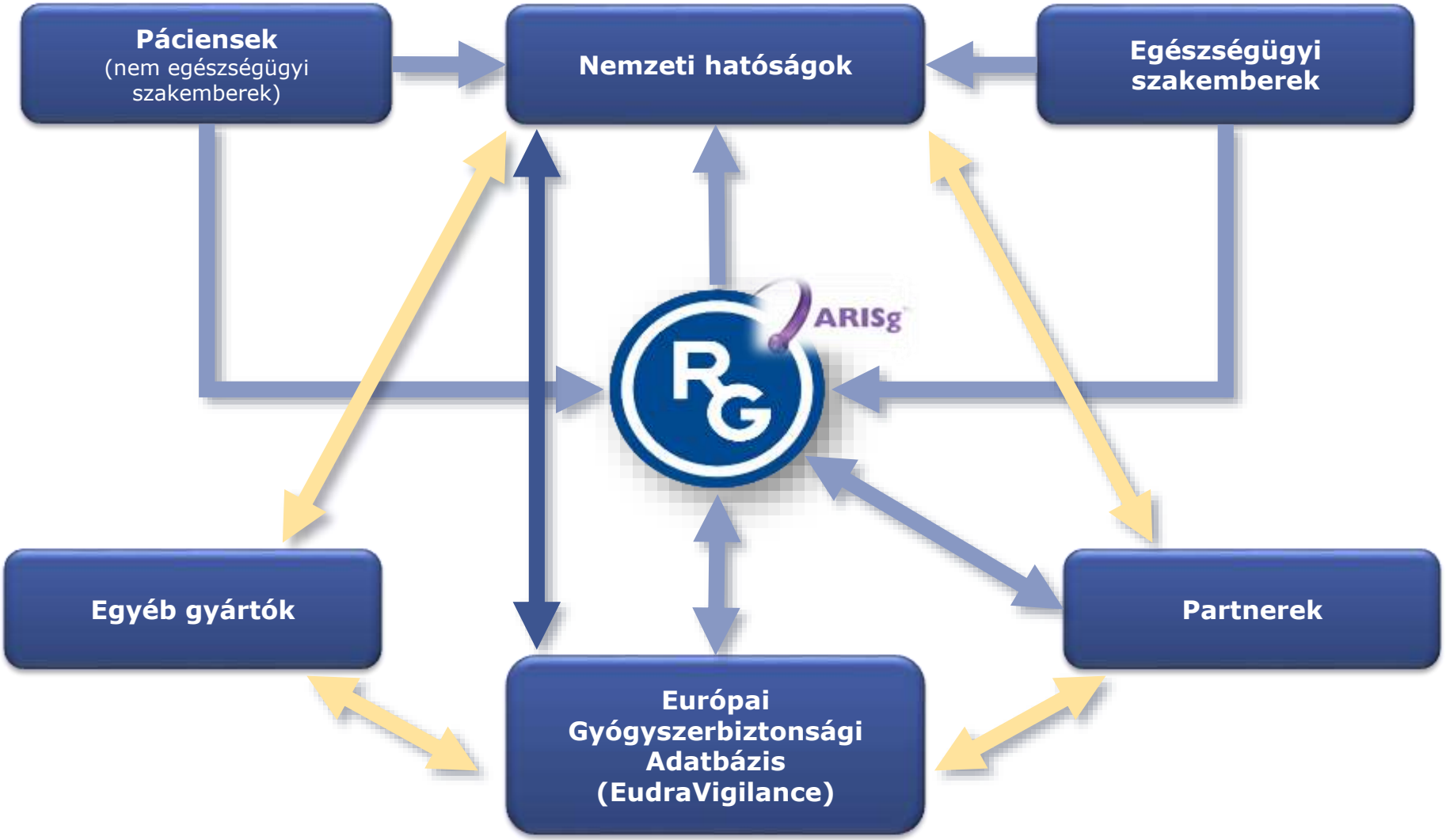


Bejelentések Fogadása

- **Vállalati honlapon keresztül**
  http://www.richter.hu/hu-HU/kapcsolat/Pages/Mellekhatasbejelentes.aspx
- **Dedikált email-cím: drugsafety@richter.hu**
- **Orvosi információs szolgálaton keresztül: (1) 505-7032**
  (24 órás elérhetőség)
- **Minőségi reklamációkból: qualitycomplaints@richter.hu**
- **Bármely alkalmazotton keresztül – éves rendszeres ismétlődő oktatás**

Egyedi Gyógyszerbiztonsági Jelentések Útja





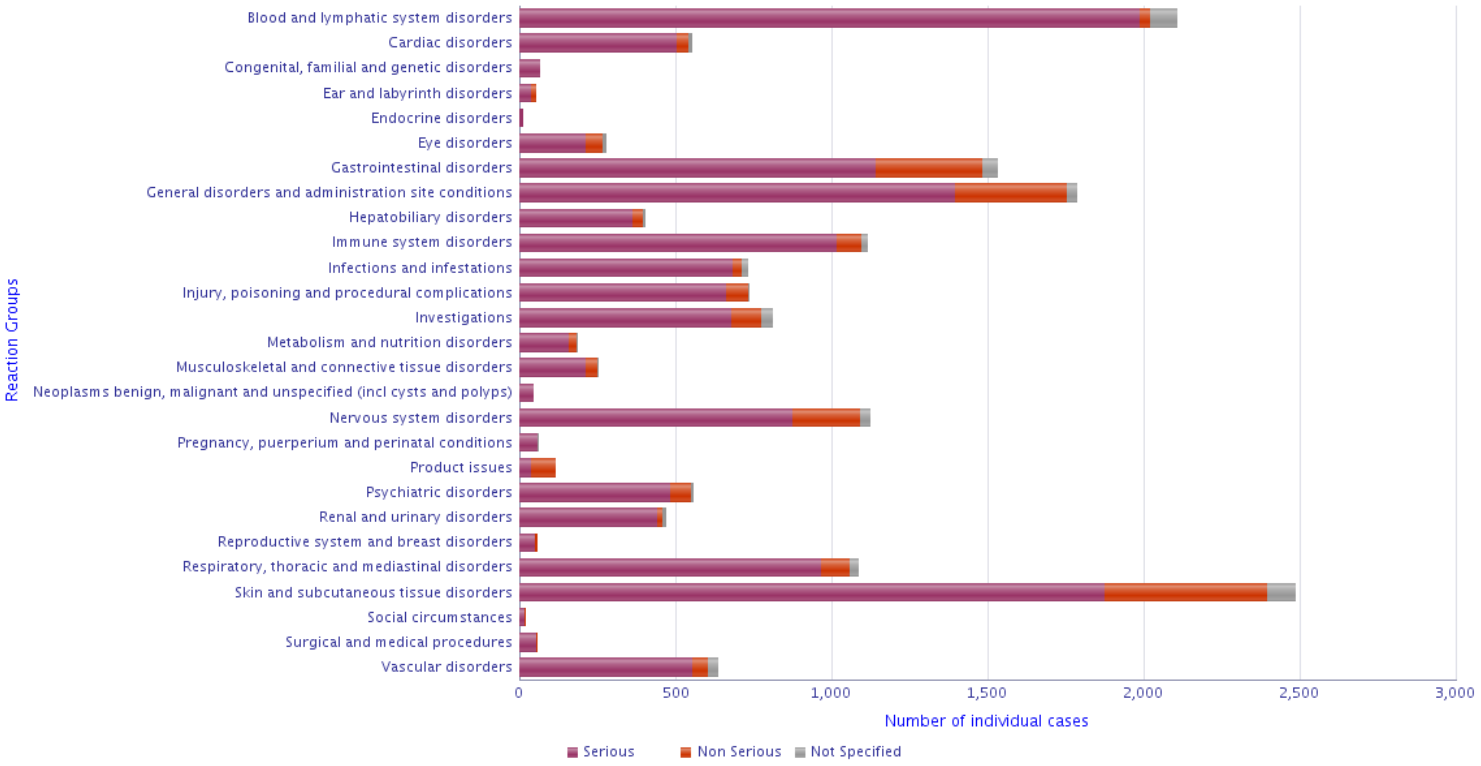
EUDRAVIGILANCE

Az Európai Gyógyszerügynökség által 2012-ben elindított nyilvános hozzáférés a (feltételezett, nem kívánt gyógyszerhatásokként is hivatkozott) feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentésekhez

http://www.adrreports.eu/hu/search.html

Choose how you want to see the number of individual cases identified in EudraVigilance for **METAMIZOLE** (up to Mar 2019)

Kb. 8 millió esethez mintegy 13 millió jelentés

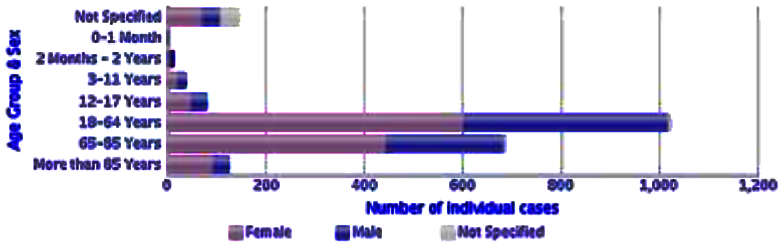


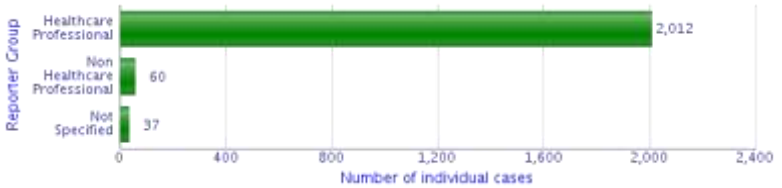
EUDRAVIGILANCE

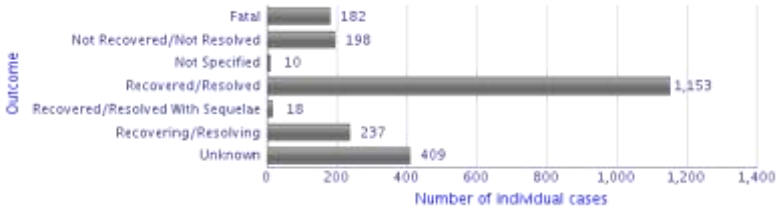
Choose a Reaction Group and then a Reported
METAMIZOLE (up to Mar 2019)

Reaction Groups & Reported Suspected Reaction

Number of individual cases by Age Group & Sex, Reporter Group and Outcome



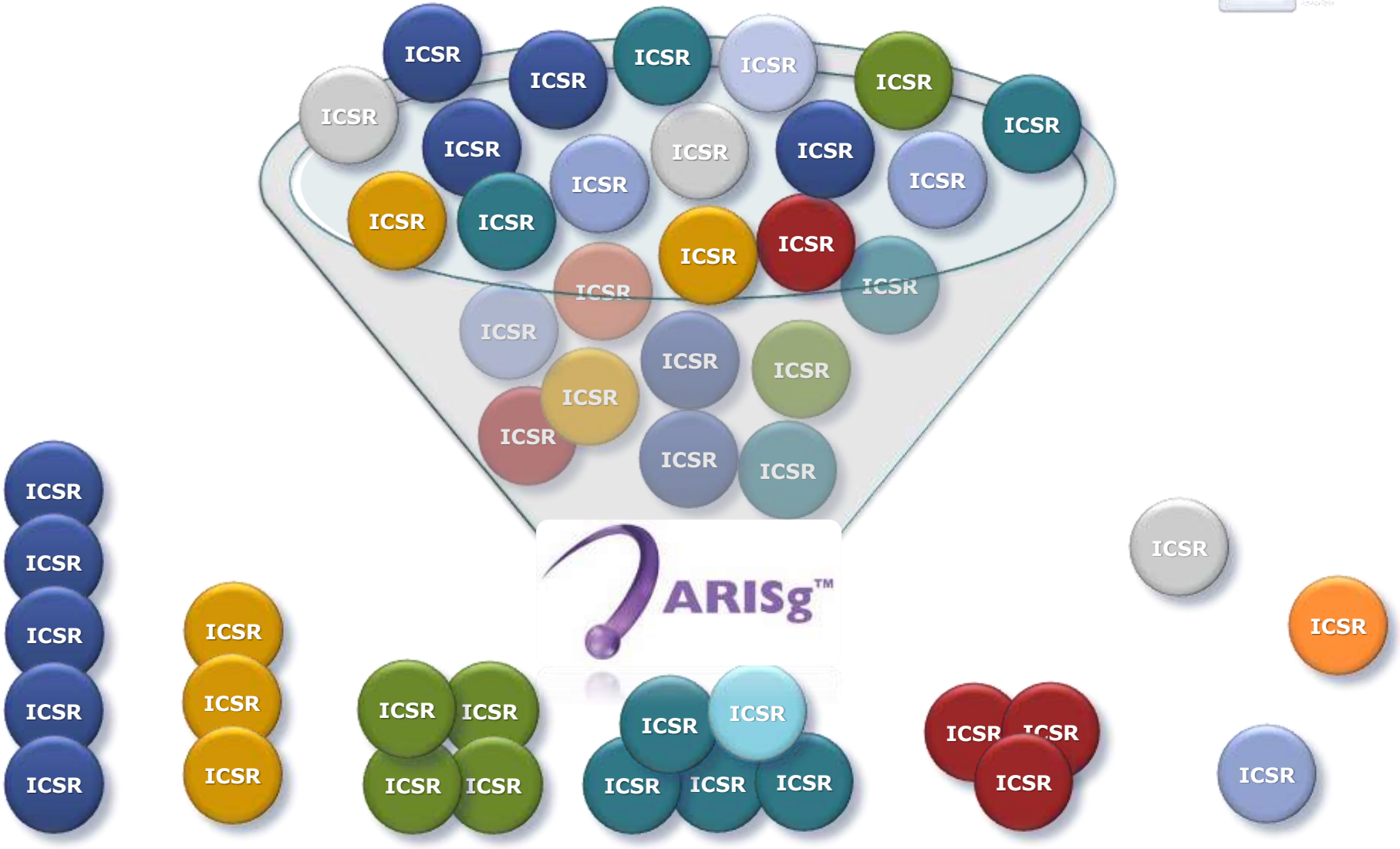




Reaction Groups
Blood and lymphatic system
Reported Suspected Reaction
Agranulocytosis, Granulocytopenia

Adatok
Egyedi gyógyszerbiztonsági eset
Információ
Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés
Tudás
Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly
Intézkedés
Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

Az Információ: Aggregált Adatok



AZ ADATOK EGYSÉGES NYELVE: MedDRA

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

- Nemzetközi kódoló szótár világszerte használt orvosi terminológiával
- Több mint 67 ezer alacsony szintű kifejezést (LLT),
- Több mint 18 ezer orvosi, előnyben részesített kifejezést (PT) tartalmaz
- Összesen 26 szervrendszerhez (SOC) csoportosítva.
- Kötelező a nemkívánatos gyógyszerreakciók jelentésénél az EU-ban
- Kötelező a használata az alkalmazási előírásban (4.1.; 4.8.)

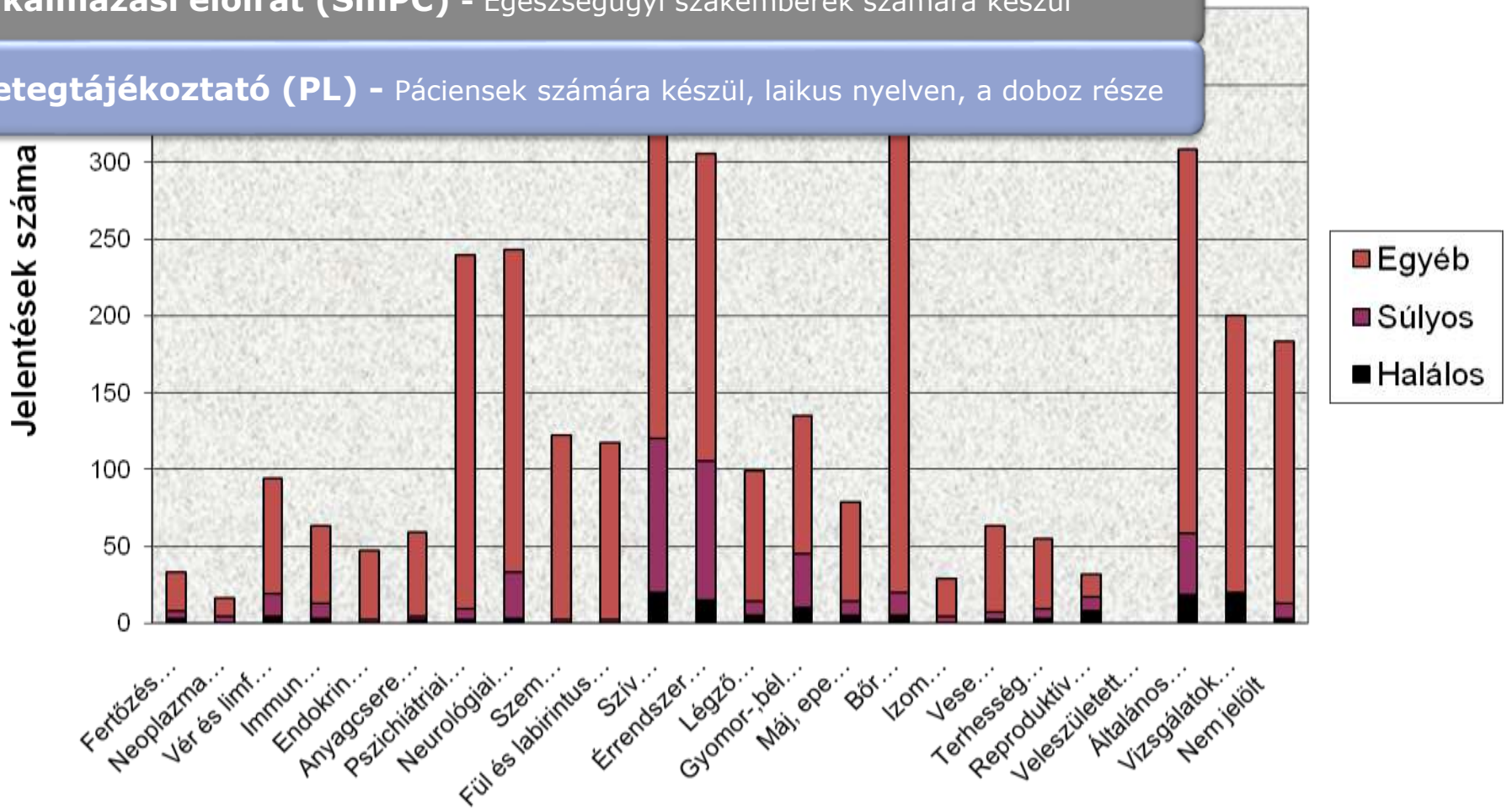
Adatok
Egyedi gyógyszerbiztonsági eset
Információ
Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés
Tudás
Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly
Intézkedés
Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

A Tudás: Gyógyszerbiztonsági Profil

Biztonsági Törzsadatlap (CCDS- Comapny Core Data Sheet) –
A Törzskönyvi Engedély Tulajdonosának gyógyszerbiztonsági „véleménye” a termékről

Alkalmazási előírat (SmPC) - Egészségügyi szakemberek számára készül

Betegtájékoztató (PL) - Páciensek számára készül, laikus nyelven, a doboz része



A TUDÁS: KOCKÁZATOK

„A kockázatok és mellékhatások tekintetében olvassa el a betegtájékoztatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét”

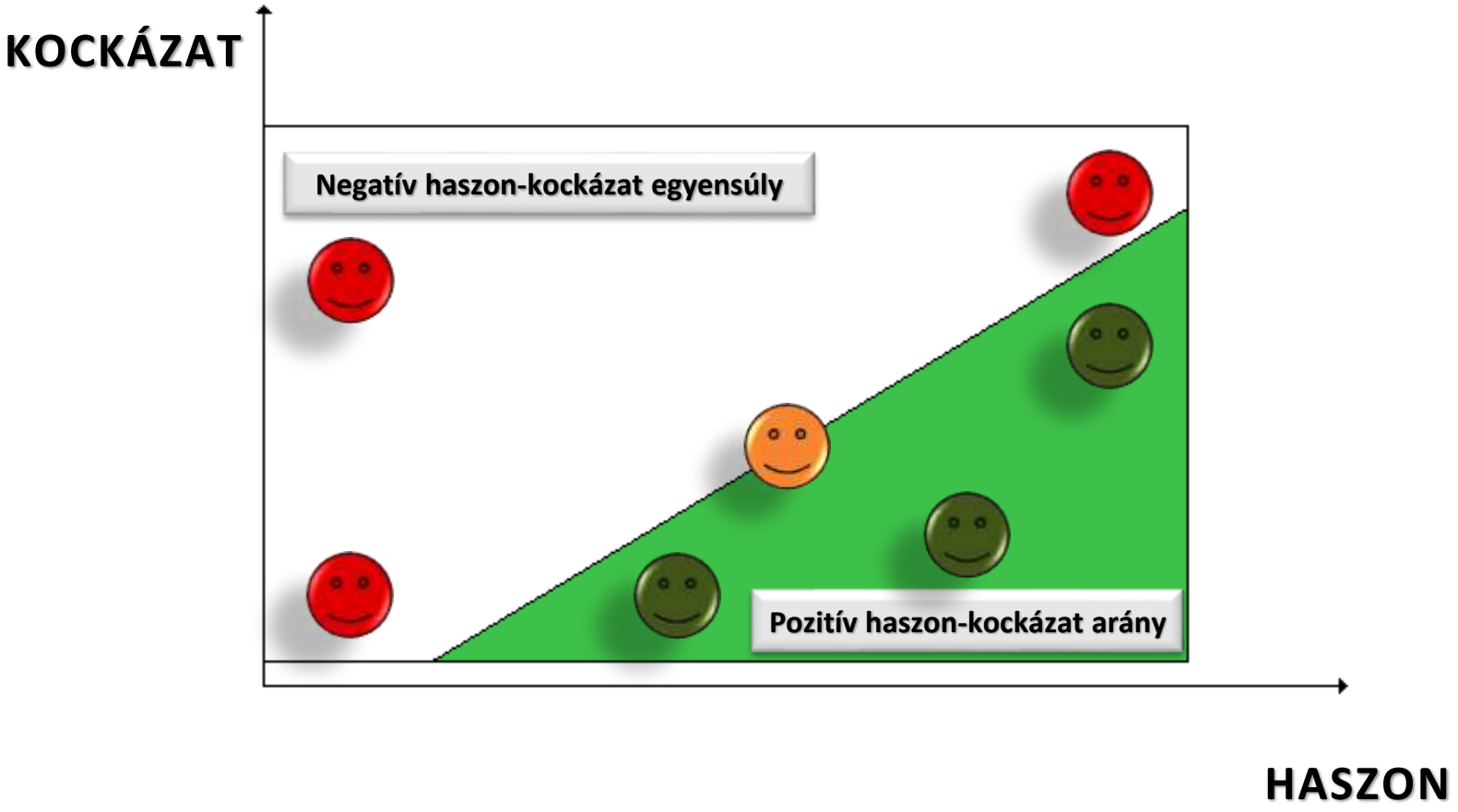
Kockázatok ≠ Mellékhatások

- Nemkívánatos reakciók – nem az összes, betegtájékoztatóban/alkalmazási előíratban felsorolt mellékhatás
- Speciális célcsoportok – pl. terhesek, gyerekek, idősek
- Nem megfelelő célcsoportban való alkalmazás – pl. 1 év vagy 10 kg alatti csecsemők, súlyos veseelégtelenségben szenvedők
- (Gyógyszer) kölcsönhatások – pl. az együttadott gyógyszer a vérszintet növeli ➔ toxicitásveszély
- Helytelen használat – túl sokáig adagolt gyógyszerek ➔ hozzászokás
- Felírási hibák – pl. túl alacsony dózis vagy túl rövid ideig tartó alkalmazás ➔ rezisztencia

Kockázatok

- Azonosított kockázat, potenciális kockázat, hiányzó információ
- Fontos vs. Nem fontos kockázatok

A Tudás: Haszon-Kockázat Egyensúly



Adatok

Egyedi gyógyszerbiztonsági eset

Információ

Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés

Tudás

Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly

Intézkedés

Kockázatcsökkentő tevékenységek

Az Információ: Szignálok #1

A gyógyszerbiztonsági profil NEM állandó, idővel változik

Szignál = Jelzés

A gyógyszerbiztonsági szignál egy olyan új vagy ismert mellékhatásról szóló információ, mely ok-okozati összefüggést feltételez a gyógyszer alkalmazása és a károsító esemény között, s további értékelés szükségességét vonja maga után

- Lehet egyetlen egyedi gyógyszerbiztonsági jelentés
- Aggregált adatok elemzése közben felbukkanó új aspektus
  Rendszeres (pl. havi) statisztikai szignál-detekció (saját adatbázis és Eudravigilance) + irodalomkeresés

Például

- Új, eddig nem ismert mellékhatás(ok)
- Ismert mellékhatás gyakoriságának növekedése
- Ismert mellékhatás súlyosságának fokozódása
- Fokozott kockázatú betegcsoport(ok) azonosítása
- Új, eddig nem ismert kölcsönhatás(ok)

AZ INFORMÁCIÓ: SZIGNÁLOK #2

A szignál megváltoztathatja

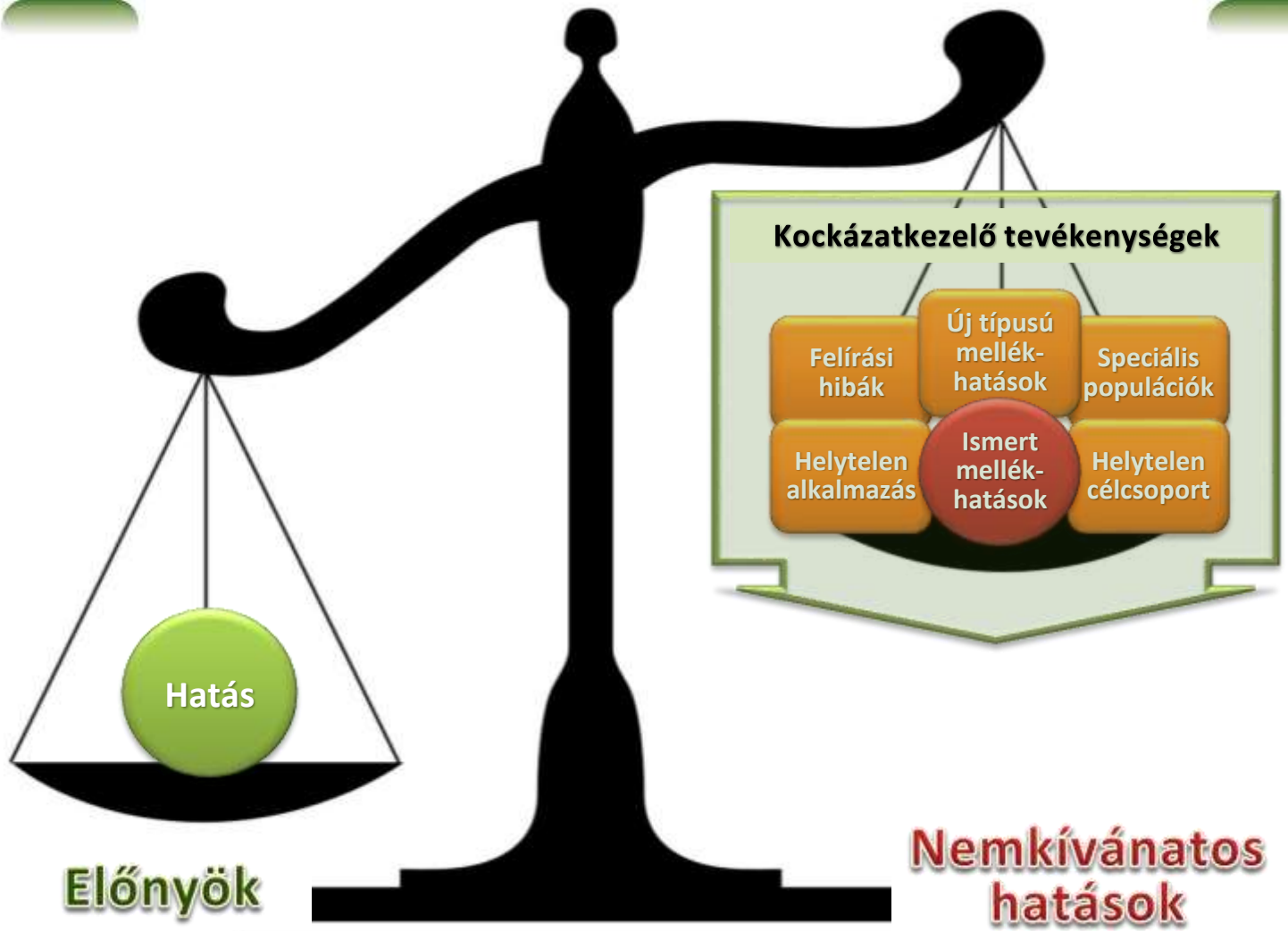
- **a gyógyszerbiztonsági profilt**
- **a haszon-kockázat egyensúlyt**
- **az alkalmazás feltételeit**

Betegtájékoztató, Alkalmazási Előírat módosítása szükséges

- Sürgős intézkedésként – egészségügyi szakemberek / betegek azonnali tájékoztatása
  Általában egyéb kommunikációs eszközök is kísérik
- Normál /rutin törzskönyvezési folyamatok keretében - hatóságok által meghatározott határidőkkel

Adatok
Egyedi gyógyszerbiztonsági eset
Információ
Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés
Tudás
Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly
Intézkedés
Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

A Haszon-Kockázat Egyensúly Változása



Aggregált Elemzések, Jelentések

Rendszeres (periodikus) hatósági összefoglaló jelentések

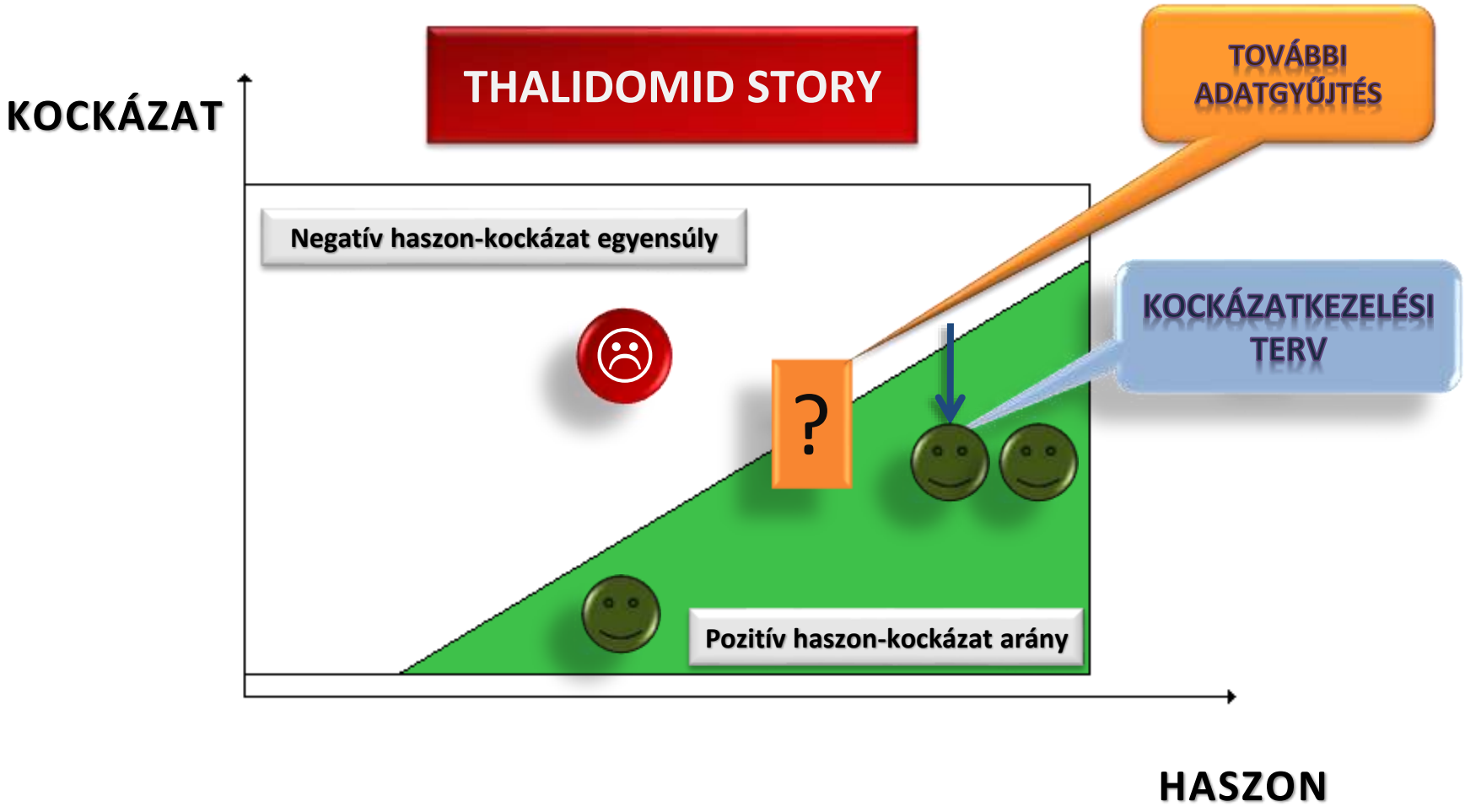
- Rutinszerű összefoglalók
- Aggregált adatok alapján
- Előre meghatározott szempontok szerint, sablonok alapján
- Egy adott periódusra vagy kumuláltan (a kezdetektől)
- **Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések**
  PSUR: Periodic Safety Update Report / **PBRER**: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
  EURD (European Reference Date) lista - https://www.ema.europa.eu/documents/other/list-european-union-reference-dates-frequency-submission-periodic-safety-update-reports_en-0.xls
- **Kockázatkezelési Tervek – RMP**: Risk Management Plan

Ad Hoc hatósági elemzések

- Felmerülő gyógyszerbiztonsági aggályok esetén
- Aggregált adatok alapján
- A felmerülő kérdések alapján
- Általában kumulatív adatokkal

Adatok
Egyedi gyógyszerbiztonsági eset
Információ
Aggregált adatok elemzése
Szignálképzés
Tudás
Gyógyszerbiztonsági profil
Kockázatok
Haszon – kockázat egyensúly
Intézkedés
Kockázatcsökkentő tevékenységek
Adatgyűjtés

Intézkedés: Adatgyűjtés, Kockázatcsökkentő Tevékenységek



Intézkedés: Adatgyűjtés, Kockázatcsökkentő Tevékenységek

„Rövidebb” törzskönyvezési idő, DE
A törzskönyv megszerzését / megtartását feltételhez kötik

Adatgyűjtés:

- Törzskönyvezés utáni gyógyszerbizonsági/hatékonysági vizsgálatok (PASS/PAES)
- Regiszterek
- Célzott visszakérdezés (Targeted Follow-up)

Fekete háromszög

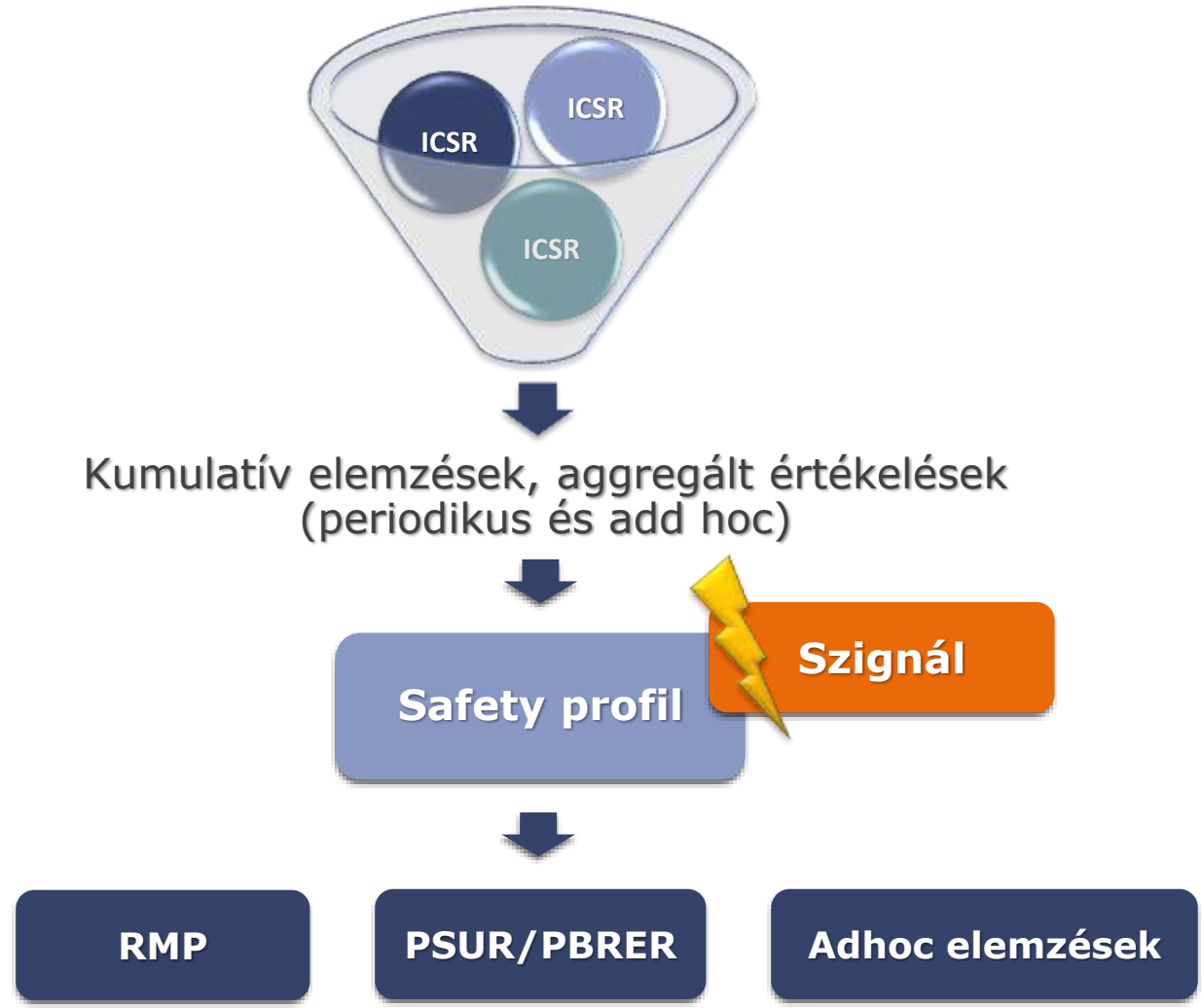
- Figyelemfelhívó jel az Alkalmazási Előíratban / Betegtájékoztatóban
- 5 évnél „fiatalabb” termék
- Adatgyűjtés folyamatban

Kockázatcsökkentő tevékenységek

- Alkalmazási Előírat / Betegtájékoztató módosítása / frissen tartása
- Egészségügyi szakemberek direkt tájékoztatása (DHPC levelek)
- Oktatóanyagok – egészségügyi szakembereknek / betegeknek

A Farmakovigilancia Folyamata

A GYÓGYSZERBIZTONSÁGI ADAT, INFORMÁCIÓ ÉS TUDÁS



Mire Jó a Farmakovigilancia ?

Klinikai vizsgálatok

Mindennapi orvosi gyakorlat

A Spontán Esetjelentések Jelentősége

Módszer	≥1/10 Nagyon gyakori	≥1/100 Gyakori	≥1/1000 Ritka	≥1/10000 Igen ritka	≤1/10000 Rendkívül ritka
Klinikai vizsgálat	##	##	#	—	
PM epidemiológiai módszerek		#	##	#	
Nemzeti adatbázisok		#	##	##	#
Nemzetközi adatbázisok				##	##

MIÉRT JÓ „JELENTENI”?

Jellegzetesen posztmarketing farmakovigilancia tevékenység révén felismerhető mellékhatások

- Anaphylaxis – anaphylaxias reakció, anaphylaxiás shock
- Stevens-Johnson syndroma
- DILI (drug induced liver injury) – különösen az idiosyncraticus típusa

Miért jelentsünk?

Hogy felismerjük a következőket

- Ritka mellékhatások
- Halmozódás
- Súlyosság fokozódása
- Már ismert mellékhatások új aspektusai
- Speciális betegcsoportok jellegzetességei
- Eltérő alkalmazásból eredő kockázatok

HOGYAN JELENTSÜNK?

- Jelentsünk minél többet
- Már ismert (alkalmazási előiratban/betegtájékoztatóban szereplő) mellékhatásokat IS!
- 4 minimum információt mindenképpen (jelentő + beteg + gyógyszer + mellékhatás)
- De minél több adatot, minél részletsebben – **ha lehet, már az első bejelentéssel**
- Ha lehet, támasszuk alá orvosi papírokkal
- Hatóságnak vagy a gyógyszergyártónak
- Elektronikusan (email vagy online jelentőfelület), telefonon, levélben, szóban

JELENTSÜNK!

A beérkezett adatok feldolgozása, az értékelés és a szükséges intézkedések kialakítása a Törzskönyvi Engedély Tulajdonosoks a Hatóságok közös feladata

PÉLDÁK A „VALÓ VILÁGBÓL” #1

Hormonális fogamzásgátlók és a thromboembolia kockázata

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

- 2013. február – az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) vizsgálatot indított az összes kombinált hormonális fogamzásgátló készítménnyel kapcsolatban
- Kérdés: a thromboembolia (különösen a vénás thromboembolia) kockázatának megváltozása?
- Az összes európai gyógyszergyártó/forgalmazó érintett volt
- Kockázat/haszon elemzés + kockázat további vizsgálata + rizikótényezők azonosítása
- ~ 1 évig tartó eljárás
- Nagy publikus visszhang
- Alkalmazási előírat / Betegtájékoztató módosult
- Információs levelek az egészségügyi szakemberek számára
- Oktatóanyagok a betegeknek és az egészségügyi szakembereknek
- További vizsgálatok bizonyos készítményeknél – Gyógyszergyártók/forgalmazók közös részvételével

PÉLDÁK A „VALÓ VILÁGBÓL” #2

DHPC levél

001001/01/000001

Dr.

6400

Fontos gyógyszerbiztonsági információkról szóló tájékoztató levél (DHPC)

A kombinált hormonális fogamzásgátló készítmények közötti különbségek a tromboembóliával kapcsolatos kockázatok vonatkozásában, az egyedi kockázati tényezők fontossága és a tromboembólia jeleinek és tüneteinek felismerése

Tisztelt Doktornő / Doktor Úr!

Ezúton tájékoztatjuk Önt az egyes kombinált hormonális fogamzásgátlók (CHC – combined hormonal contraceptive) Európai Unió szintű felülvizsgálatának eredményeiről, és a tromboembólia kialakulásának kockázatával kapcsolatos legfrissebb bizonyítékokról[1]. Ez a levél a fogamzásgátlókat felíró orvosok és azon egészségügyi szakemberek számára készült, akik találkozhatnak az esetlegesen kombinált hormonális fogamzásgátlók által okozott tromboembóliával.

Jelen tájékoztatás az Európai Gyógyszerügynökség (EMA), az Országos Gyógyszerészeti Intézet (GYEMSZI-OGYI) és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak egyetértésével készült.

Összefoglaló

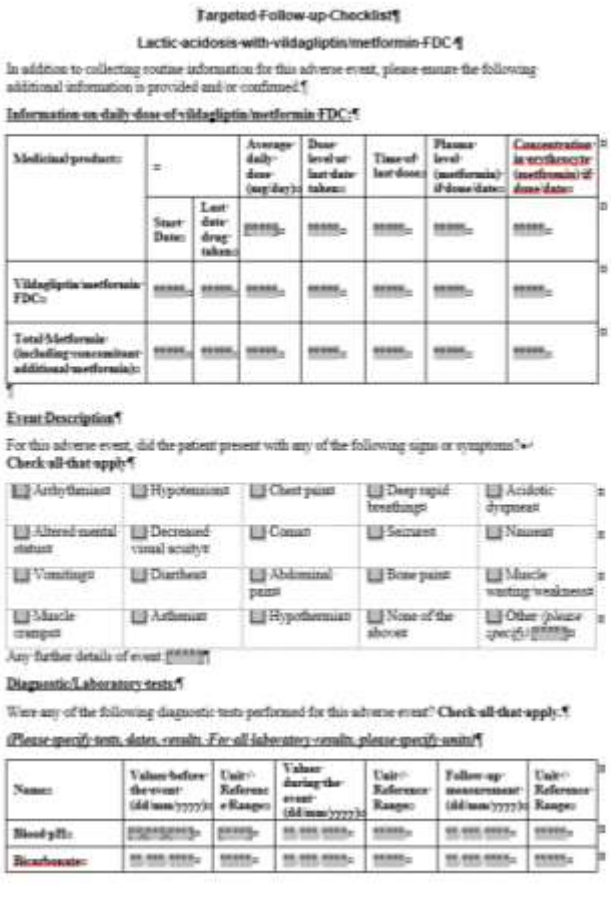
- **A felülvizsgálat megerősítette azt a korábbi ismeretet, miszerint a vénás tromboembólia (VTE) kialakulásának kockázata az összes kis dózisú kombinált hormonális fogamzásgátló (<50 µg etinilösztradiol) esetében alacsony.**
- **Megfelelő bizonyítékok állnak rendelkezésre annak alátámasztására, hogy az egyes kombinált hormonális fogamzásgátlókban található progesztogén típusától függően különbségek tapasztalhatók az egyes CHC-k között a VTE kialakulásának kockázata tekintetében. Jelen adatok alapján a progesztogénként levonogesztrelt, noretiszteront vagy norgesztimátot tartalmazó kombinált fogamzásgátlók esetében a legalacsonyabb a VTE**

[1] Kombinált hormonális fogamzásgátlók, amelyek etinilösztradiol vagy ösztradiol mellett a következő hatóanyagok valamelyikét tartalmazzák: klórmadinon, dezogesztrel, dienogeszt, drospirenon, etonogesztrel, gesztodén, nomegesztrol, norelgesztromin vagy norgesztimát.

1

PÉLDÁK A „VALÓ VILÁGBÓL” #3

Célzott kérdőívek



Targeted Follow-up Checklist

Lactic acidosis with vildagliptin/metformin FDC

In addition to collecting routine information for this adverse event, please ensure the following additional information is provided and/or confirmed:

Information on daily dose of vildagliptin/metformin FDC:

Medicinal product:	Start Date:	Last date drug taken:	Average daily dose (mg/day):	Dose level at last date taken:	Time of last dose:	Plasma level (metformin) if done/date:	Concentration in erythrocyte (metformin) if done/date:
Vildagliptin/metformin FDC:							
Total Metformin (including concomitant additional metformin):							

Event Description

For this adverse event, did the patient present with any of the following signs or symptoms?
Check all that apply

☐ Arrhythmias	☐ Hypotension	☐ Chest pain	☐ Deep rapid breathing	☐ Acidotic dyspnea
☐ Altered mental status	☐ Decreased visual acuity	☐ Coma	☐ Seizures	☐ Nausea
☐ Vomiting	☐ Diarrhea	☐ Abdominal pain	☐ Bone pain	☐ Muscle wasting/weakness
☐ Muscle cramps	☐ Asthenia	☐ Hypothermia	☐ None of the above	☐ Other (please specify):

Any further details of event:

Diagnostic/Laboratory tests

Were any of the following diagnostic tests performed for this adverse event? **Check all that apply:**

(Please specify: tests, dates, results. For all laboratory results, please specify units)

Name:	Value before the event (dd/mm/yyyy):	Unit/ Reference Range:	Value during the event (dd/mm/yyyy):	Unit/ Reference Range:	Follow-up measurement (dd/mm/yyyy):	Unit/ Reference Range:
Blood pH:						
Bicarbonate:						
Plasma lactate level:						
Anion gap:						
Urinary ketones:						
β-hydroxybutyrate:						
[Na+]:						
[K+]:						
[Cl-]:						
[HCO3-]:						
eGFR:						
Blood creatinine:						
Blood BUN:						

Patient history and/or concurrent medical conditions

Please list the relevant past and/or current medical conditions of the patient *(Please specify medical condition and date of onset)*

Patient history and/or concurrent medical conditions:	Further details (e.g. date of onset etc.):
☐ Excessive alcohol use:	
☐ Exposure to contrast media:	
☐ Infection/sepsis:	
☐ Renal disease:	
☐ Diarrhoea/vomiting:	
☐ Dehydration:	
☐ Malnutrition:	
☐ Acute heart failure:	
☐ Acute myocardial infarction:	
☐ Other conditions with hypoxia:	

Concomitant medications

Please list concomitant drugs being taken by the patient at the time of the event.

(Please specify drug, indication, dose, route, date and duration)

Drug:	Indication:	Dose & Route:	Date & Duration:

PÉLDÁK A „VALÓ VILÁGBÓL” #4

Aprotinin – Trasylol

- Törzskönyvek felfüggesztése, majd évek múlva újra engedélyezés
- Jelentős indikáció-szűkítés + korlátozott hozzáférés
- Csak regiszterben rögzített betegeknek adható

Tolperisone – Mydeton

- Indikáció-szűkítés

Trimetazidine – Preductal

- Indikáció jelentős beszűkítése (eredeti indikációk: angina pectoris; tinnitus, vertigo és látási zavarok szimptomatikus kezelése)
- Kötelező vizsgálatok az összes gyártó/forgalmazó részvételével

Agomelatine – Valdoxan

- Rendszeres májenzim-mérések a terápia során

Példák a „Való Világból” #5

Daclizumab – Zynbrita

- Rendszeres májfunkció monitorozás
- Súlyos gyulladásos agyi elváltozások kockázata
- A gyógyszergyártó önkéntesen visszavonta a törzskönyvi engedélyét

Hydroxyethyl-keményítő tartalmú infúziók (HES)

- Vesekárosodás veszélye, különösen kritikus állapotú vagy sepsis-ben lévő betegeknél
- 2013-ban bevezetett kockázatcsökkentő tevékenységek nem elég hatékonyak, negatív haszon-kockázat egyensúly
- Törzskönyvi engedélyek felfüggesztése
- Indikáció beszűkítése

Módosított felszívódású paracetamol készítmények

- Túladagolás kockázata
- Törzskönyvi engedélyek felfüggesztése az EU-ban

Példák a „Való Világból” #6

Ulipristal acetate – Esmya

- Potenciális májkárosító hatás (transzplantációs esetek)
- Átmeneti felfüggesztés, majd korlátozások az alkalmazásban
- Rendszeres májfunkció monitorozás

Hydrochlorotiazide antidiuretikumok

- Bőrrák fokozott kockázata (basalsejtes cc, squamozus cc.)
- Új figyelmeztetések, orvosok sürgős tájékoztatása

Fluoroquinolone-ok, quinolone antibiotikumok

- Izom-, ín-, csont eltérések
- Egyes készítmények visszavonása
- Erős restrikció az indikációkban
- Aorta aneurysma ill. dissectio kockázata – orvosok sürgős tájékoztatása

PÉLDÁK A „VALÓ VILÁGBÓL” #7

Valsartan, Telmisartan készítmények

- Potenciálisan daganatkeltő szennyeződések visszamaradása gyártás során
- Tételek visszahívása
- Gyártásra vonatkozó hosszútávú intézkedések

Fensipiride tartalmú készítmények

- Szívritmuszavarok, QT megnyúlás
- Törzskönyv felfüggesztése, terápia megszakítása

Olaratumab - Lartruvo

- Doxorubicinnal kombinálva – nincs hozzáadott értéke
- Törzskönyv visszavonásáról döntöttek

Alemtuzumab – Lemtrada

- Immunmediált eltérések, cardiovascularis
- Restrikciók az alkalmazásban

Mi a Farmakovigilancia ?

Biztonságos Gyógyszeralkalmazás

Jól szabályozott rendszer használatával

Kellő körültekintéssel és teljességgel összegyűjtött adatok

Gondos elemzése alapján

- Megfelelő betegnek
- Megfelelő gyógyszert
- Megfelelő időben
- Megfelelő módon és körülmények között
- Megfelelő tájékoztatással

Köszönöm a figyelmet!

szokoloczio@richter.hu

drugsafety@richter.hu

RICHTER GEDEON