

European Medicines Agency (EMA) a národná lieková agentúra – úloha a požiadavky pri tvorbe registrov

Market Access Pacientske registre

Market Access - význam, tvorba a využitie patientských dát

Jan Mazag
24 November 2011



Úloha a požiadavky pri tvorbe registrov – pohľad liekovej agentúry

➤ REGISTRÁCIA LIEKOV V EU

(kto rozhoduje a aké sú databázy /registre liekov
+ relevantných informácií)

➤ POUŽÍVANIE LIEKOV

(ekonomické parametre a počet pacientov)

➤ KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV

(registre klinických skúšok)

➤ BEZPEČNOSŤ LIEKOV, VIGILANCIA, VYHODNOCOVANIE SIGNÁLOV

(registre a databázy)

➤ PRÍKLADY POVINNOSTÍ PREDKLADAŤ REGISTRE PACIENTOV PRI REGISTRÁCIÍ

(Prečo, z akého dôvodu, s akým cieľom)

Typy registrácií a následne register – databáza registrovaných liekov s údajmi

V súčasnosti sa na registráciu liekov v Európskej únii (ďalej len EÚ) využívajú 4 registračné postupy:

- centralizovaný,
- decentralizovaný,
- vzájomného uznávania,
- národný postup.

Centralizovaný postup

Centralizovaný postup je riadený Európskou agentúrou pre lieky (EMA) so sídlom v Londýne.

Nezávislé posudky ku kvalite, bezpečnosti a účinnosti sú vypracované "(co)rapporteur-om" v určených dvoch liekových národných agentúrach v dvoch členských štátoch EÚ.

Komisia pre humánne lieky CHMP vypracuje záverečné stanovisko k registrácii lieku a predloží ho Európskej komisii sídliacej v Bruseli, ktorá vydá rozhodnutie.

Centralizovanou procedúrou musia byť registrované lieky v zmysle Nariadenia EK č. 726/2004, uvedené v prílohe 1.

Postup registrácie lieku národnou procedúrou

Princípom národného postupu registrácie lieku je – podanie žiadosti o registráciu do národnej agentúry v jedinom členskom štáte.

V prípade schválenia registrácie, agentúra vystaví národné rozhodnutie o povolení uvádzať liek na trh. Toto rozhodnutie je platné iba v danom štáte.

Postup vzájomného uznávania

Ak je liek už v niektorom z členských štátov EÚ registrovaný, pre registráciu lieku v ďalších štátoch je povinný postup vzájomného uznávania.

Agentúra v členskom štáte, kde je liek už zaregistrovaný, aktualizuje svoju hodnotiacu správu a predloží ju do členských štátov, kde držiteľ podal žiadosť o registráciu lieku.

Agentúry dotknutých členských štátov môžu návrh hodnotiacej správy komentovať a vyžiadať od žiadateľa doplňujúce informácie. Konečná hodnotiacia správa je podkladom pre vydanie národných rozhodnutí o registrácii v jednotlivých dotknutých štátoch.

Definície

- **Nové liečivo** = liečivo, ktoré nie je súčasťou registrovaného lieku do 20. Novembra 2005

(NtA Vol 2A, Chapter 4, April 2006, page 3)

Povinne sa musí registrovať centralizovanou procedúrou - CP:

1. Biotechnologické postupy

- technológia rekombinantnej DNA
- kontrolovaná expresia génov
- metóda hybridómu a monoklonálnych protilátok

2. Nové liečivá s indikáciou:

- získaný syndróm imunitnej insuficiencie
- rakovina
- neurodegeneratívne poruchy
- diabetes
- autoimúnne choroby a iné imunitné zlyhania
- vírusové choroby

Smie sa registrovať CP za splnenia podmienok:

- Ak liek obsahuje nové liečivo mimo povinných indikácií a ak žiadateľ preukázal, že nový liek predstavuje významnú terapeutickú, vedeckú alebo technickú inováciu, alebo CP lieku je v záujme pacientov na úrovni únie

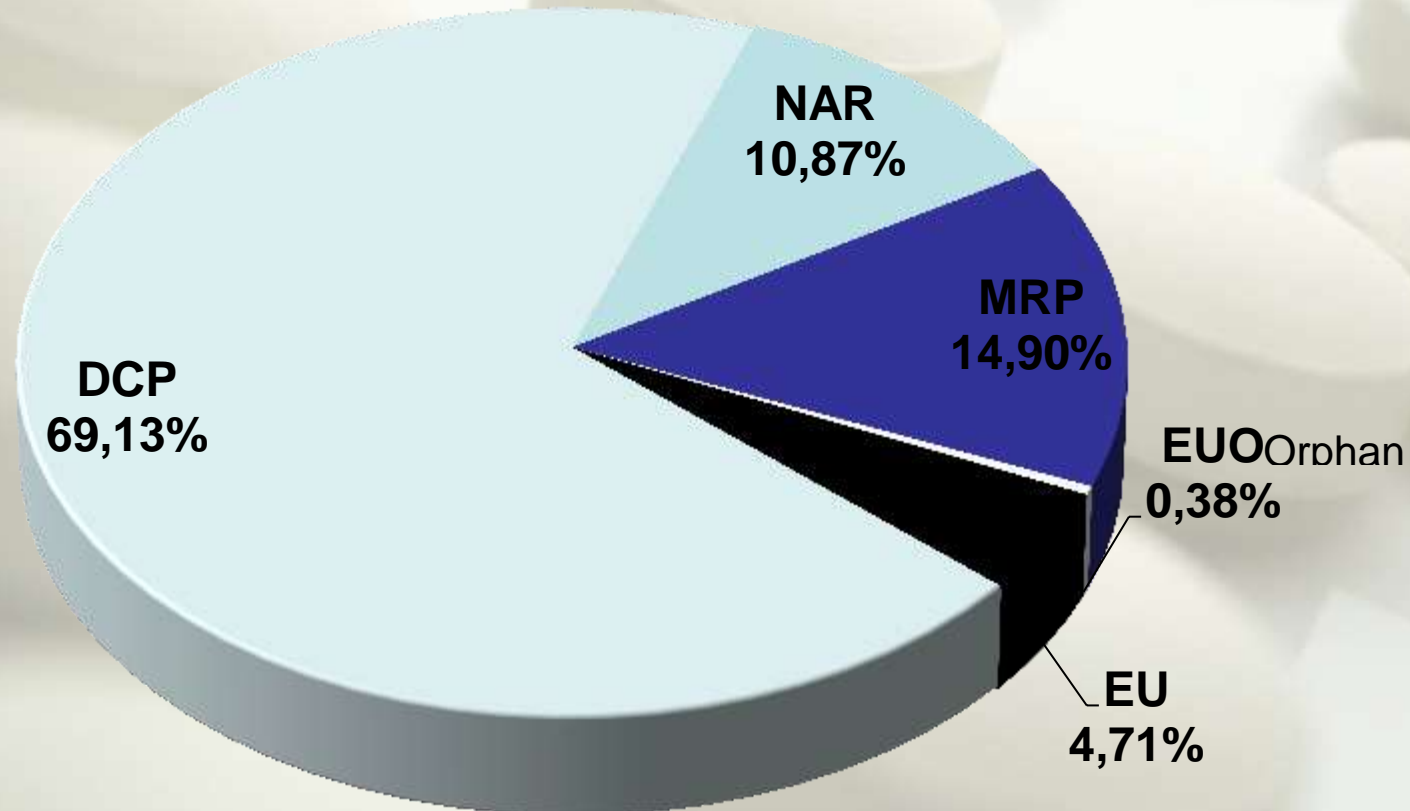
Generiká k centrálne registrovaným originálom

- Centrálne v EMA alebo registrované národnými autoritami podľa smernice 2004/83/EC, ak sú splnené podmienky:
 - legálny základ žiadosti je podľa článku 10
 - SPC je totožné s liekom CAP, okrem indikácií a liekových foriem pod patentom
 - generický liek je registrovaný pod tým istým menom vo všetkých dotknutých členských štátoch, kde žiadosť bola podaná

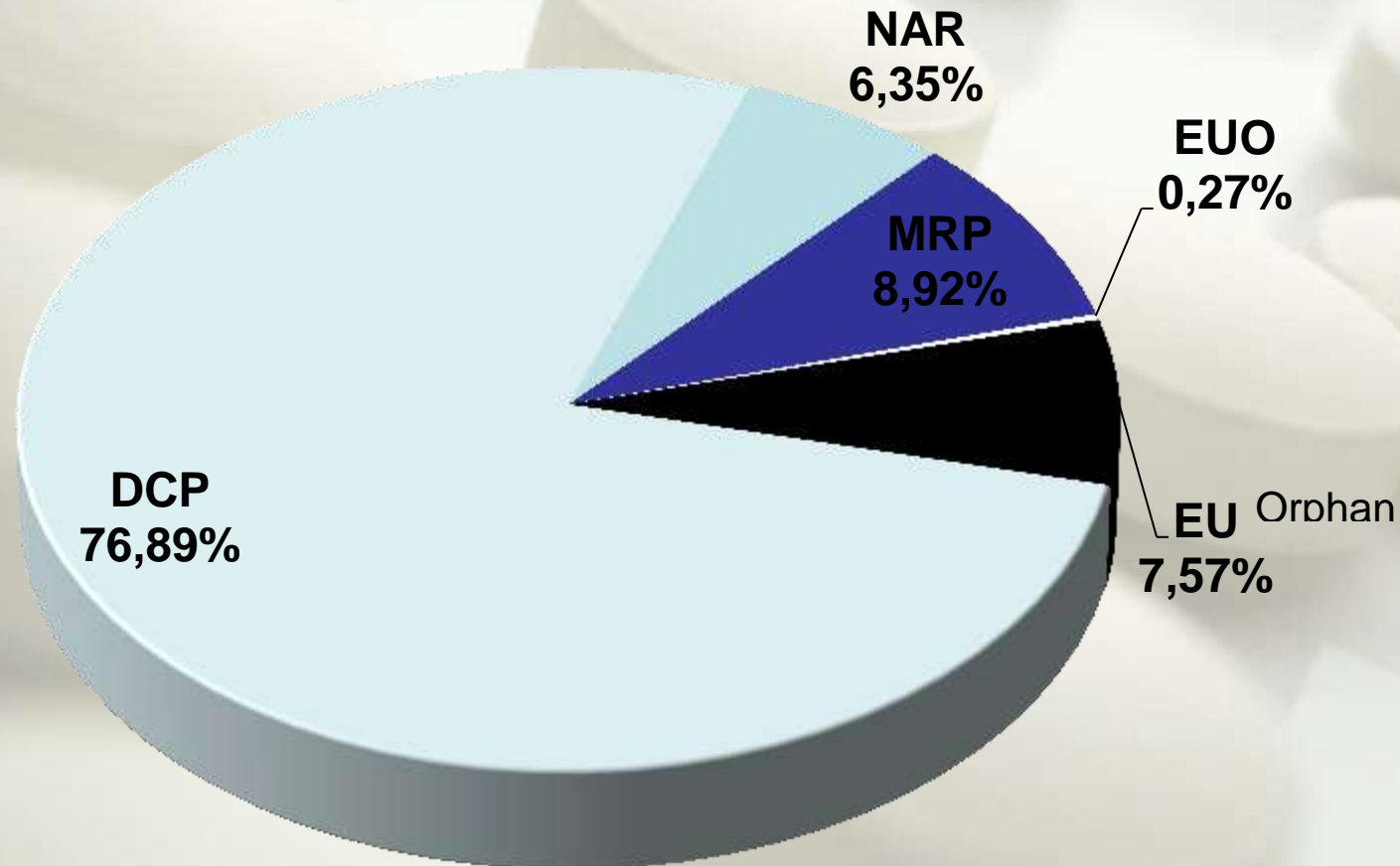
NtA, Vol 2A, Chapter 4

- Príklady nového biotechnologického procesu, pre ktoré je CP povinné:
 - liek pre génovú terapiu
 - vakcíny z kmeňov vyvinutých spôsobom rekombinantnej DNA technológie, vrátane delenia génov
 - liek, kde monoklonálna protilátka je použitá v ktoromkoľvek štádiu výrobného procesu
 - liek pre bunkovú terapiu vyrobeného biotech procesom

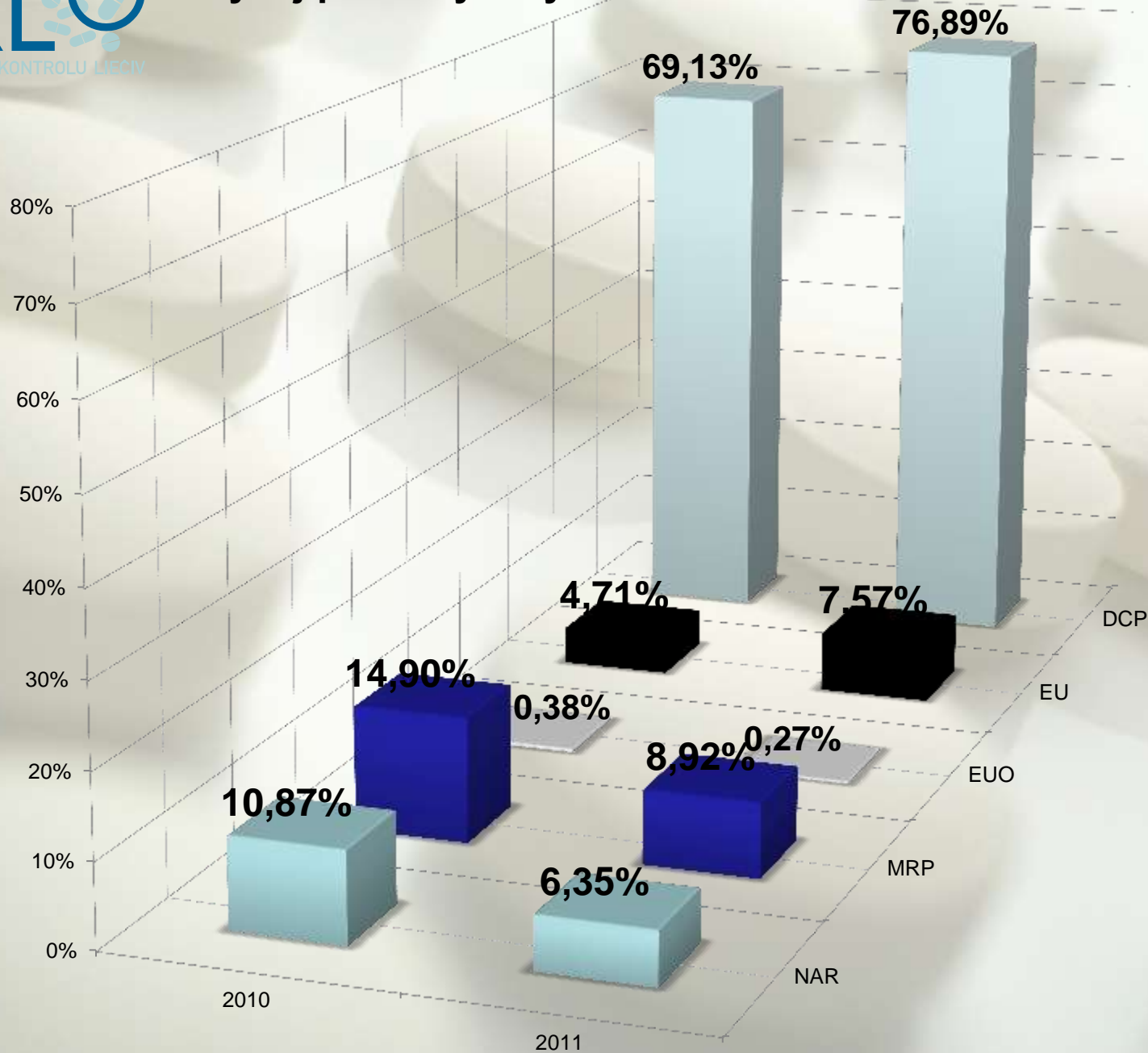
Rozhodnutia o registrácií v závislosti o typu registrácie vydané v roku 2010



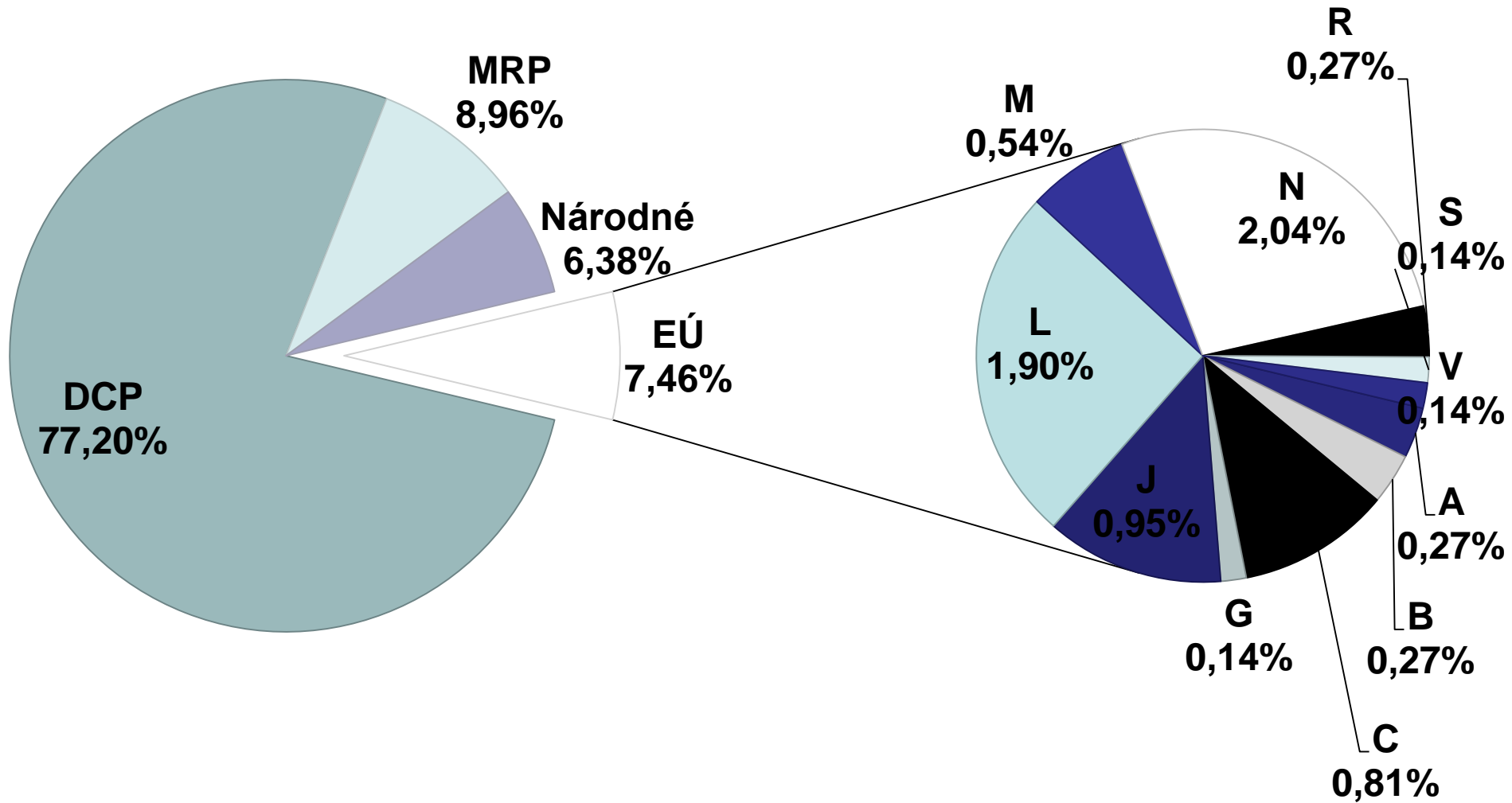
Rozhodnutia o registrácií v závislosti o typu registrácie vydané v roku 2011



Vývoj počtu vydaných rozhodnutí medzi rokmi 2010 a 2011



Vydané rozhodnutia 2011 podľa typu registrácie, detailizácia EÚ registrácií podľa ATC



ŠÚKL: Vyhľadanie v databáze registrovaných liekov - Microsoft Internet Explorer provided by ŠÚKL AD

http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servisy/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov/page_id=242

Súbor Úpravy Zobraziť Očíslované položky Nástroje Porozpráv

Strana Nástroje



ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

- HLAVNÁ STRÁNKA
- O NÁS
- REGISTRÁCIA HUMÁNNÝCH LIEKOV
- LABORATORNÁ KONTROLA
- INSPEKČIA
- DROGOVÉ PREKURZORY
- BEZPEČNOSŤ LIEKOV
- KLINICKÉ SROVNANIE LIEKOV
- REKLAMA LIEKOV
- ZDRAVOTNÍCKE POMOČKY
- MÉDIA
- DATABÁZY A SERVIS
 - Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok
 - Iné zoznamy
 - Kontaktný formulár
 - Mapa stránok
 - A - Z index
 - Sietky
 - Linky
 - FAQ
 - RSS
 - Doplnok pre internetový prehliadač
 - Prehľadná formátov
- KONTAKTY

VYHĽADÁVANIE V DATABÁZE REGISTROVANÝCH LIEKOV

LIEK	KÓD	ATC (?)	REGISTRAČNÉ ČÍSLO
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LIEČIVO	INDIKAČNÁ SKUPINA		DRŽITEC
<input type="text"/>	Všetky indikačné skupiny		<input type="text"/>
VÝDAJ LIEKU	PRAVY ZÁKLAD ZIADOSTI (?)		
Všetky druhy výdaja	Všetky typy registrácie		
TYP REGISTRÁCIEJ PROCEDÚRY	LIEK V KATEGORIZÁCI DÁVKOVANIE (?)	PEDIATRICKÁ INDIKÁCIA, DÁVKOVANIE (?)	PEDIATRICKÉ KONTRAIMDIAČIE, UPOZORNENIA (?)
Všetky typy registrácie	Všetky	Všetky	Všetky
<input type="button" value="HĽAĎ"/>			

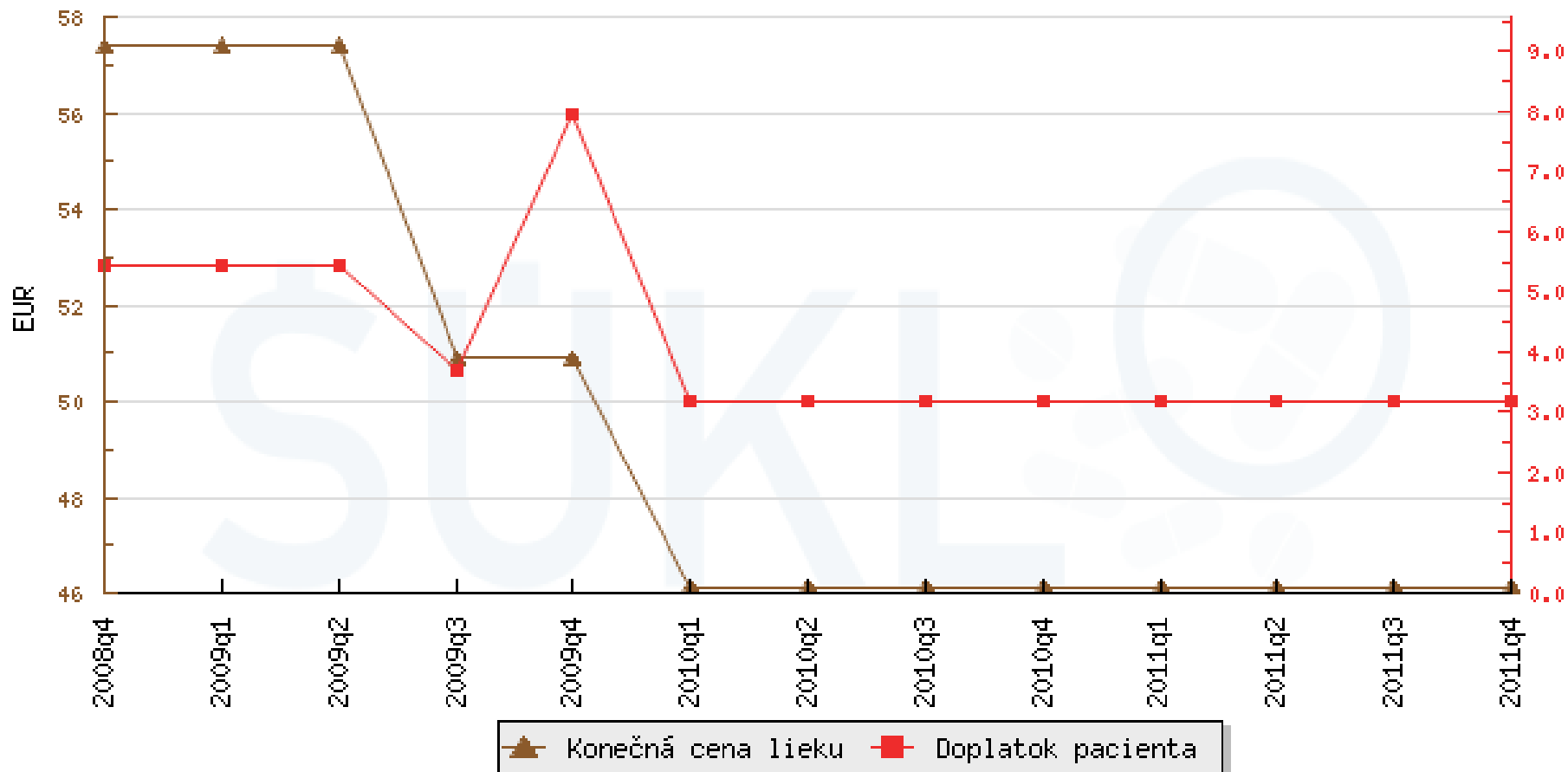
Seznam stránek > Databáza a servis > Databáza liekov a zdravotníckych pomôcok

[Linky](#) | [Mapa stránok](#) | [FAQ](#) | [Podmienky používania stránok](#) | [English version](#) | [RSS](#) | [RSS](#)

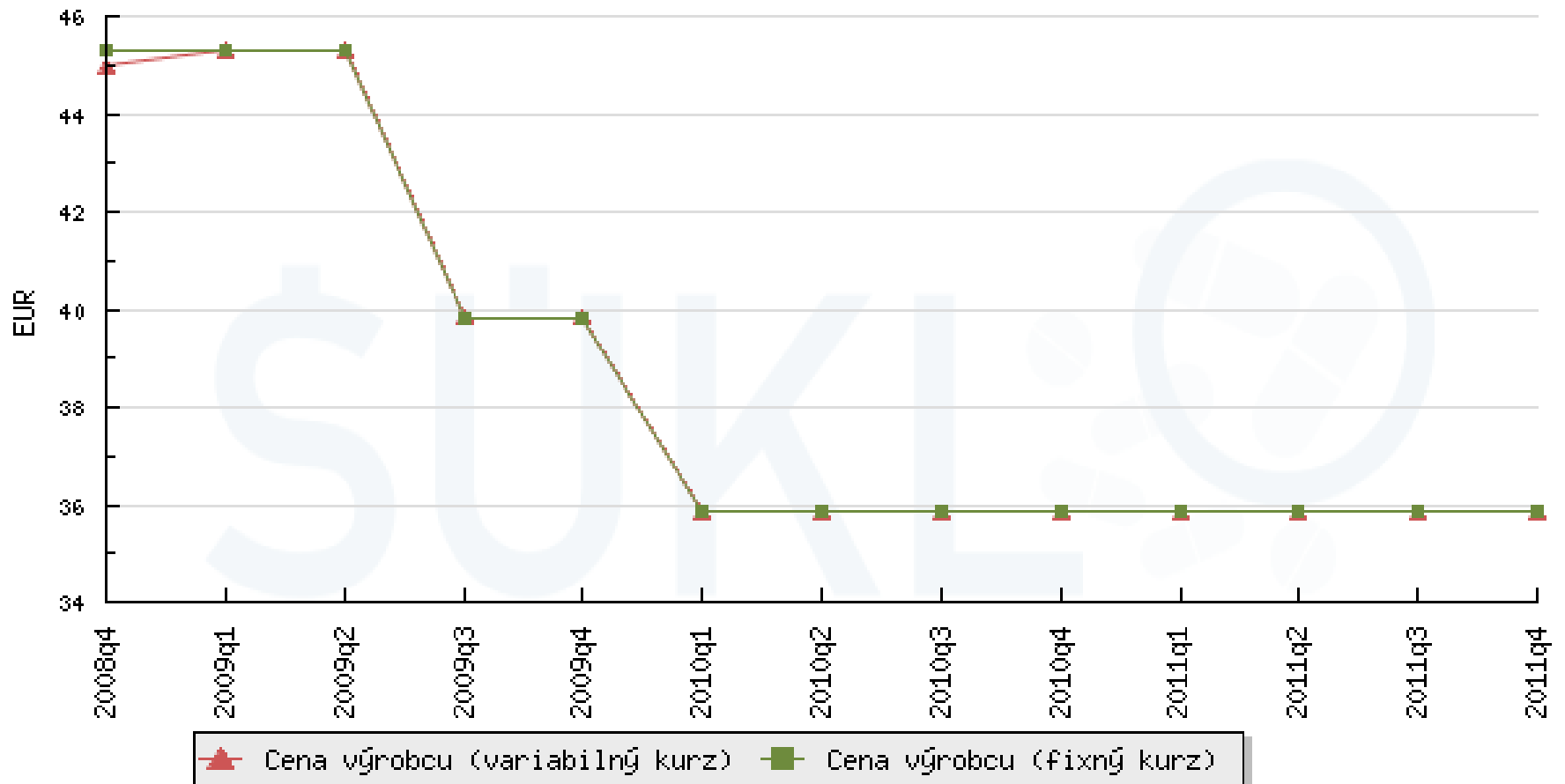
Generuje redakčný systém Beasex spoločnosť u42.

Kód:	45466
Registračné číslo:	EU/1/07/414/006
Názov lieku:	Galvus
Doplnok:	tbl 60x50 mg
Stav:	E - EU registrácia
Typ registračnej procedúry:	Európska
Držiteľ, krajina:	Novartis Europharm Ltd., Veľká Británia
Indikačná skupina:	18 - ANTIDIABETICA (VRÁTANE INZULÍNU)
ATC klasifikácia:	
A	TRÁVIACI TRAKT A METABOLIZMUS
A10	ANTIDIABETIKÁ
A10B	ANTIDIABETIKÁ S VÝNIMKOU INZULÍNOV
A10BH	Inhibítory dipeptidyl 4 (DPP-4) peptidázy
A10BH02	Vildagliptín
Exspirácia:	24
Druh obalu:	blister PA/Al/PVC
Podanie:	perorálne použitie
Výdaj lieku:	Viazaný na lekársky predpis
Právny základ žiadosti:	Originálny prípravok
Registrované:	26.09.2007
SPC:	Databáza Európskej liekovej agentúry
PIL:	Databáza Európskej liekovej agentúry
Konečná cena:	46.12 EUR / 1389.41 Sk
Úhrada ZP:	42.92 EUR / 1293.01 Sk
Doplatok pacienta:	3.20 EUR / 96.40 Sk
	6.94 %
Účinná látka:	Vildagliptín p.o. 50 mg (60 ks)
Preskripčné obmedzenia:	DIA
Indikačné obmedzenie:	Áno
Súhlas revízneho lekára:	Nie
Aktualizácia údajov:	20.11.2011

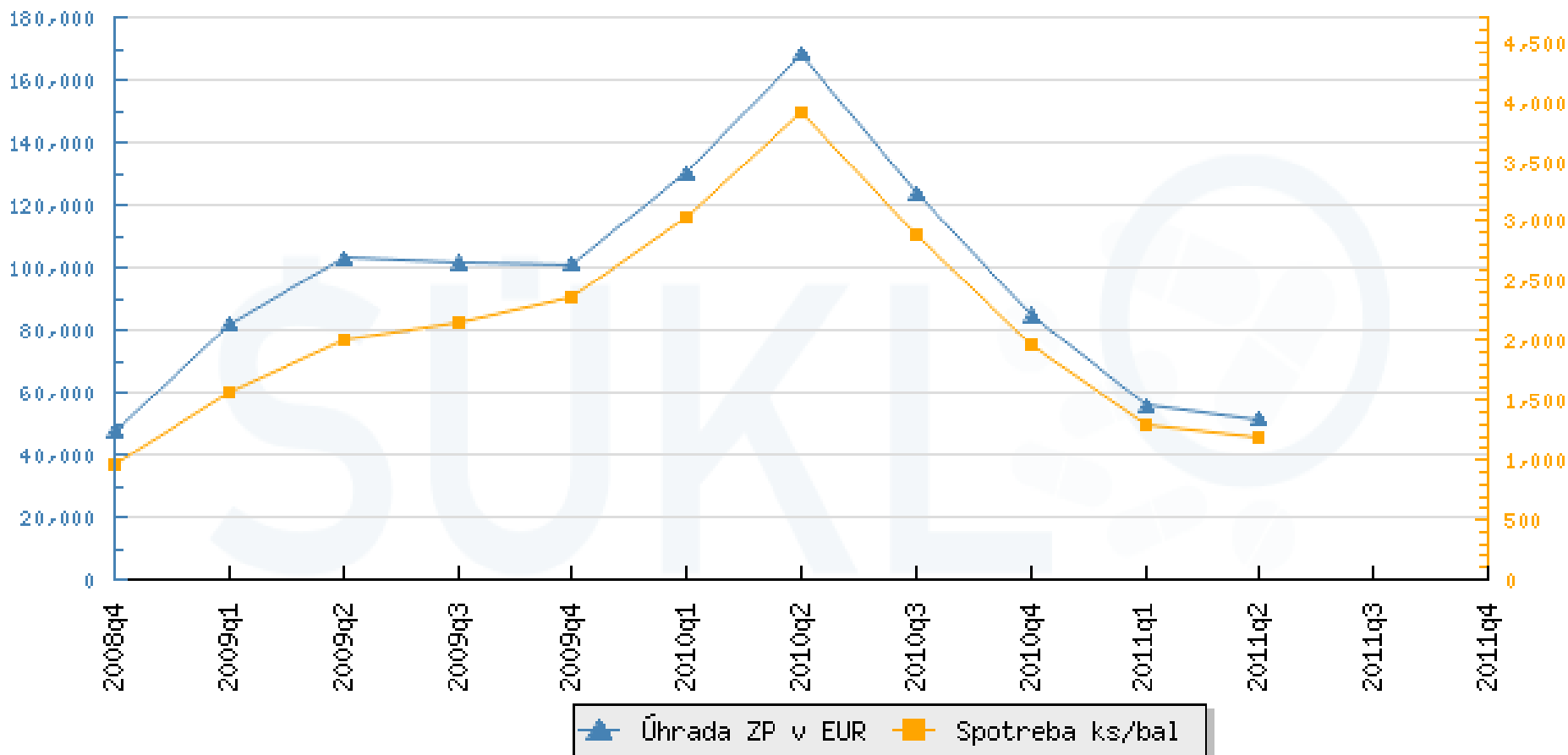
Vývoj konečnej ceny lieku Galvus tbl 60x50mg



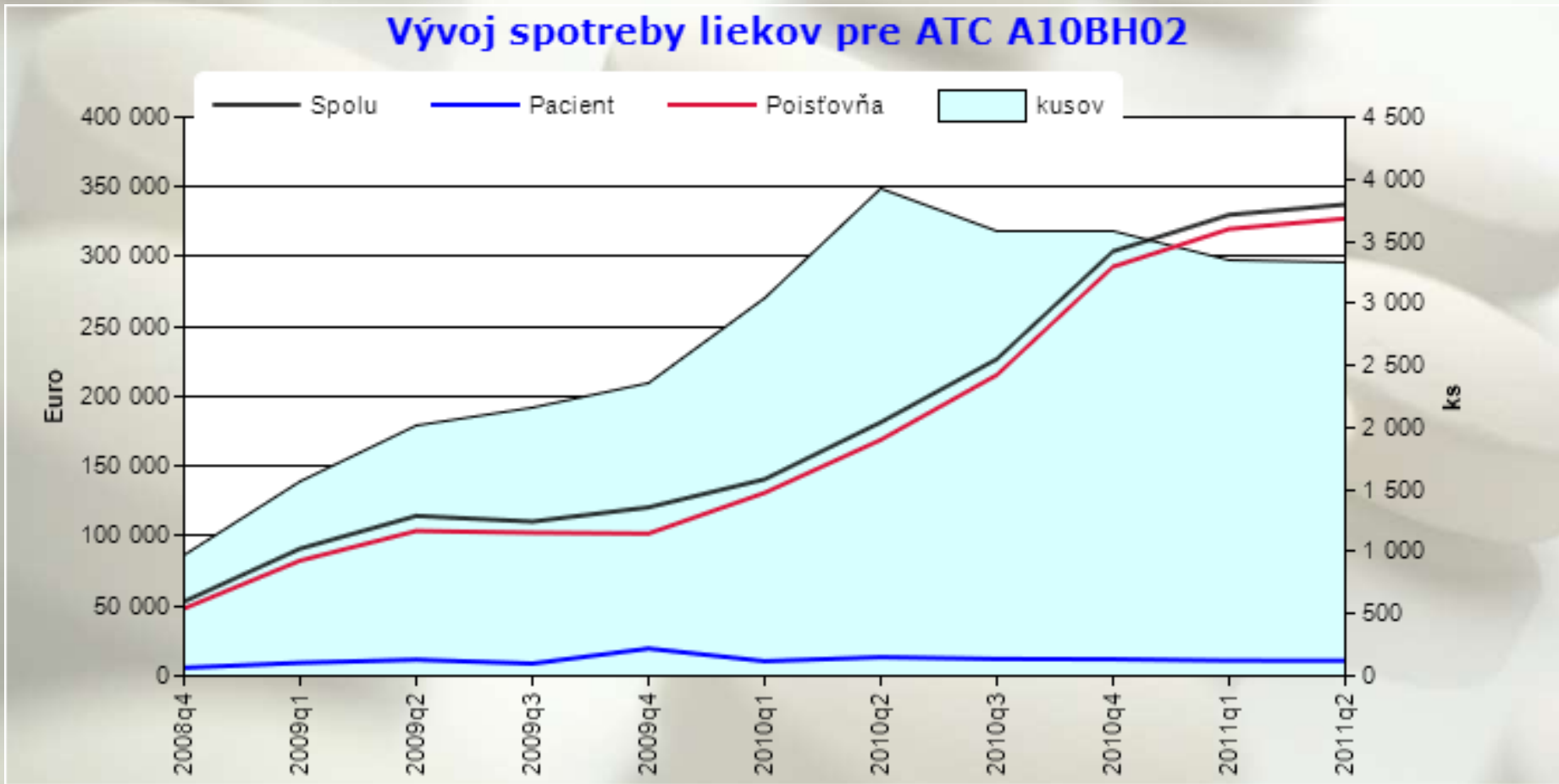
Vývoj ceny výrobcu pre Galvus tbl 60x50mg

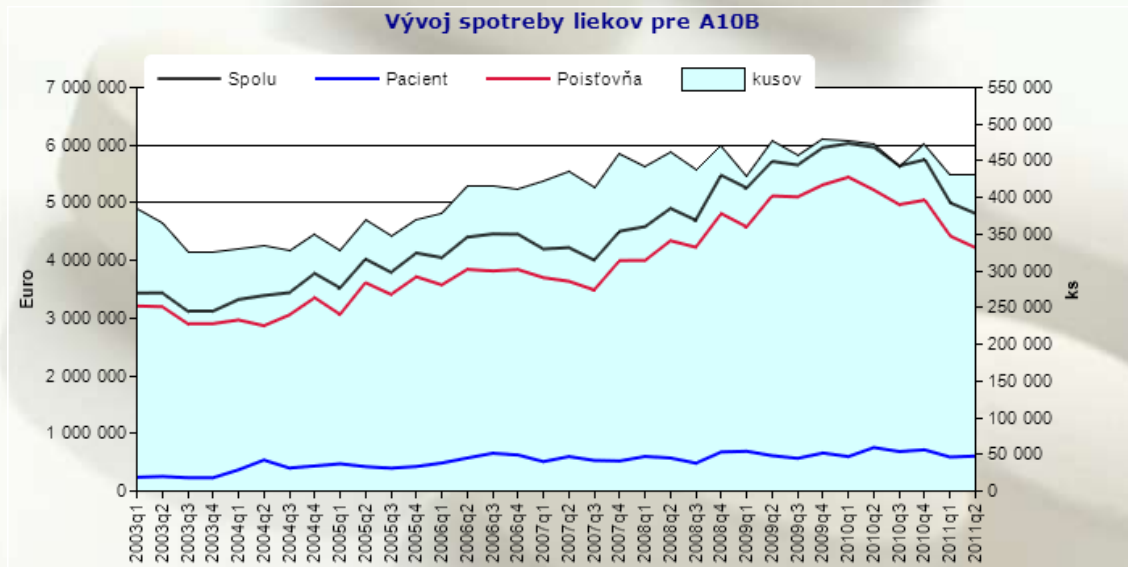


Vývoj spotreby lieku Galvus tbl 60x50mg a úhrad zo systému verejného zdravotníctva



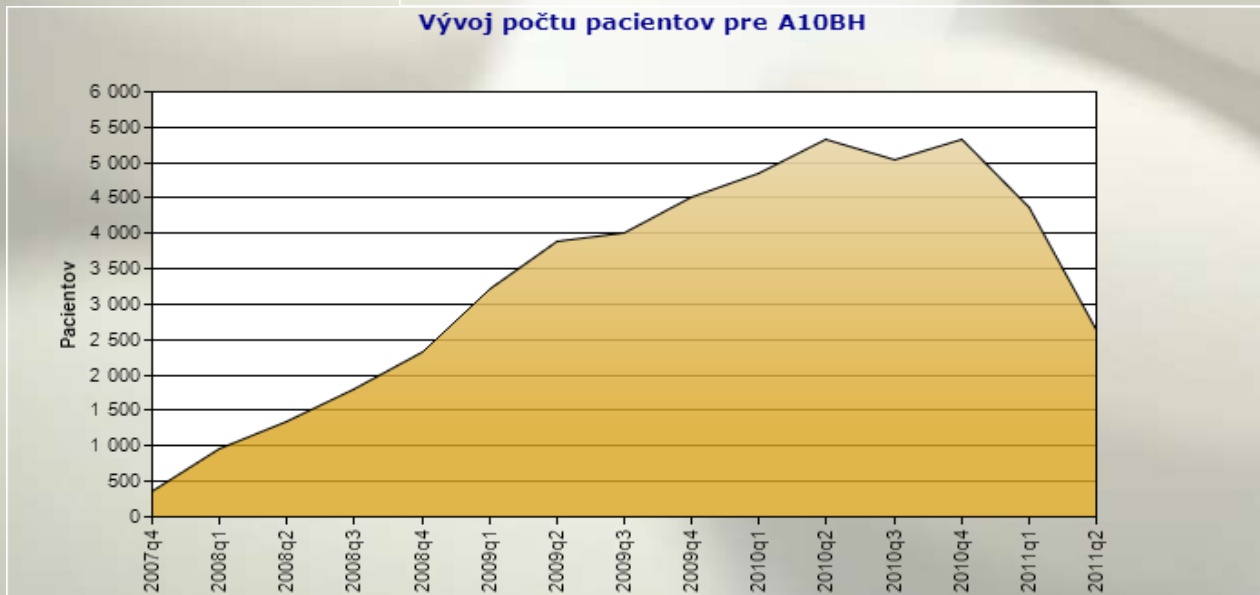
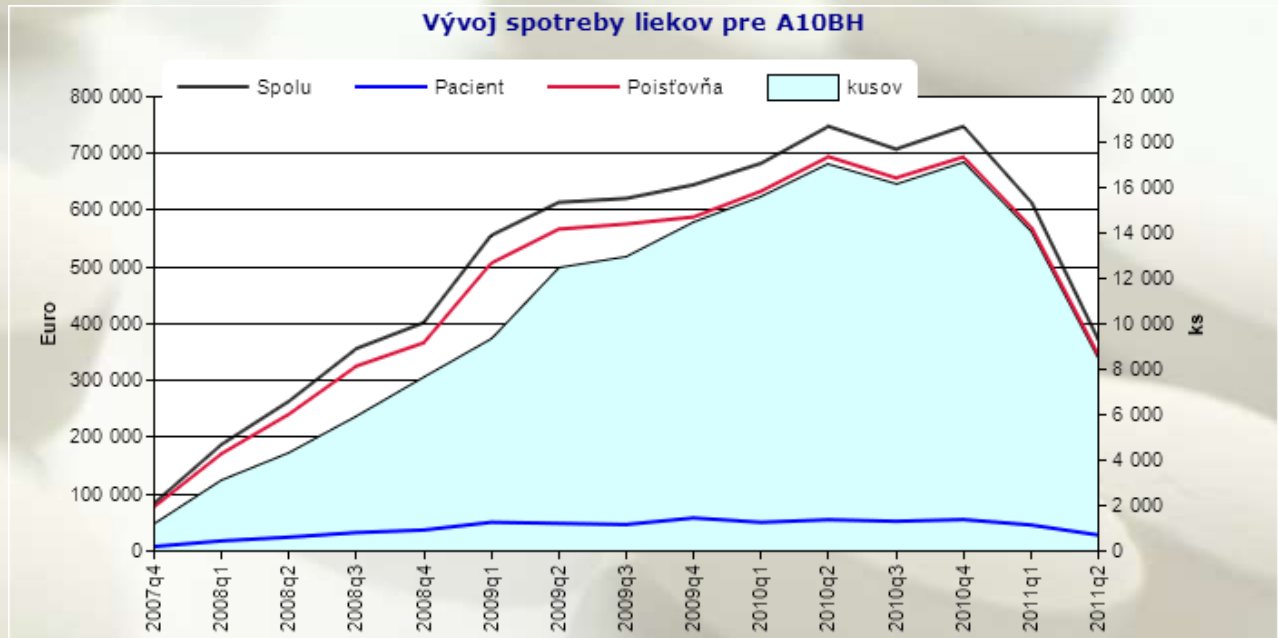
Vývoj spotreby liekov pre ATC A10BH02

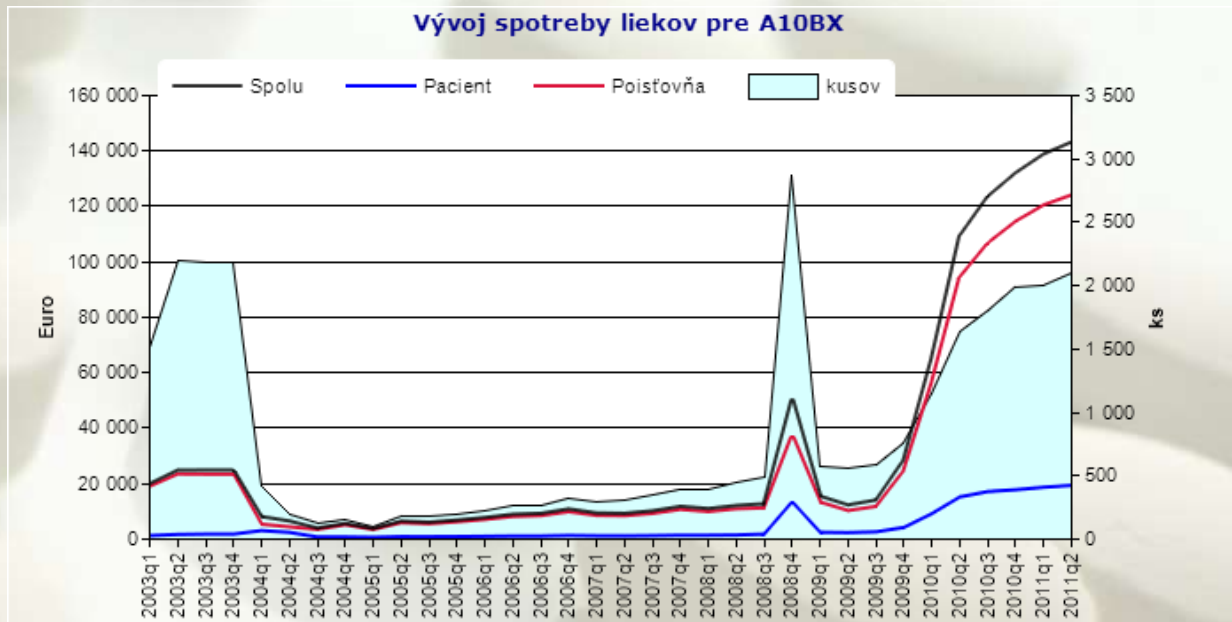




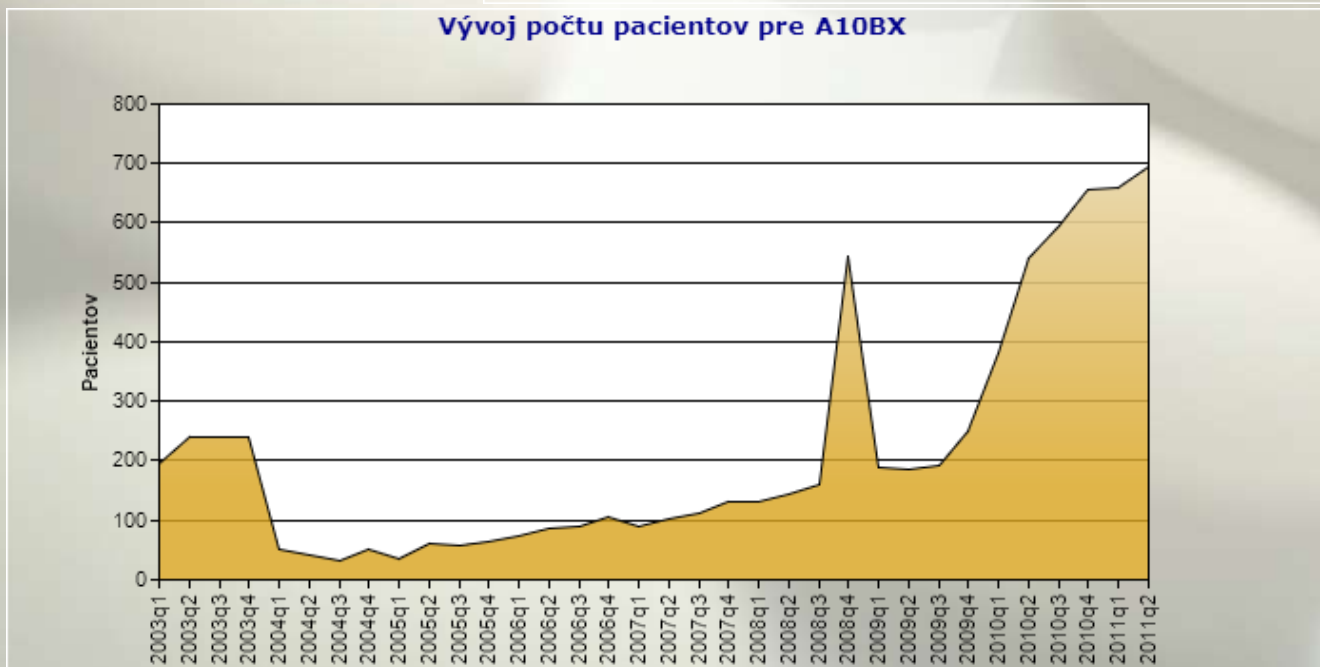
Vývoj počtu pacientov pre A10B







Vývoj počtu pacientov pre A10BX





- **HLAVNÁ STRÁNKA**
- **O NÁS**
- **REGISTRÁCIA HUMÁNNYCH LIEKOV**
- **LABORATÓRNA KONTROLA**
- **INŠPEKCIA**
- **DROGOVÉ PREKURZORY**
- **BEZPEČNOSŤ LIEKOV**
- **KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV**
 - Aktuality
 - Prehľady
 - **Databáza klinického skúšania**
 - Pokyny
 - Linky
 - Kontakt
- **REKLAMA LIEKOV**
- **ZDRAVOTNÍCKE POMÔCKY**
- **MÉDIÁ**
- **DATABÁZY A SERVIS**
- **KONTAKTY**

Slovenská verzia > Klinické skúšanie liekov

DATABÁZA KLINICKÉHO SKÚŠANIA

DATABÁZA KLINICKÉHO SKÚŠANIA LIEKOV V EURÓPSKEJ ÚNII

DATABÁZA PEDIATRICKÝCH KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ V EURÓPSKEJ ÚNII DO 26.12.2007

NÁRODNÁ DATABÁZA ÚDAJOV

Pre vývoj nového lieku a poznanie jeho prínosov a rizík pri liečbe alebo prevencii ochorení je dôležité potvrdenie účinnosti a relatívnej bezpečnosti klinickým výskumom na chorých pacientoch alebo zdravých dobrovoľníkoch. Zadávatel' klinického skúšania môže začať klinické skúšanie až po schválení plánu klinického skúšania Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv a nezávislou etickou komisiou.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv zverejňuje na svojej stránke databázu intervenčných klinických skúšaní, ktoré boli schválené v Slovenskej republike od 1.5.2004. Tieto údaje sú súčasťou databázy Európskej únie pod názvom EudraCT, kde je možné nájsť informácie aj z ostatných štátov Európskej únie (EÚ) a Európskej Ekonomickej Oblasťi (EEA). Obsahuje tiež klinické skúšania vykonávané mimo EÚ/EEA v rámci pediatrického plánu výskumu (PIP). Nakoľko v databanke prišlo v ostatnom čase k rôznym zmenám, staršie údaje sa priebežne kontrolujú, doplňajú a aktualizujú.

V registri je možné získať základné informácie o intervenčnej štúdii vrátane dátumu ukončenia, zrušenia alebo predčasného ukončenia, dizajnu, cieľov atď.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv pripravuje tiež samostatnú databanku skúšajúcich, čo mu vyplýva z nového schváleného zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach. Databáza bude sprístupnená po nadobudnutí účinnosti nového zákona.

[Vytlačiť stránku](#)

VYHĽADÁVANIE

PRIHLÁSENIE

PORTÁL

- eŽiadosť
- Sunset Clause

MAILING LIST

KONTAKT

ŠÚKL
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26
Ústredňa:
+421-2-50701 111

RAPID ALERT SYSTEM
Rýchla výstraha
vyplyvajúca z nedostatkov
v kvalite liekov
email: alert@sukl.sk
FAX: +421 2 5556 0022



- **HLAVNÁ STRÁNKA**
- **O NÁS**
- **REGISTRÁCIA HUMÁNNYCH LIEKOV**
- **LABORATÓRNA KONTROLA**
- **INŠPEKCIA**
- **DROGOVÉ PREKURZORY**
- **BEZPEČNOSŤ LIEKOV**
- **KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV**
 - Aktuality
 - Prehľady
 - **Databáza klinického skúšania**
 - Pokyny
 - Linky
 - Kontakt
- **REKLAMA LIEKOV**
- **ZDRAVOTNÍCKE POMÔCKY**
- **MÉDIÁ**
- **DATABÁZY A SERVIS**
- **KONTAKTY**



Slovenská verzia > Klinické skúšanie liekov > Databáza klinického skúšania

DATABÁZA KLINICKÉHO SKÚŠANIA LIEKOV V EURÓPSKEJ ÚNII

Databáza klinického skúšania obsahuje všetky intervenčné klinické skúšania liekov, ktoré boli schválené kompetentnými orgánmi a etickými komisiami v štátoch Európskej únie (EÚ) a Európskej Ekonomickej Oblasti (EEA). Obsahuje tiež klinické skúšania vykonávané mimo EÚ/EEA v rámci pediatrického plánu výskumu (PIP). Zahrňuje jednotlivé štúdie od 1.5.2004.

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/>

Na tvorbe databanky nazývanej EudraCT sa podieľajú všetky členské štáty EEA vrátane Slovenska.

V registri je možné získať základné informácie o intervenčnej štúdii vrátane dátumu ukončenia, zrušenia alebo predčasného ukončenia, dizajnu, cieľov atď.

Vyhľadávať je možné na základe kódu štúdie, choroby, zadávateľa, členského štátu, pohlavia, vekovej skupiny, fázy klinického skúšania a obdobia schválenia. Podrobnejšie informácie sa ukážu, ak sa vo výbere stlačí vyznačený členský štát, napr. SK

[Vytlačiť stránku](#)

VYHĽADÁVANIE

Zadajte text...

PRILÁSENIE

Meno...

PORTÁL

- eŽiadosť
- Sunset Clause

MAILING LIST

Váš e-mail...

KONTAKT

ŠÚKL
 Kvetná 11
 825 08 Bratislava 26
 Ústredňa:
 +421-2-50701 111

RAPID ALERT SYSTEM
 Rýchla výstraha
 vyplývajúca z nedostatkov
 v kvalite liekov
 email: alert@sukl.sk
 FAX: +421 2 5556 0022

EU Clinical Trials Register

Clinicaltrialsregister.eu

Search for Clinical Trials

diabetes [Advanced Search](#)

Examples: Cancer AND Drug Name. Pneumonia AND Sponsor Name.
[Click here for more information](#)

Search Tips: Under advanced search you can use filters for Country, Age Group, Gender, Trial Phase, Trial Status, Date Range, Rare Diseases and Orphan Designation. For these items you should use the filters and not add them to your search terms in the text field.

Select Country:
Romania
Slovakia
Slovenia
Spain

Select Age Range:
In-Utero
Preterm new born infants
Newborn
Infant and Toddler

Select Gender:

Select Trial Phase:
Phase One
Phase Two
Phase Three
Phase Four

Select Trial Status:
Prematurely Ended
Suspended by CA
Temporarily Halted
Restarted

Select Date Range: to

Select Rare Disease:

IMP with orphan designation in the indication:

Orphan Designation Number:

[Clear advanced search filters](#)

EU Clinical Trials Register

Clinicaltrialsregister

Search for Clinical Trials

Search

Reset

Advanced Search

Examples: Cancer AND Drug Name, Pneumonia AND Sponsor Name.

[Click here for more information](#)

Search Tips: Under advanced search you can use filters for Country, Age Group, Gender, Trial Phase, Trial Status, Date Range, Rare Diseases and Orphan Designation. For these items you should use the filters and not add them to your search terms in the text field.

Print

Download

Summary

EudraCT Number:	2010-019511-37
Sponsor's Protocol Code Number:	D1691C00003
National Competent Authority:	Slovakia - SIDC (Slovak)
Clinical Trial Type:	EEA CTA
Trial Status:	Ongoing
Date on which this record was first entered in the EudraCT database:	2010-08-17

Index

- A. PROTOCOL INFORMATION**
- B. SPONSOR INFORMATION**
- C. APPLICANT IDENTIFICATION**
- D. IMP IDENTIFICATION**
- D.8 INFORMATION ON PLACEBO**
- E. GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL**
- F. POPULATION OF TRIAL SUBJECTS**
- G. INVESTIGATOR NETWORKS TO BE INVOLVED IN THE TRIAL**
- N. REVIEW BY THE COMPETENT AUTHORITY OR ETHICS COMMITTEE IN THE COUNTRY CONCERNED**
- P. END OF TRIAL**

Expand All Collapse All



- Hlavná stránka
- O NÁS
- REGISTRÁCIA HUMÁNNYCH LIEKOV
- LABORATÓRNA KONTROLA
- INŠPEKCIA
- DROGOVÉ PREKURZORY
- BEZPEČNOSŤ LIEKOV
- KLINICKÉ SKÚŠANIE LIEKOV
 - Aktuality
 - Prehľady
 - Databáza klinického skúšania
 - Pokyny
 - Linky
 - Kontakt
- REKLAMA LIEKOV
- ZDRAVOTNÍCKE POMÔCKY
- MÉDIÁ
- DATABÁZY A SERVIS
- KONTAKTY

Slovenská verzia > Klinické skúšanie liekov > Databáza klinického skúšania

NÁRODNÁ DATABÁZA ÚDAJOV

Táto databáza vyplýva z národnej liekovej legislatívy a zahŕňa schválené klinické štúdie od 1.12.2011. Zahŕňa zoznam skúšajúcich, pracovísk, finančného ohodnotenia skúšajúceho, skúšaných liekov, dátumu začatia a skončenia klinického skúšania. Databáza sa dopĺňa v mesačných intervaloch podľa toho, ktoré informácie sú k dispozícii.

Register sa pripravuje...

[Vytlačiť stránku](#)

príprava na Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov 362/2011 Z.z. – od 1.12.2011

VYHĽADÁVANIE

Zadajte text...

PRIHĽÁSENIE

Meno...
.....

PORTÁL

- eŽiadosť
- Sunset Clause

MAILING LIST

Váš e-mail...

KONTAKT

ŠÚKL
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26
Ústredňa:
+421-2-50701 111

RAPID ALERT SYSTEM
Rýchla výstraha vyplývajúca z nedostatkov v kvalite liekov
email: alert@sukl.sk
FAX: +421 2 5556 0022

Databáza nežiaducich účinkov liekov v krajinách EU

EudraVigilance je systém monitorovania bezpečnosti liekov používaných v krajinách EU prostredníctvom „Safety reportov“ – hlásení o nežiaducich účinkov liekov od zdravotníckych pracovníkov.

V systéme sa zhromažďujú, analyzujú, uskladňujú, vyhodnocujú informácie o nežiaducich účinkov podávaných elektronicky.

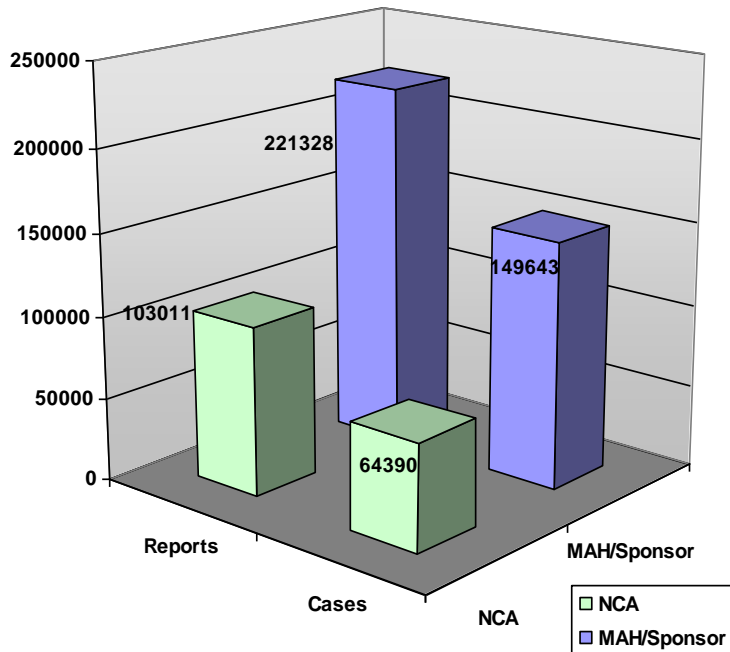
EudraVigilance umožňuje:

- Elektronickú výmenu hlásení suspektných nežiaducich účinkov medzi EMA, liekovými agentúrami členských štátov, držiteľmi registrácií a sponzormi klinických štúdií.
- Včasnú detekciu možných bezpečnostných signálov
- Kontinuálne monitorovanie a vyhodnocovanie bezpečnostných signálov a vzťah k hláseným nežiaducim účinkom
- Vykonanie a realizovanierozhodovacích procesov (až zrušenie registrácie), založené na poznatkoch o profile a podstate nežiaducich účinkov liekov.

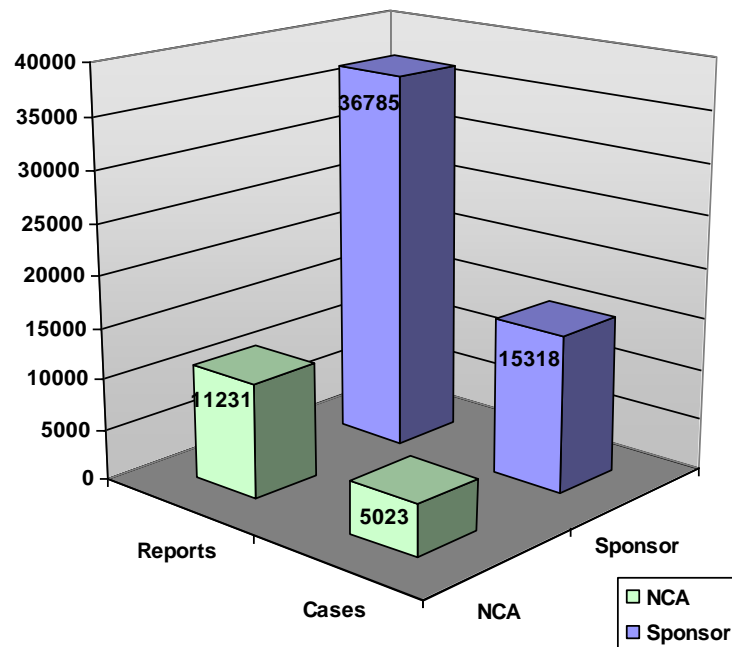
Príklad Počet záznamov Jan – 30 Jun 2010 (4)

EudraVigilance

Number of Reports and Cases Reported by NCAs and MAHs/ Sponsors to the EudraVigilance Post-Authorisation Module: 01/01/2010 - 30/06/2010



Number of Reports and Cases Reported by NCAs and Sponsors to the EudraVigilance Clinical Trials Module: 01/01/2010 - 30/06/2010



Signal v Eudravigilance systéme

Konkrétny príklad

SIGNAL ENNA Issue Ref: 11820 Report Ref: 14783

Capecitabine - 5-Fluorouracil prodrug (antimetabolite) in Ventricular Fibrillation, ECG QT prolonged, Torsade

Date: 27/08/2019 Originator: EMI Name: Name:

Title:

Source of Case: Media Literature Tour de Table National Reviews Eudravigilance Other Other

Summary

Capecitabine is indicated for the treatment of colorectal, gastric and breast cancer.

The cardiotoxicity associated with fluoropyrimidine therapy is well known as documented in section 4.4 of the SPC and some side-effects are already mentioned in section 4.9 (data from clinical trials) of the SPC for capecitabine. These include angina (pectoris & unstable), MI, cardiac failure, cardiomyopathy, arrhythmias, atrial fibrillation, (sinus) bradycardia, palpitations, ventricular extrasystoles.

Sudden death is both described in section 4.8 and 4.9. And in addition, as stated in section 5.3 preclinical safety data has demonstrated PR- and QT-prolongation in cynomolgus monkeys after 100 mg/kg iv but not after repeated oral dosing (1279 mg/m²/day).

Four reports relating to ventricular fibrillation, QT prolongation, torsade de pointes and bradycardia have been transmitted to Eudravigilance. These severe cardiac reactions are currently not specifically listed in section 4.8.

The mechanism of these cardiac events could be explained by the microvascular dysfunction of the coronary arteries at the level where they are no longer visible by angiography. In these cases, usually the elevation of myocardial enzymes is moderate and there is absence of coronary artery disease. The spectrum of events lead by this condition contains: atrial fibrillation if sinoatrial node dysfunction, bradycardia if sinoventricular nodal block and QT prolongation.

Number Of Case Representations

There were 23 unique valid case reports (after excluding cases with confounding drugs and conditions (pevostatsab, docetaxel, hypokalemia) (26), insufficient information (9) and duplicated cases (6)); in total there were 62 cases. Capecitabine was used in a range of tumours: Colorectal (17), breast (2), gastric (1), prostate (1), lymph (1), 4016 (1).

All cases represent compelling temporal relationship, occurring within the first few days (median: 8 (Q1 = 0; Q3 = 28) after starting capecitabine. The events described were: Ventricular fibrillation (18), QT prolongation (2) and bradycardia (3). All cases were serious as they resulted in organ decompensation / resuscitation (18), paralysis (4) and brain damage (2), death (1). In 2 of the 7 patients who didn't succumb, arrhythmias disappeared after discontinuation of capecitabine (docechangel). In 10 cases, angiography did not show any abnormality. The relationship assessments were possible or related in 17 cases. And 2 cases were reported from literature.

Key Information

72F who 2 days after starting capecitabine for colon cancer developed angina and QT prolongation. Angiography showed no new lesions with normal LVEF. Next day, she experienced Tdp, which resolved spontaneously. Her QTc was prolonged. Capecitabine was discontinued and QT returned to normal. Relationship assessed as related. -- Dechantlage.

Literature case: Stewart T, Perkins A, Vlach B. Cardiotoxicity with 5-Fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. Intern Med J. 2010;40(4):383-7.

75M who 6 days after starting capecitabine for colorectal cancer developed syncope episode and bradycardia (54 bpm). Capecitabine was discontinued and pacemaker was placed. Concomitant medication: metformin, venlafaxine and valproate.

Ang C, Kornbluh M, Thirum MP, Rajan RD. Capecitabine-induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. Curr Oncol. 2010;17(11):88-93.

75M who 2 days after starting capecitabine for prostate carcinoma developed chest pain. 3 ECGs in unknown date were performed. ECG1: ST elevation. ECG2: Pain free, QT prolongation. ECG3: chest pain, with occasional premature ventricular complex. The patient did not have MI and the cardiac catheterization was normal. Capecitabine was discontinued and chest pain was resolved. Relationship assessed as unknown. -- Dechantlage.

Statistics

Ventricular fibrillation (44 cases): PRR 3.55 (2.64 - 4.77)

Electrocardiogram QT prolonged (8 cases): 0.38 (0.29 - 0.73)

Torsade de pointes (4 cases): 0.22 (0.13 - 0.93)

Bradycardia (11 cases): 0.13 (0.07 - 0.23)

Estimate Of Outcome

Probability of Outcome: The probability of outcome is estimated based on the information available in the summary of product characteristics (SPC) and the information available in the literature. The probability of outcome is estimated based on the information available in the summary of product characteristics (SPC) and the information available in the literature.

DOCUMENTS

ID	Type	Date	Title

Created by: BARBARA KRYZ at 27/08/2019 Modified by: BARBARA KRYZ at 31/08/2019

VYHODNOTENIE

Príklad vyhodnotenia rapourterom

From: Your Name [mailto:your.name@ema.europa.eu]
Sent: 15 September 2010 08:41
To: [mailto:your.name@ema.europa.eu]
Cc: [mailto:your.name@ema.europa.eu]; [mailto:your.name@ema.europa.eu]; [mailto:your.name@ema.europa.eu]
Subject: Re: New Signal : [Redacted] - [Redacted] (cardiac arrhythmias) = Ventricular fibrillation, QT prolonged, Torsade de pointes, Bradycardia

Dear [Redacted],

Regarding the above mentioned new signal, we send you our position on the significance of the signal:

[Redacted] and coronary vasospasm are well known side-effects while on treatment with [Redacted] and are also included in the corresponding EU [Redacted] -SmPC of [Redacted].

Although 5-FU cardiotoxicity is often reversible and can be managed by supportive therapy and discontinuation, more recent findings from spontaneous reporting, literature and other sources implicates 5-FU and the prodrug [Redacted] in association with direct myocardial toxicity. The underlying mechanism is thought to be via metabolites, which have been implicated in mediating cardiac damage, in particular, fluoracetate, which is known to be directly myocardiotoxic.

The cases and literature presented by the Signal detection group at EMA raises reasonable suspicion that [Redacted] may cause ventricular fibrillation, QT-prolongation, Torsade de pointes and bradycardia while on treatment with [Redacted]. The Rapporteur recommends that the MAH discusses these cases and is asked to perform a cumulative review of all cases of serious cardiac arrhythmias as described by the signal detection group.

Furthermore, it is recommended that the MAH submits a variation to amend section 4.8 "Undesirable effects" of the EU [Redacted] -SmPC with this information and to include a statement in section 4.4 "Warnings and precautions for use" that ECGs, including QT measurement, should be considered prior to administration of [Redacted] and during treatment.

Please, could you forward this position to the MAH and set a timeline for the response.

Thank you very much,

On behalf of
[Redacted], Pharmacovigilance Assessor

Kind regards
[Redacted]

[Redacted], MD
[Redacted]

Cayston - aztreonam

- orphan - Cayston je indikovaný na supresívnu liečbu chronických infekcií pľúc spôsobených baktériami *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou (CF) vo veku 18 rokov a starších.
- registrovaný podmiennečne, po roku predĺžená registrácia o ďalší rok
- RMP – obsahuje potenciálne ohrozenia bezpečnosti a návrh riešenie
 - off label použitie u pacientov pod 18 r. – dáta z US CF registra
 - limitované bezpečné použitie u dospelých a detských pacientov – dáta z US CF registra
- US CF Registry
 - viac ako 40 rokov
 - identifikácia nových trendov v zdravotníctve, najefektívnejšej liečby, dizajnu klinických štúdií pre potenciálne nové terapie
 - 26 000 pacientov – anonymní
 - stav rezistencie, výšku, váhu, pohlavie, genotyp, výsledky funkčného testu pľúc, použitie pankreatických enzýmov, dĺžka hospitalizácie, domáce iv použitie, komplikácie týkajúce sa CF
- ECFS – eu CF society
 - všetci pacienti už chorí 1.1.2008 alebo diagnostikovaní po tomto dátume
 - informácie – demografické, genotypové, terapia, diagnóza, sledovanie pacienta, mikrobiológia, komplikácie, transplantácie

Diacomit-stiripentol

- indikovaný na použitie spoločne s klobazamom a valproátom ako doplnková terapia refraktérnych generalizovaných tonicko–klonických záchvatov u pacientov s ťažkou detskou myoklonickou epilepsiou (SMEI, Dravetov syndróm), záchvaty ktorých nereagujú primerane na liečbu klobazamom a valproátom.
- follow-up measures – vykonanie post-marketingovej štúdie v rámci celej EÚ, v ktorej sa budú zbierať dáta týkajúce sa špecifických otázok bezpečnosti, ktoré identifikoval CHMP ako nutné pre monitorovanie (výskyt neutropénie, hepatotoxický potenciál, psychomotorický vývoj a správanie)
– register pacientov užívajúcich liek, ktorí sú do štúdie zaradení

Fampyra – fampridine

- Indikovaná na zlepšenie chôdze dospelých pacientov postihnutých sklerózou multiplex spojenou s neschopnosťou samostatnej chôdze.
- RMP – pri podmiennečnej registrácii chýbali informácie o efekte lieku v špeciálnych skupinách pacientov – tehotné ženy, deti a adolescenti – vznik registra tehotných pacientiek

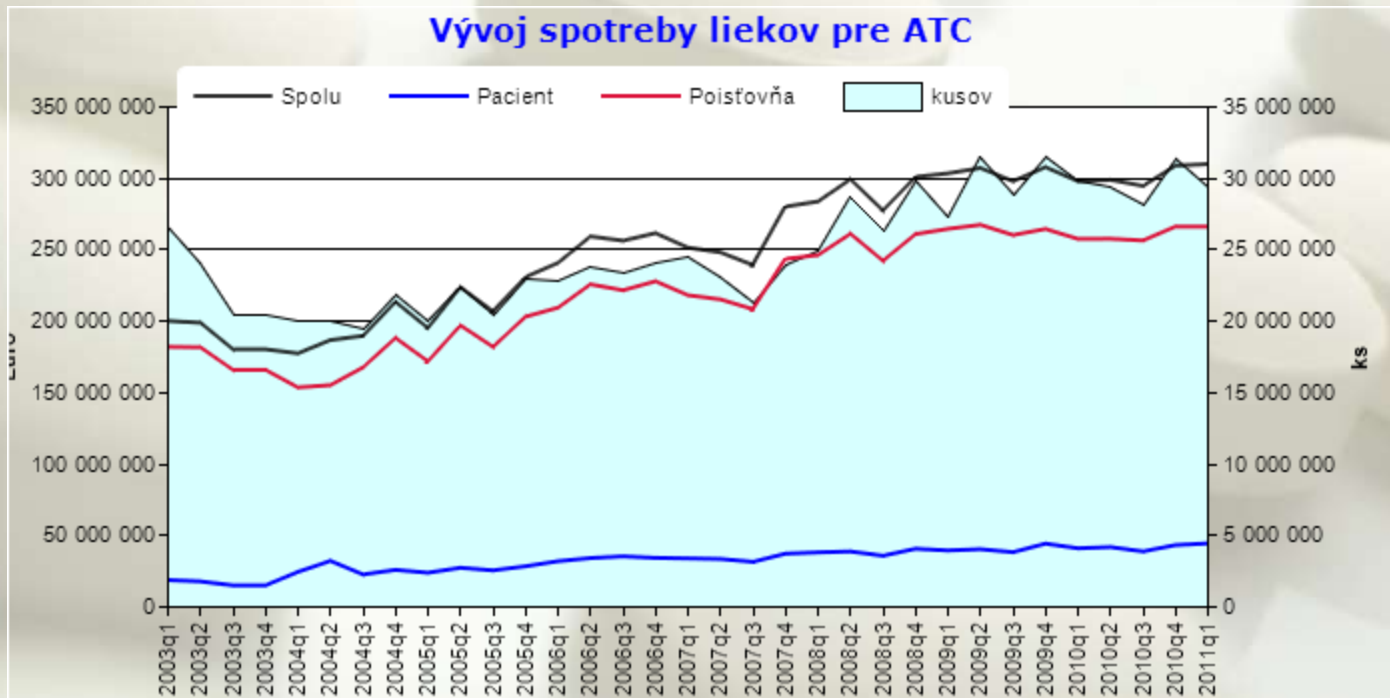
Votrient – pazopanib

- Indikovaný ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z obličkových buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a pre pacientov s pokročilým ochorením po predchádzajúcej liečbe cytokínmi
- RMP – možnosť vzniku hepatálnej dysfunkcie – monitoring prostredníctvom elektronickej epidemiologickej databázy lekárskeho správ špecifickej pre onkológiu – monitorovanie frekvencie výskytu abnormalít funkcie pečene u pacientov liečených pazopanibom
 - RMP – možnosť výskytu ischémie srdca a cerebrovaskulárnych ischemických príhod, predĺženia QT až Torsade de pointes – monitorovanie pacientov prostredníctvom databáz poisťovní (na základe žiadostí o preplatenie liečby nežiaduceho účinku)

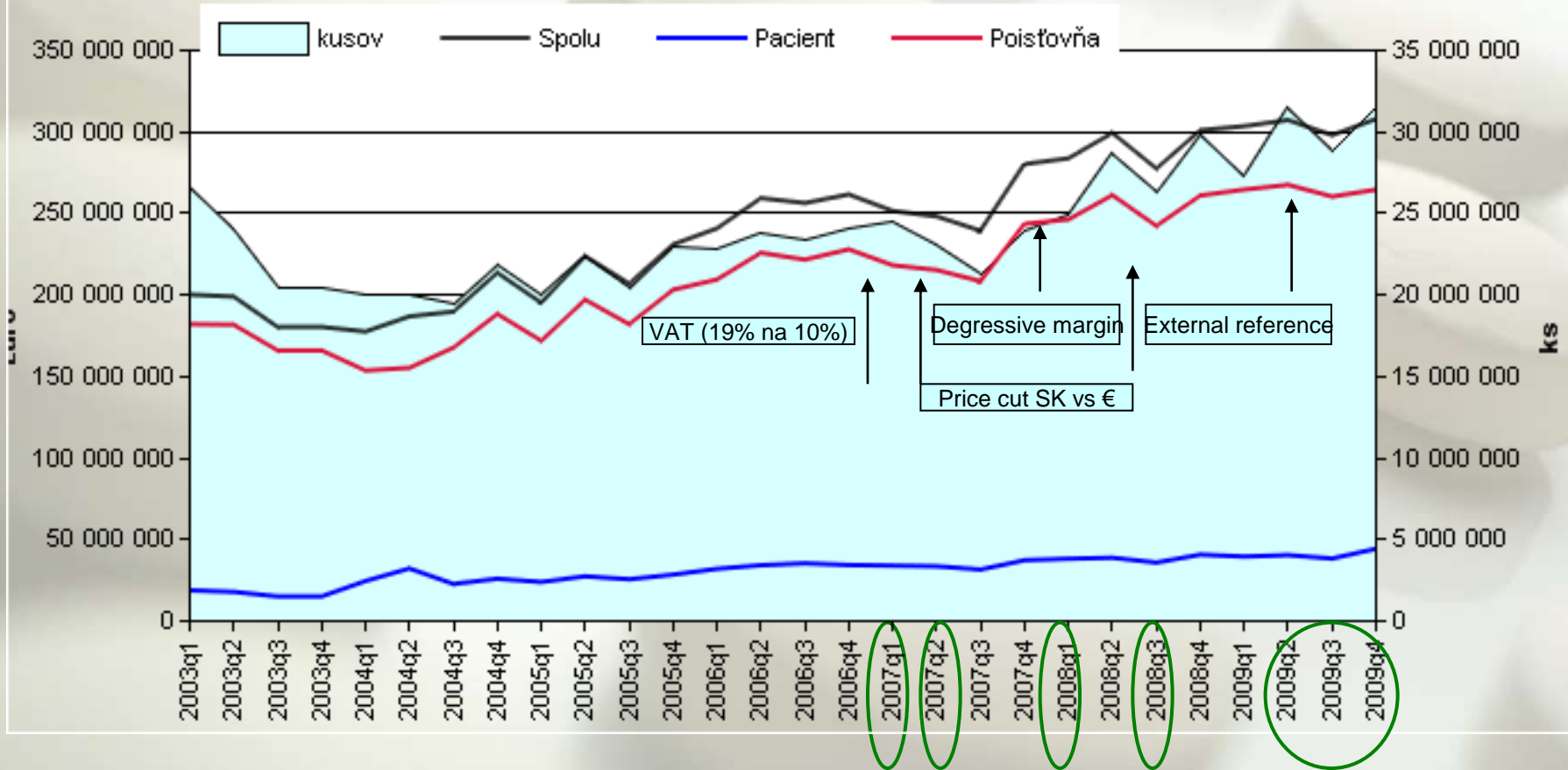
Tysabri – natalizumab

- indikovaný ako ochorenie modifikujúca monoterapia vysokoaktívnej relapsujúcej remitentnej sklerózy multiplex (MS) u nasledovných skupín pacientov:
- Dospelí pacienti nad 18 rokov s vysokou aktivitou ochorenia napriek liečbe beta-interferónom.
- Dospelí pacienti nad 18 rokov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou remitentnou sklerózou multiplex, definovanou 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zvýrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo signifikantným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MRI.
 - RMP – infekcie vrátane progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie – podrobné monitorovanie pacientov (zvýšené riziko po 2 rokoch liečby – pacient je informovaný o riziku na začiatku a opäť po 2 rokoch liečby – vždy podpisuje formulár)
 - register pacientov nastavených na Tysabri, vyhodnocovanie rizika vzniku PML

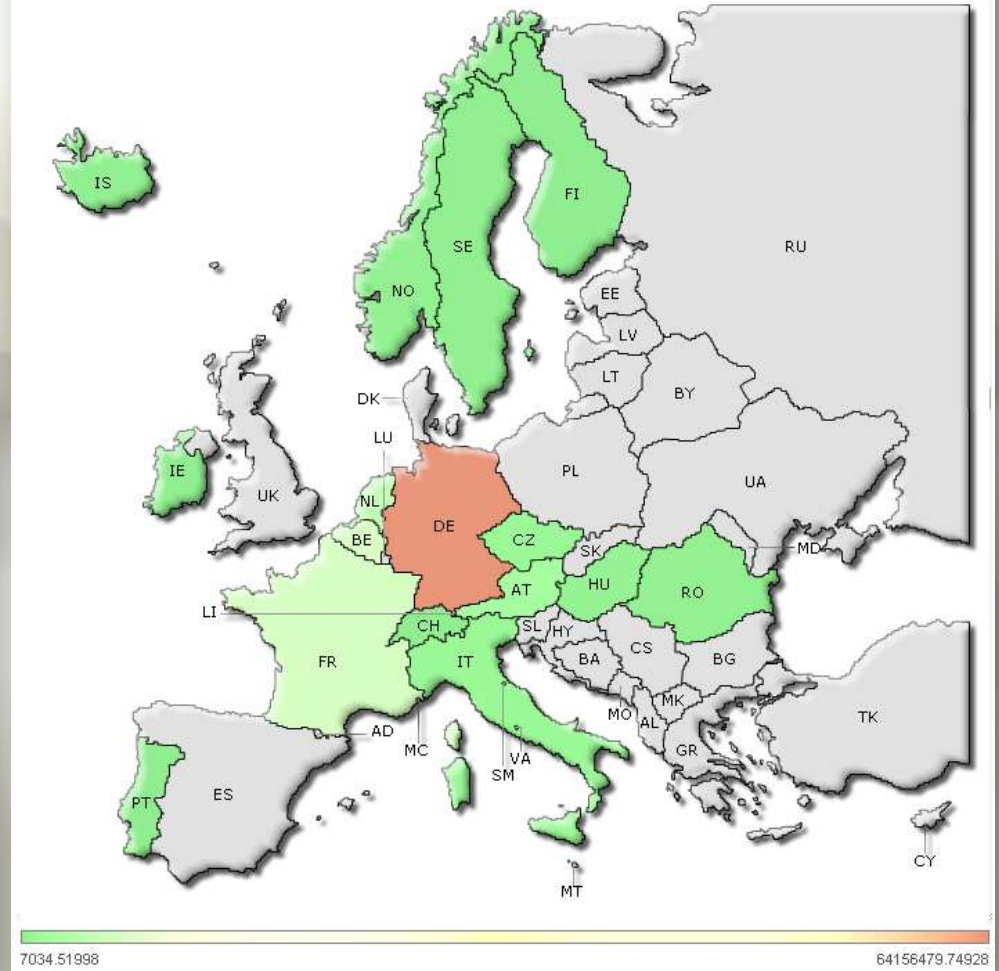
- referenčný portál obsahujúci informácie o zriedkavých ochoreniach a liekoch pre všetky cieľové skupiny. Jeho cieľom je zlepšiť diagnózu, starostlivosť a liečbu pacientov so zriedkavými ochoreniami
- financovaný z EK, francúzsky INSERM a MZ
- zoznam chorôb, vyhľadávanie podľa klinických príznakov, podľa génu,
- databázy – expertné centrá, diagnostické testy, výskumné projekty, zdravotnícki pracovníci, patientské organizácie



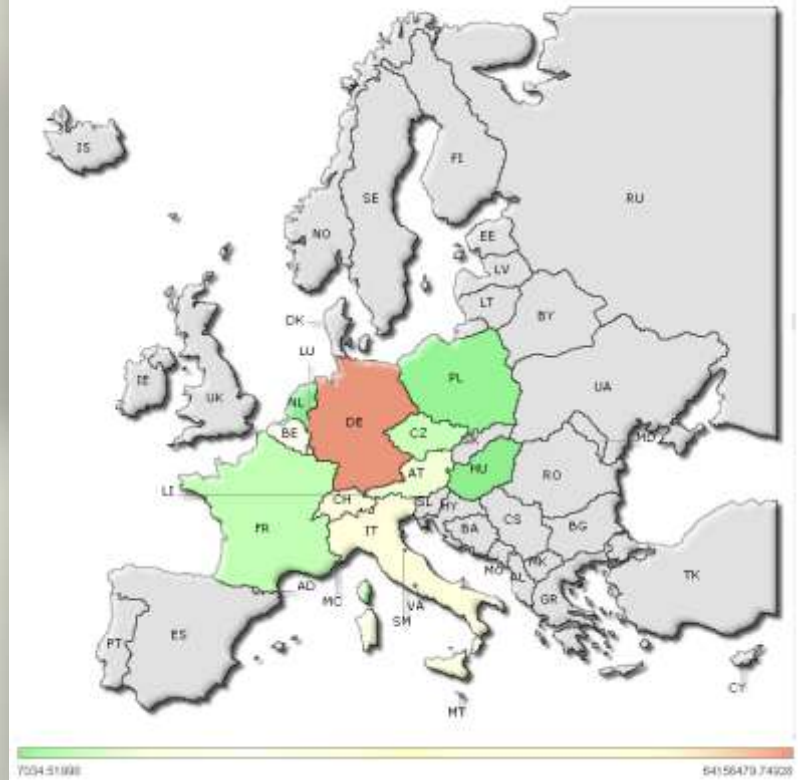
Vývoj spotreby liekov pre ATC



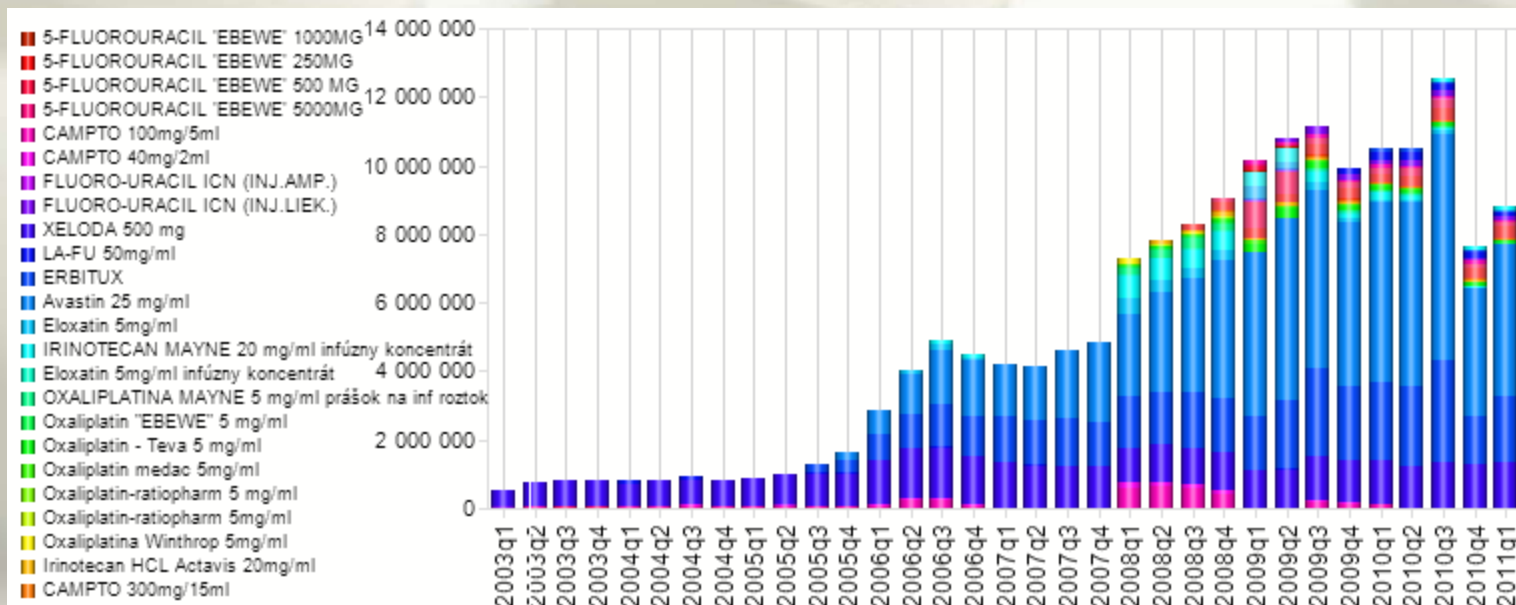
L01 | 2010



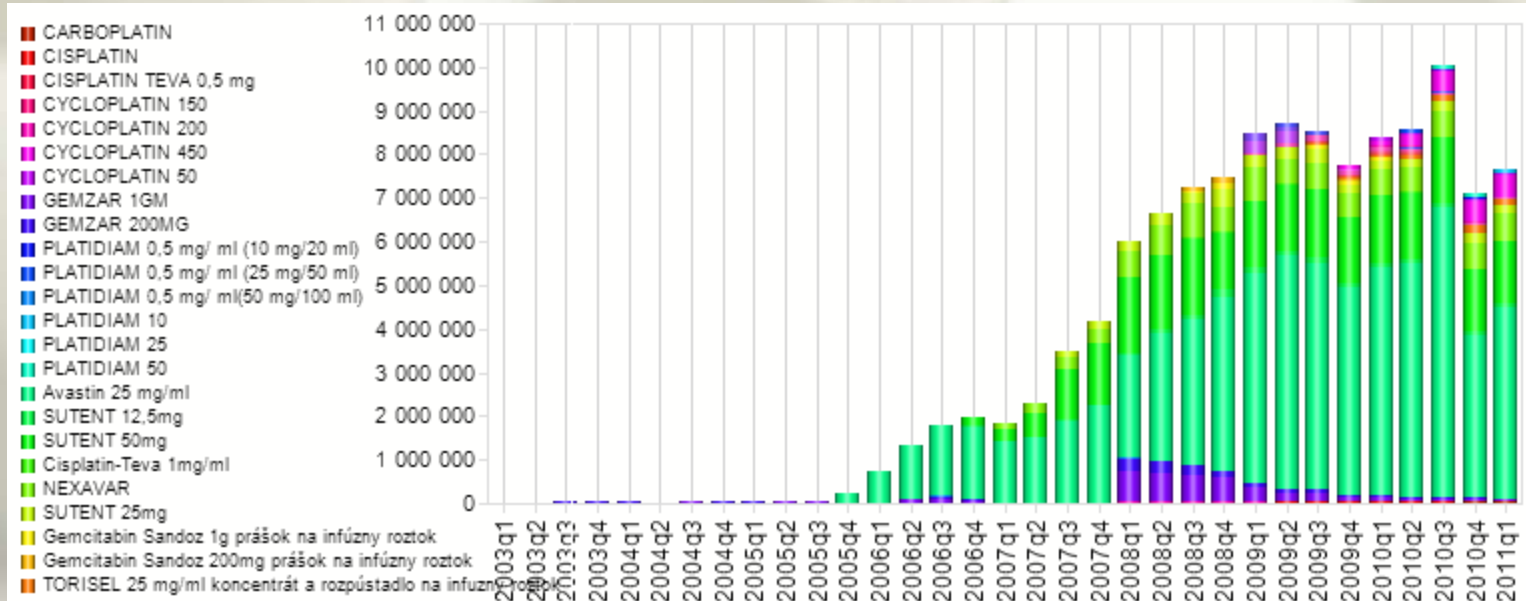
L01 | 2003



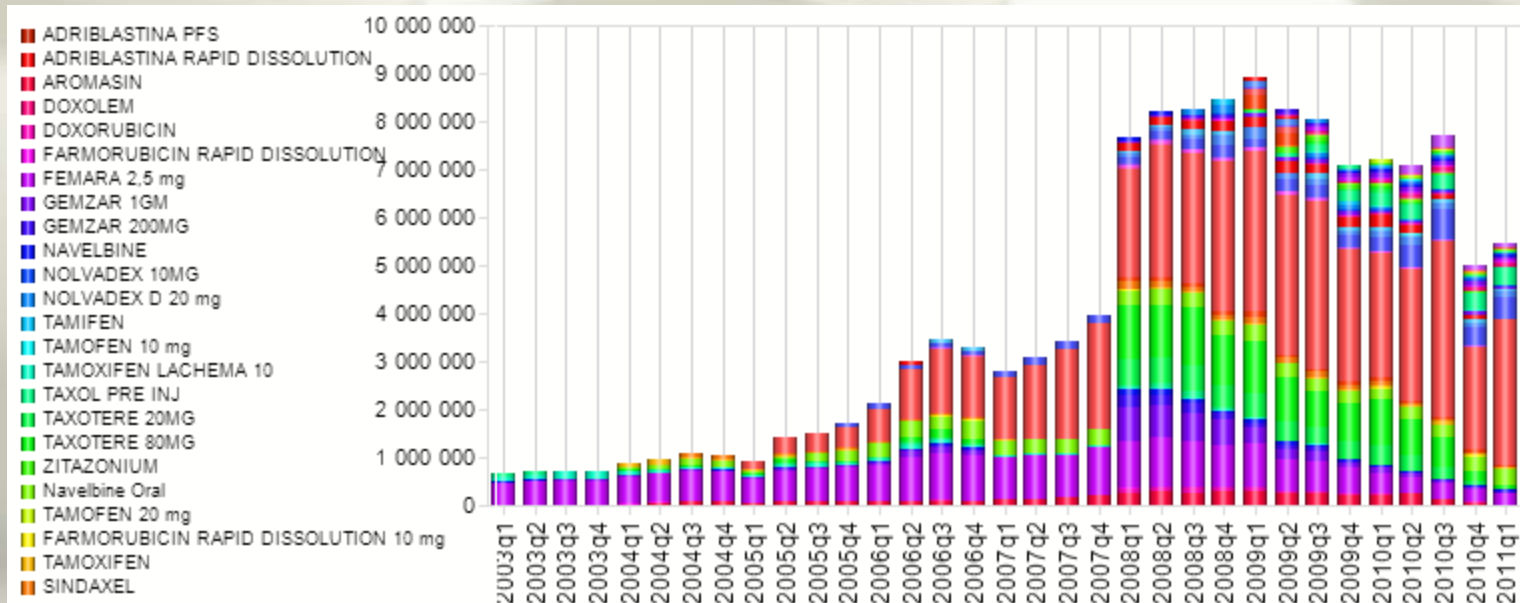
Colorectal cancer value of products



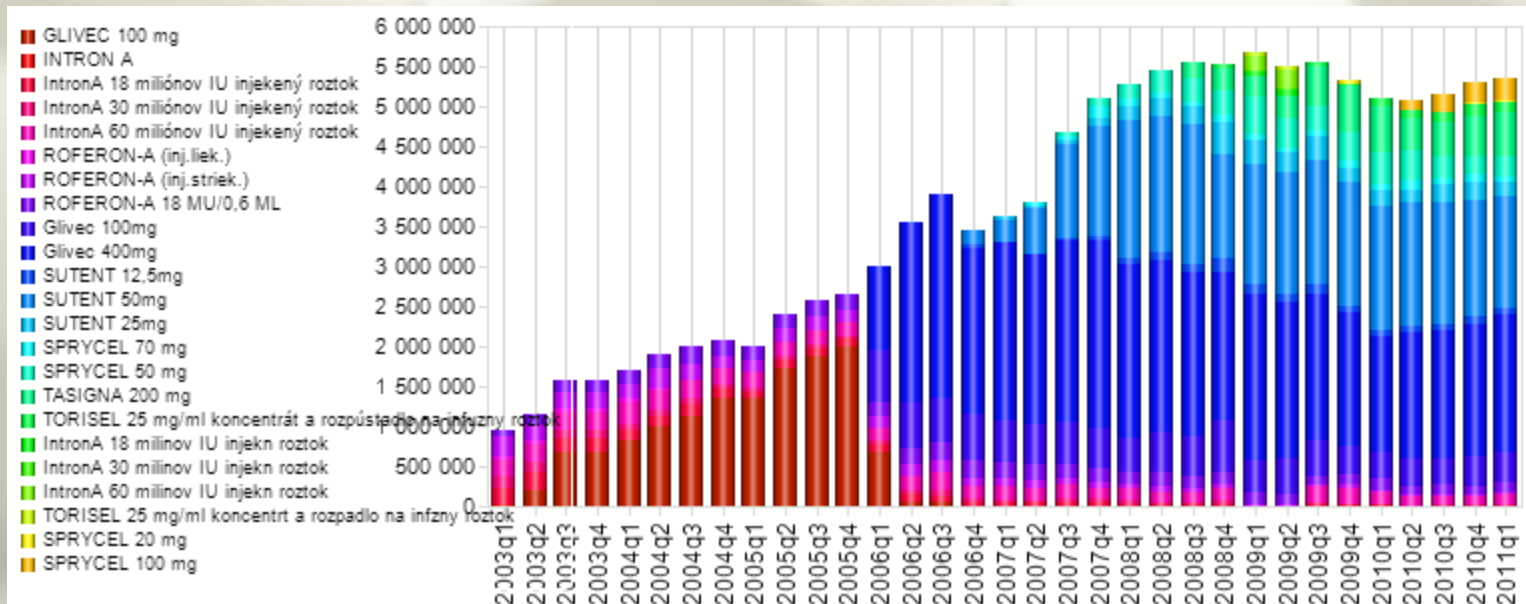
Renal cell cancer value of products



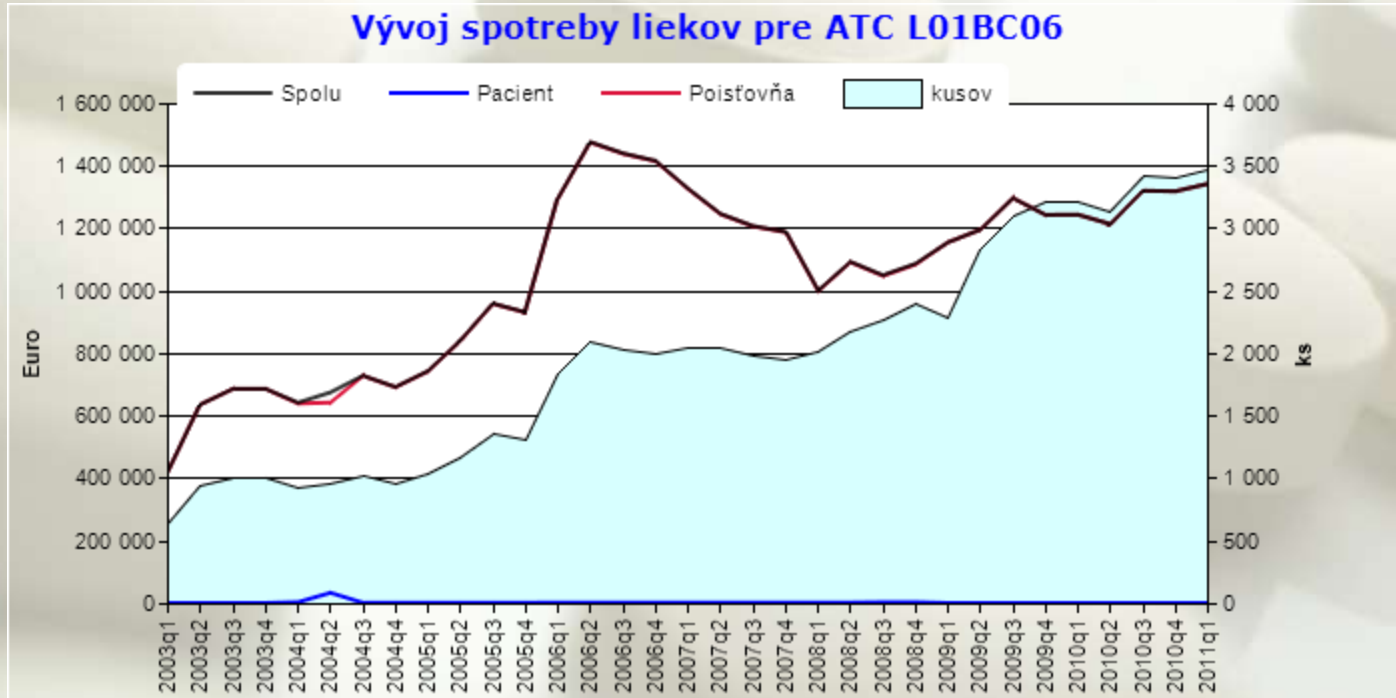
Breast cancer value of products



CML value of products



Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda



mCR 1 line mono



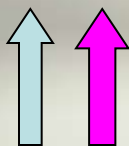
mCR 1 adj stage III



mCR 1 mono in comb

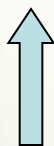
BC comb and mono 2nd line

Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda



mCR 1 line mono

BC comb and mono 2nd line

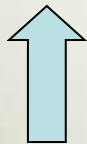
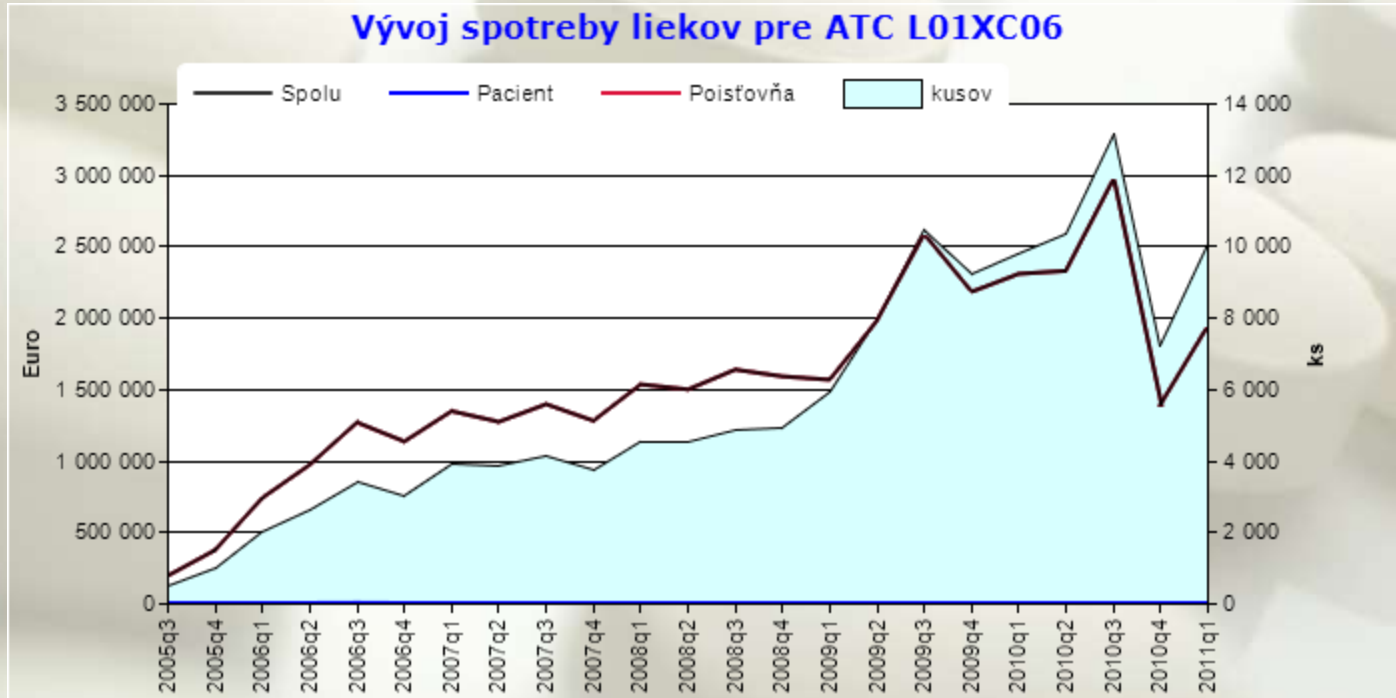


mCR 1 adj stage III



mCR 1 mono in comb

cetuximab , L01XC06 ma, Erbitux



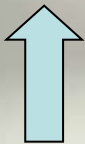
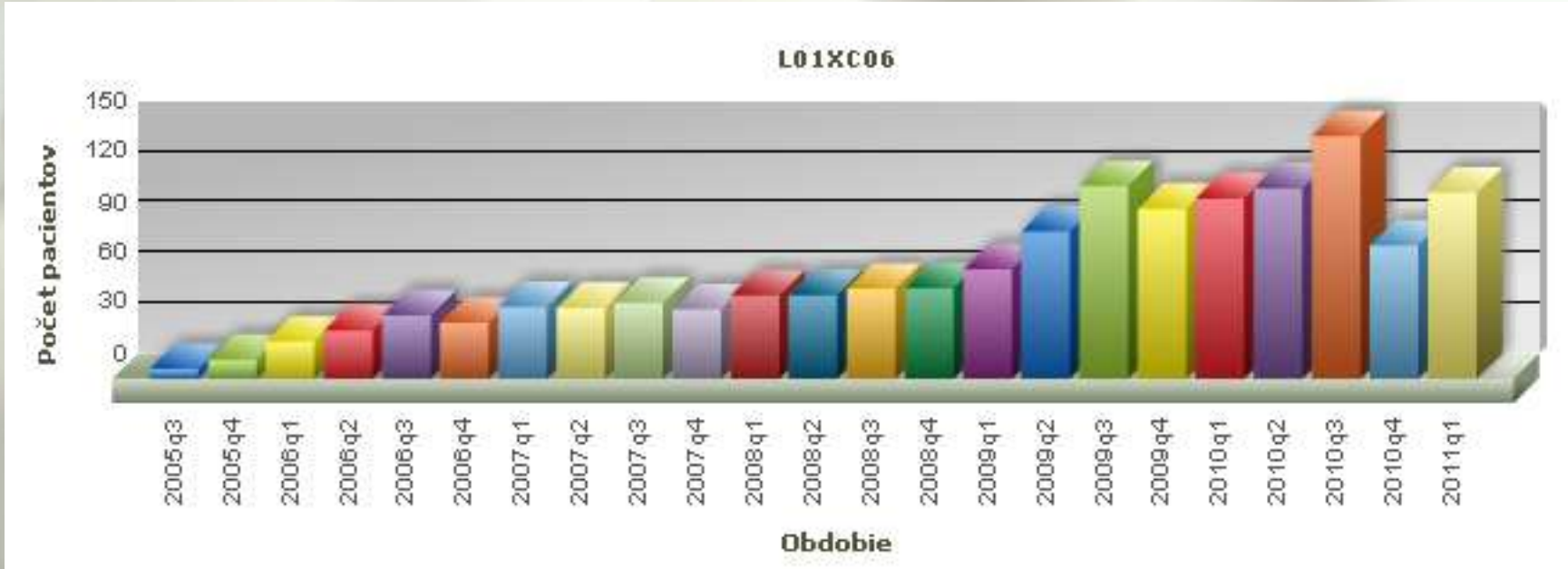
mCR in combination and mono after Oxa iri

Sq C head and neck

KRAS wild only

Combin with chemo and metastat

cetuximab , L01XC06 ma, Erbitux



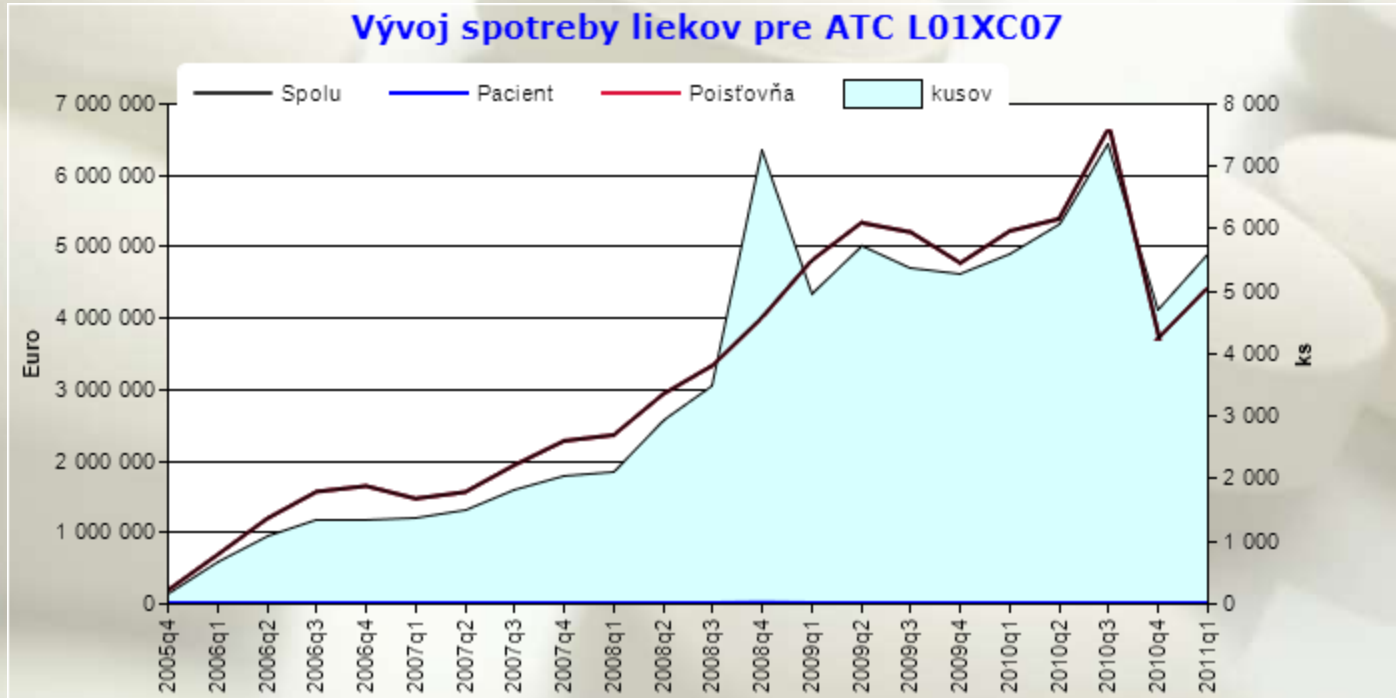
mCR in combination and mono after Oxa iri

Sq C head and neck

KRAS wild only

Combin with chemo and metastat

bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin



mCR in combination pir

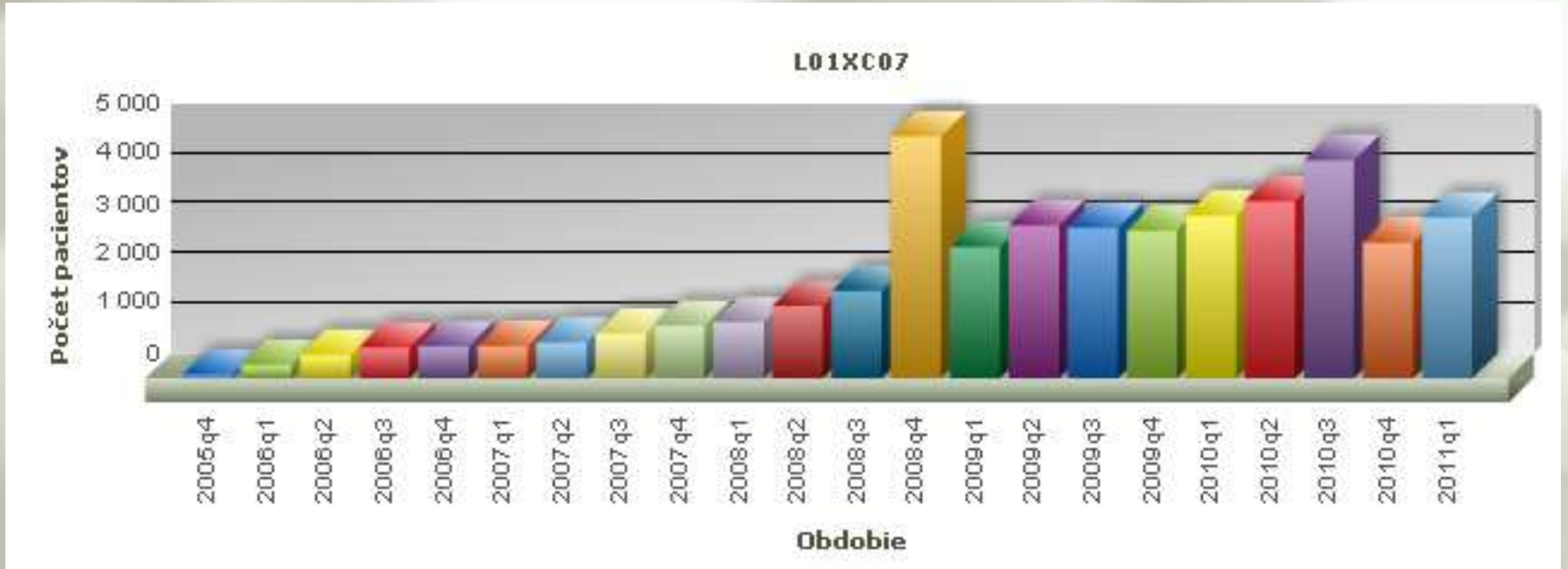
mBC 1 line in combi pacli doce

NSCLC comb

RCC 1st line comb

mBC 1 line comb doce DELETED

bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin



mCR in combination pir



mBC 1 line in combi pacli doce



NSCLC comb



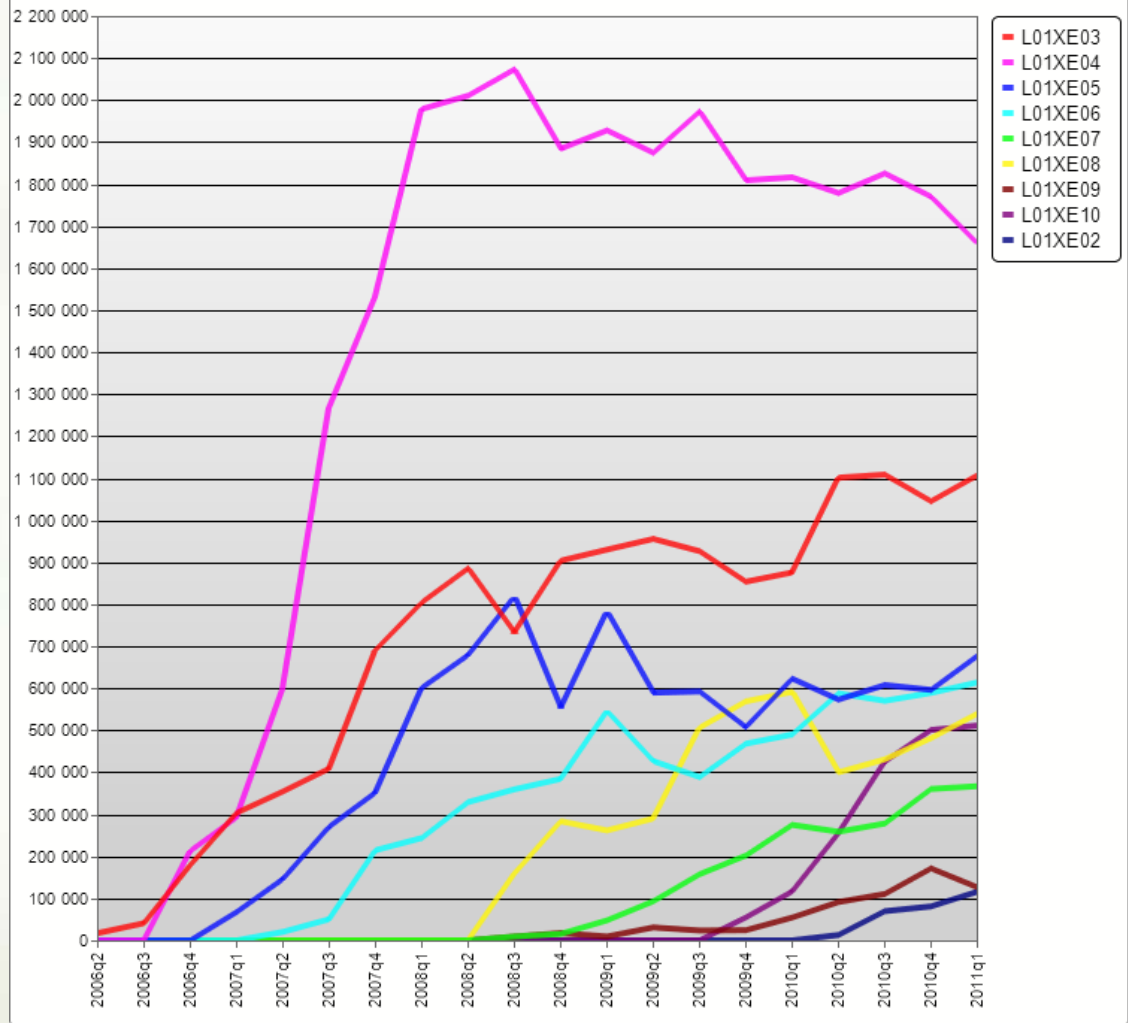
RCC 1st line comb



mBC 1 line comb doce DELETED

	Indication	Basis_efficacy	Efficacy_long
Afinitor (everolimus L01XE10) PKi	RCC 2nd line after TKI (from August, 3, 2009)	Ph3, RCT placebo- controlled (n=416) all risks Cross-over 80%	PFS 4.9 vs 1.9 months HR 0.33 (0.25-0.43) P>0.001 OS 14.8 vs 14.4 m
Torisel (temsirolimus L01XE09) PKi	RCC 1st line (from November, 19, 2007)	Ph3, RCT, 3arm vs IFN (and IFN/ Torisel) (n=626) Poor risk NO cross-over	OS 10.9 vs 7.3 m HR 0.66 (0.53-0.81) p= 0.008 PFS 5.5 vs. 3.1 m HR 0.63 (0.53 – 0.81) p<0.001
Nexavar (sorafenib L01XE05) PKi	RCC 2nd line (from July, 19, 2006)	Ph3, RCT placebo-contr. (n=903) cross-over 48%	PFS 5.5 vs 2.8 m HR 0.44 (0.35-0.55) p<0.01 OS (prior to cross-over) P=0.02 OS (final) 17.8 vs 15.2 m HR 0,88 (0.74-1.04) p= 0.146
Sutent (sunitib L01XE04) PKi	RCC 2nd line (conditional approval) (from July 19, 2006)	2 Ph2 single arm uncontrolled	ORR 25 % per independent review
Sutent (sunitinib L01XE04) PKi	RCC 1st line (from January, 10, 2007)	Ph3 RCT vs IFN (n= 750) Cross-over 33%	PFS 11 vs 5 m HR 0.42 (0.32-0.54) p<0.001 OS 26.4 vs 21.8 m HR 0.82 (0.67-1.00) P= 0.051
Avastin (bevacizumab L01XC07) Monoclonal antibody	RCC 1st line (from December 2007)	Ph3, RCT Avastin/ IFN vs IFN (n=649) Cross-over: yes	PFS 10.2 vs 5.4 m HR 0.63 (0.52-0.75) p<0.001 OS NR vs 19.8 m HR 0.79 (0.62-1.02) P= 0.067

ATC skupina: L01XE
Konečná hodnota spotreby za použité množstvo lieku podľa údajov zo spotreby (v Euro - použitý fixný kurz)



Sunitinib SUTENT from 2006

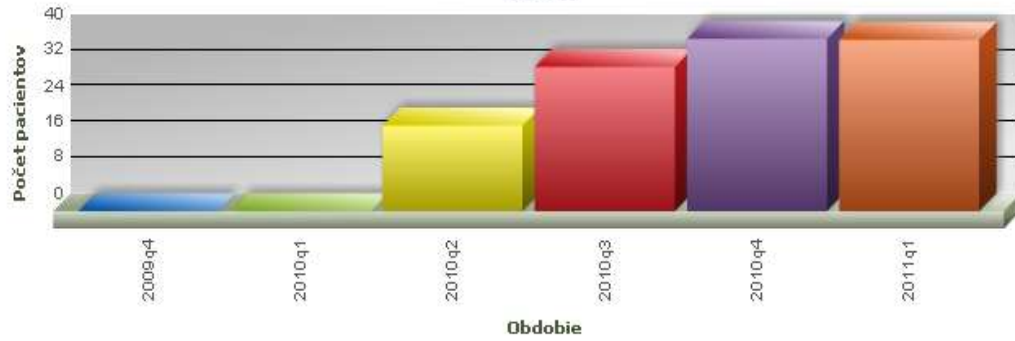
Erlotinib TARCEVA NSCLC, Pancreatic C

Sorafenib NEXAVAR from 2007

Temsirolimus TORISEL from 2006

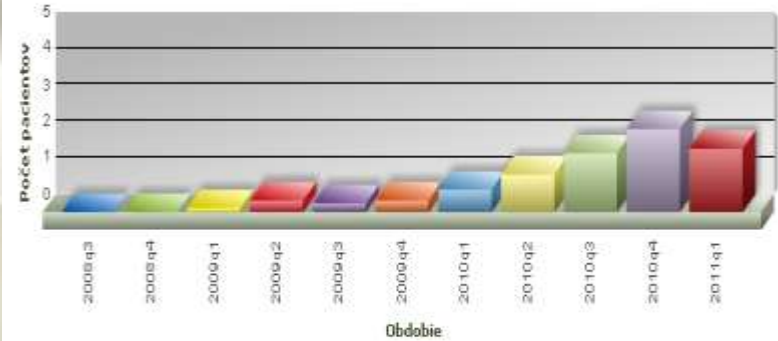
Everolimus AFINITOR from 2009

L01XE10



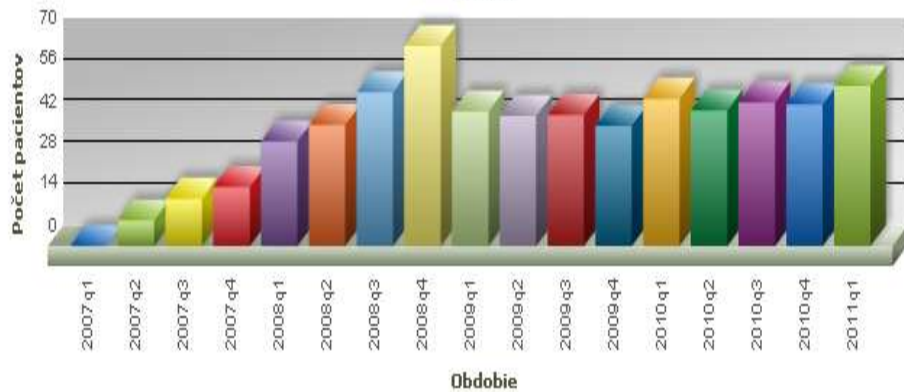
3. Everolimus AFINITOR 2009

L01XE09



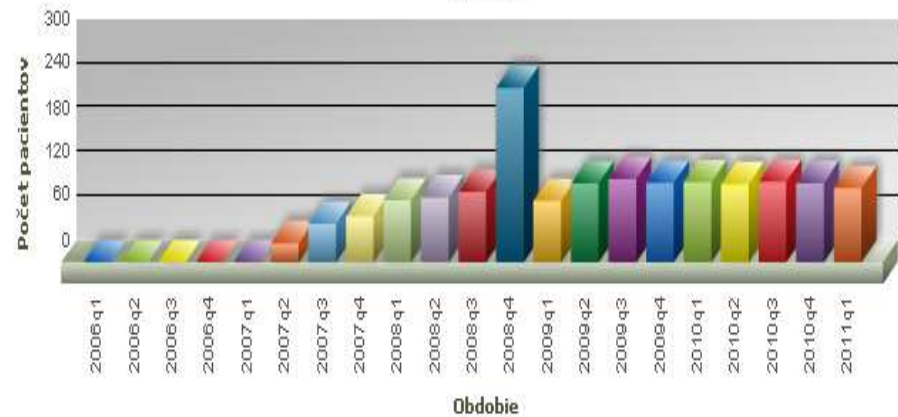
4. Temsirolimus TORICEL 2006

L01XE05



2. Sorafenib NEXAVAR 2007

L01XE04



1. Sunitinib SUTENT 2006

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Kvetná 11
825 08 Bratislava 26
Slovak republic

www.sukl.sk