

Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě

Petra Zatovkaňuková, Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Farmakovigilance je nedílnou součástí medicíny. Při užití či užívání léčivého přípravku je vždy riziko vzniku nežádoucího účinku (NÚ), který může být zcela banální, ale jsou nežádoucí účinky, které mohou být život ohrožující případně smrtelné. Farmakovigilance je obor, který by měl omezit množství či závažnost nežádoucích účinků, a to zaváděním opatření k omezení rizik vycházejících z hodnocení nasbíraných údajů o NÚ. Tento článek se zabývá nejenom obecným pojetím farmakovigilance, ale i srovnáním jednotlivých farmakovigilančních systémů různých států a regionů.

Klíčová slova: farmakovigilance, nežádoucí účinek léčiv, legislativa, Česká republika, Čína, Velká Británie, Japonsko, Kanada.

The position and importance of pharmacovigilance in the Czech Republic and in the world

Pharmacovigilance is an integral part of medicine. There is always a risk of side effects when using medication; these can be completely trivial, but there are side effects that can be life-threatening or fatal. Pharmacovigilance practices should prevent such side effects, or at least reduce their incidence, especially by developing preventive measures that are based on adverse drug reaction (ADR) data and the evaluations of these. This article deals with the general concept of pharmacovigilance and compares individual pharmacovigilance systems of several countries and regions.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reaction, legislation, Czech Republic, China, Great Britain, Japan, Canada.

Úvod

Pojem farmakovigilance má původ v řeckém slově farmakon znamenajícím lék a v latinském slově vigilantia znamenajícím bdělost, ostražitost.

V současném pojetí je farmakovigilance věda a činnosti související s detekcí, hodnocením, porozuměním a prevencí nežádoucích účinků nebo omezením jejich dopadu na pacienta.

Zavádění a zlepšování farmakovigilančních systémů ve světě sahá do 60. let 20. století, kdy světem otřásla tragická kauza talidomidu a jeho teratogenních účinků.

Od té doby jsou vyvíjeny rozsáhlé snahy, jak získávat informace o bezpečnosti léčiv, a to především na podkladě sbírání dat o podezřeních na nežádoucí účinky, jejich hodnocení a vytváření zpětné vazby pro preventivní kroky v období, kdy je léčivo již uvedeno na trh.

Legislativa a farmakovigilanční postupy se mohou lišit v jednotlivých státech a regionech, kde je kladen důraz na různé složky farma-

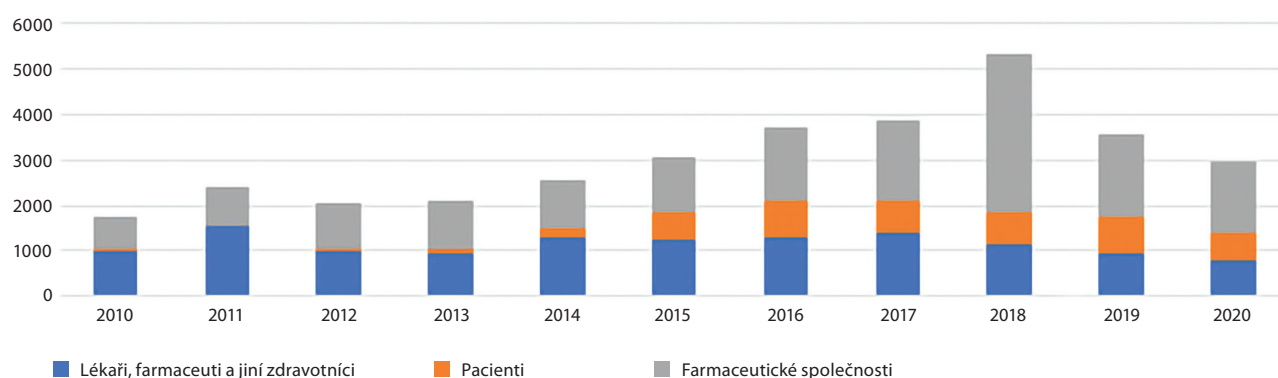
kovigilančního systému, ať už to jsou zdravotníci, nemocnice, pacienti či farmaceutické společnosti.

Legislativa v České republice

Farmakovigilance má své pevné místo v české legislativě, která je plně v souladu s legislativou evropskou. Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) § 3 (3) definuje, že farmakovigilancí se rozumí dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření (1).

Zákonem je ukládána povinnost lékařům, farmaceutům nebo jiným zdravotnickým pracovníkům, kteří zaznamenali podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek nebo jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, které jsou závažné pro zdraví pacientů. Ti jsou povinni

Graf 1. Přijaté hlášení NÚ na SÚKL v období 2010–2020 (*Zpracováno na základě dat z Informačních zpravodajů – Nežádoucí účinky léčiv z období 2010–2020)



toto neprodleně oznámit Ústavu, a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit, a poskytnout součinnost při ověřování skutečností souvisejících s podezřením na nežádoucí účinek a na vyžádání zpřístupnit Ústavu příslušnou dokumentaci, včetně dokumentace obsahující osobní údaje § 93 b(1) (1).

Závažné nežádoucí účinky jsou účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Neočekávané nežádoucí účinky jsou účinky jejichž 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 (1).

I přes tuto zákonnou povinnost je však reálně podle hrubého odhadu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) hlášeno pouze přibližně 1 % veškerých závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují (2).

Regulován zákonem je také držitel rozhodnutí o registraci, který je povinen zaznamenávat a na jediném místě v Evropské unii zpřístupnit hlášení podezření na nežádoucí účinky jeho registrovaných léčivých přípravků, které se vyskytnou jak v Evropské unii, tak i ve třetích zemích, o nichž se bez ohledu na jejich formu a způsob předání dozví (§ 93a, odst. 1) od pacientů, od zdravotnických pracovníků, z lékařské literatury, kterou je povinen sledovat, v rámci poregistračních studií, vyjma hlášení, která se vyskytnou v rámci klinického hodnocení (1).

Farmakovigilance v číslech

Každý rok vydává SÚKL přehled hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv ve svém informačním zpravodaji, shrnující data o hlášeních, včetně informací, které lékařské obory a kteří zdravotničtí pracovníci (lékaři, sestry, farmaceuti) v České republice hlásí nejvíce, případně nejméně.

Do celkového počtu nežádoucích účinků přispívají krom zdravotníků také pacienti a držitelé rozhodnutí o registraci. V letech 2010–2020 se počet hlášení NÚ postupně zvyšoval s určitými výkyvy v jednotlivých rocích (viz Graf č. 1). Zatímco v roce 2010 byl celkový počet nahlášených nežádoucích účinků 1744 (3), v roce 2020 pak 2904 (4).

SÚKL ve svém zpravodaji v roce 2014 uvádí, že toto číslo však představuje pouze zhruba 1 % závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují (5). Ve skutečnosti se ale odhaduje, že 4–17 % pacientů má zkušenost s nežádoucími účinky, přičemž 44–50 % z nich lze předejít (6).

Křehkou skupinou pacientů jsou především geriatrickí pacienti, kdy za jejich přijetím do nemocnice stojí v 10–20 % nežádoucí účinek léčiva (7).

Do skupiny léků, které jsou nejčastěji spojovány s hospitalizací jako následek nežádoucího účinku léku a které jsou zároveň preventabilní, patří antiagregancia, diuretika, nesteroidní antiflogistika a antikoagula (8).

Dopad nežádoucích účinků léčiv není pouze na zdravotní systém samotný a zdravotní stav pacientů, ale představuje také významnou ekonomickou zátěž.

Ekonomické zatížení pro sektor veřejné zdravotní péče činilo v roce 2014 pro členské státy EU přibližně 21 miliard EUR přímých nákladů, neboli 1,5 % výdajů na zdravotnictví (9). Konkrétně v České republice to znamenalo odhadem, že celková zátěž nežádoucích účinků byla 168,1 milionů EUR.

Posledním a neméně důležitým údajem je počet úmrtí v důsledku nežádoucího účinku. Odhaduje se, že v EU země ročně 197 000 osob právě v důsledku nežádoucího účinku (9).

Z uvedeného vyplývá, že nežádoucí účinky jsou výrazně podhlášené a jejich dopad je velký na zdravotní systém, pacienta a ekonomiku, jakkoliv by se jim dalo předcházet, a tím pádem zmenšit i jejich celkové břemeno.

Význam hlášení nežádoucích účinků

V průběhu klinických studií, dříve, než je lék uveden na trh, jsou jeho údaje o bezpečnosti limitovány počtem účastníků i jejich spektrem (= přesně definované požadavky na zařazení do studie). Pacienti v klinické praxi jsou na rozdíl od klinických studií často polymorbidní a zatíženi polyfarmakoterapií. Jejich reakce na podaný lék může být tudíž neočekávaná nebo méně známá. Užívání léků v praxi je také často dlouhodobějšího rázu, nežli bylo zkoušeno v klinických studiích. Dalším limitujícím faktorem je, že do klinických studií nejsou především z etických důvodů zařazovány skupiny těhotných a kojících žen, starší

lidé a děti. Z těchto důvodů je důležité získávat data o nežádoucích účincích v období, kdy je lék na trhu a jsou jím zatíženi reální pacienti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky může při větším počtu obdobných hlášení dát vznik farmakovigilančnímu signálu, který se po pečlivém zhodnocení může stát podnětem ke změně bezpečnostního profilu léčivého přípravku, což může mít za následek celou řadu regulačních opatření od doplnění informací o novém NÚ, restrikce indikací, přidání kontraindikací, omezení maximální dávky, zavedení doporučení ke sledování časných známek NÚ až po případné stažení léčivého přípravku z trhu. Nově získané informace jsou zpětně komunikovány zdravotníkům, čímž se může předejít či omezit rozsah nežádoucího účinku u dalších pacientů.

Při sledování NÚ a vedlejších reakcí na LP někdy dojde také k objevení nové indikace LP (viz Minoxidil).

Celkově získaná data mohou vést k prevenci vzniku nežádoucích účinků či jejich limitaci, a tím k omezení zatížení zdravotního stavu pacienta, a z globálního hlediska i snížení ekonomického břemene na zdravotní systém.

Porovnání českého farmakovigilančního systému se zahraničním

KANADA

Jak bylo výše zmíněno, česká legislativa ukládá povinnost hlášení nežádoucích účinků zdravotníkům a držitelům rozhodnutí o registraci

léčiva. Kontrastem k tomuto nařízení je nedávno upravená legislativa v Kanadě, která se soustředí spíše než na zdravotníky na nemocnice.

V prosinci roce 2019 vešel v platnost zákon ukládající povinnost nemocnicím hlásit závažné nežádoucí účinky léčiv – Mandatory Reporting of Serious Adverse Drug Reactions and Medical Device Incidents by Hospitals (10), jiným názvem Vanessa's Law.

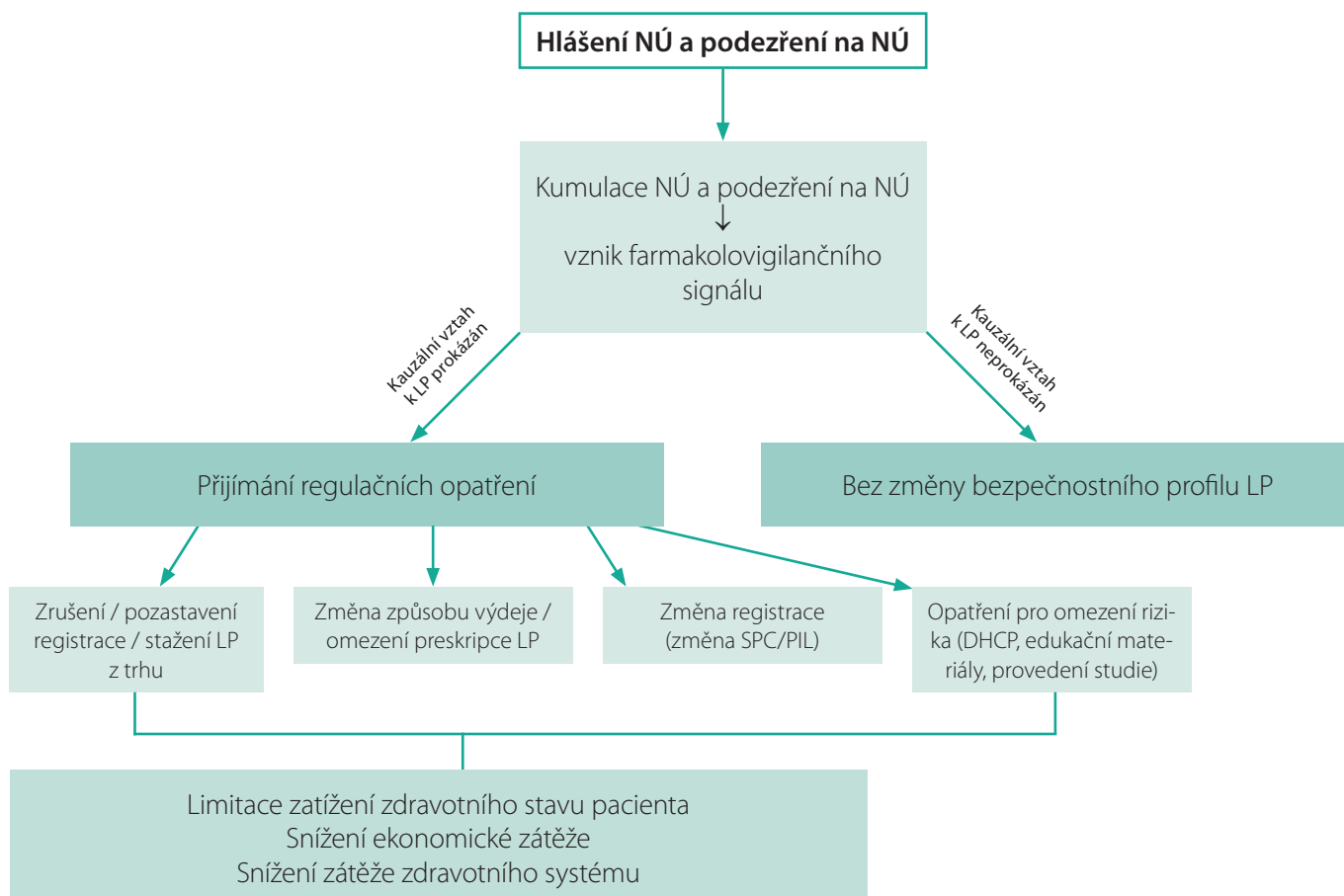
Tento zákon byl uveden v návaznosti na smrt Vanessy Young, která zemřela v roce 2000 ve věku 15 let, na srdeční arytmii poté, co užívala císaprid (Prepulsid®) podle předpisu. Kampaň za zvýšenou regulaci léčivých přípravků následně vedla k větší pravomoci kanadské regulační autority (Health Canada) vyžadovat od nemocnic a farmaceutických společností bezpečnostní údaje o lécích a zdravotnických pomůckách (11).

Upravené nařízení vyžaduje, aby nemocnice hlásily závažné nežádoucí účinky léků a zdravotnických prostředků písemně na Health Canada do 30 kalendářních dnů od první dokumentace závažného nežádoucího účinku a zdravotnických prostředků v nemocnici.

V případě, že Health Canada identifikuje případy trvalejšího nedodržování zákona, odbor Regulatory Operations and Enforcement Branch může přijmout další opatření pro dodržování a vynucování tohoto zákona.

Kanadské nemocnice byly informovány s předstihem, než byl zákon uveden v platnost, a měly zároveň možnost se na tuto změnu připravit. V praxi to znamenalo implementaci formulářů na hlášení nežádoucích účinků do již existujících nemocničních informačních systémů, vyškolení pracovníků nemocnic ohledně hlášení nežádoucích účinků, ale

Diagram 1. Význam hlášení nežádoucích účinků léčiv



také pověření určitých zaměstnanců, kteří budou tyto nové procesy v nemocnicích obstarávat.

Dle dostupné statistiky bylo v roce 2019 nemocnicemi v Kanadě nahlášeno celkem 1248 případů, což představovalo 1,3 % všech nahlášených nežádoucích účinků (12). V roce 2020 bylo nemocnicemi nahlášeno 5747 případů, což představovalo 6,9 % všech hlášení (13).

Nárůst počtu hlášení je patrný, nelze ale vzhledem k teprve nedávno uvedené změně zcela hodnotit, jaký bude trend v budoucích letech a jak moc budou tato čísla ovlivněna pandemií onemocnění covid-19.

Časem se tedy ukáže, zda by tento či podobný program nemohly být vhodnou variantou sbírání dat alespoň v nemocničním prostředí i v jiných zemích, včetně České republiky.

JAPONSKO

Další příklad farmakovigilančního systému, který stojí za zmínku, je Japonský systém, kde je důraz kladen především na elektronizaci a automatizaci při sbírání dat souvisejících s bezpečností léčiv.

V roce 2011 japonské Ministerstvo zdravotnictví, práce a sociálních věcí ve spolupráci s Agenturou pro léčiva a zdravotnické prostředky (Ministry of Health, Labour and Welfare and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) započaly iniciativu k založení databázové sítě lékařských informací MID-NET (Medical Information Database network) za účelem využití reálných údajů pro hodnocení bezpečnosti léčiv.

Do této iniciativy bylo zařazeno celkem 23 nemocnic z 10 různých zdravotnických organizací napříč Japonskem. Tento pilotní projekt byl poté oficiálně zahájen v dubnu roku 2018, kdy se stal dostupným pro analytiku, farmaceutický průmysl a akademickou sféru.

MID-NET systém je jedním z modelů nemocničních informačních systémů, který ukládá elektronické lékařské záznamy (identifikátory pacientů, historie vyšetření a hospitalizací včetně dimisí, údaje o preskripci a aplikaci léků, laboratorní testy a další vyšetření), administrativní údaje (data pro stanovení náhrad za lůžkovou a ambulantní péči, jednotlivé poplatky za služby) a údaje o kombinaci diagnostických postupů, které jsou vytvořeny za účelem stanovení úhrad za lůžkovou péči podle skupin souvisejících s diagnózou pacientů. Součástí systému je také databáze nežádoucích účinků (JADER - Japanese Adverse Drug Event Report Database).

Data v MID-NET databázi jsou periodicky aktualizována (týdně až kvartálně podle typů dat), a tím pádem obsahují aktuální klinická data. Elektronické lékařské záznamy používají standardizovaný systém kódování k integraci dat z různých nemocnic a data dále ještě prochází systémem managementu kvality.

V prosinci roku 2018 databáze obsahovala data 4,7 milionů pacientů s očekáváním, že každý rok vyroste množství pacientů v databázi o 0,5 milionu (14). V prosinci roku 2020 to bylo pak 5,3 milionů pacientů (15).

Díky přísným kontrolám a analýzám dat se stal MID-NET spolehlivou informační databází hodnotných lékařských dat, která jsou zároveň aktuální.

Kromě diagnóz a informací o preskripci jsou součástí databáze také výsledky vyšetření – přibližně 300 různých laboratorních testů. Nežádoucí účinek (NÚ) tak může být odhalen ze změn v laboratorních testech. Kombinací více typů informací lze ze systému vyhodnotit

další údaje o nežádoucím účinku, jako je incidence NÚ, porovnání incidence NÚ jednoho léku s dalšími léky ve stejné lékové skupině, dále hodnocení změny frekvence NÚ před a po zavedení bezpečnostních opatření pro určitý lék.

Takovýmto systémem se otevírá možnost překročení limitací dosavadního konvenčního sbírání dat, které stojí především na farmaceutických firmách a dobrovolnosti zdravotnických pracovníků a pacientů.

V období od dubna 2018 do prosince 2020 byl MID-NET a jeho data využita k 87 farmakoepidemiologickým studiím, které byly provedeny Agenturou pro léčiva a zdravotnické prostředky (PMDA). Na základě těchto studií se následně přistoupilo k bezpečnostním opatřením, jako je například revize SmPC a příbalových informací.

Jedním z příkladů takovéto studie bylo hodnocení efektu antivirotik užívaných v terapii hepatitidy C, konkrétně DDAs (Direct-acting Antiviral Agents) na koagulační parametry u pacientů na terapii warfarinem. Z konečných dat vyplynulo, že tato antivirotika zvyšují srážlivost krve. Toto se stalo následně podnětem k revizi SmPC a příbalové informace, kde bylo přidáno upozornění, že může být nezbytná úprava dávky současně podávaných léků (warfarin atd.), jakož i opatření pro zahájení podávání u pacientů užívajících takovéto léky (15).

Samozřejmě i takovýto systém, jako je MID-NET, má své limity, jako jsou nedostatečné data o vzácných onemocněních a jejich léčivých přípravcích. Dalším faktorem je fakt, že populační vzorek je relativně malý (pro informaci Japonská populace v r. 2018 byla 126,5 milionů), data byla sbírána ve středních až velkých univerzitních a regionálních nemocnicích s větší proporcí pacientů v akutních a závažných stavech. Do informačního systému nebyli zařazeni praktičtí lékaři a menší kliniky s běžnou péčí.

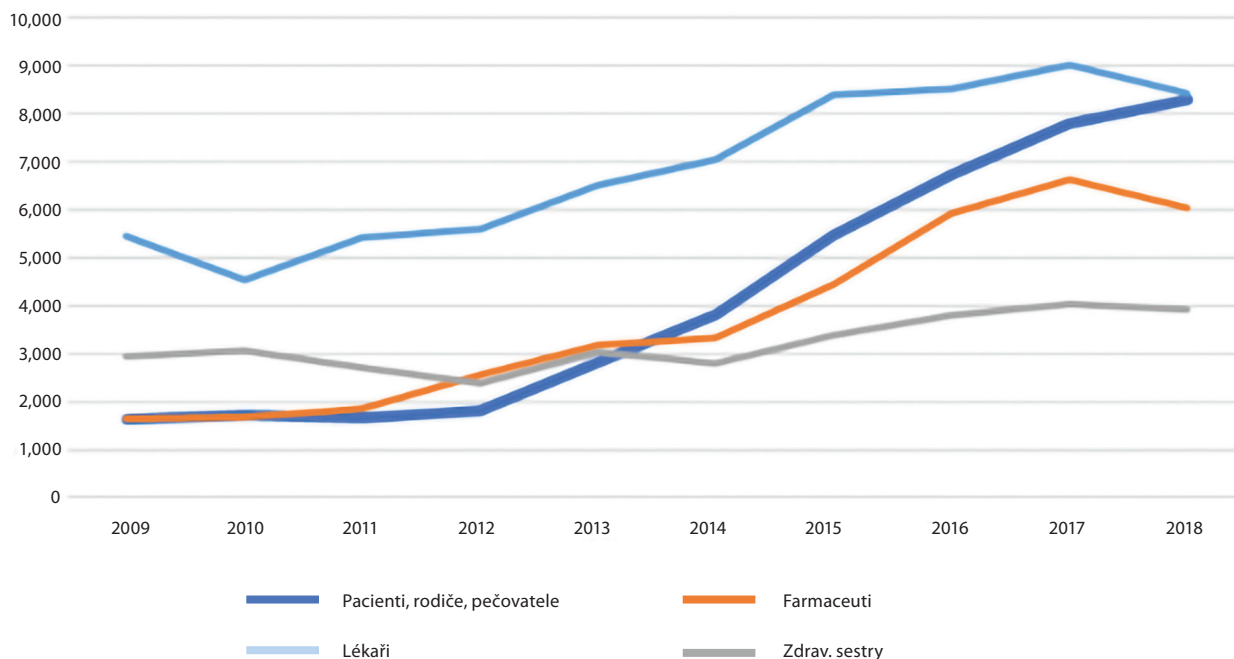
MID-NET databáze je stále aktivní a postupně navyšuje svá data a bude otázkou času, zda se tento systém stane hlavním zdrojem informací o bezpečnosti léků alespoň v Japonsku.

VELKÁ BRITÁNIE

Historie farmakovigilance ve Velké Británii sahá, stejně jako v jiných především evropských státech, do 60. let 20. století, kdy světem otřásla již zmiňovaná kauza talidomidu (Contergan). V roce 1964 Bill Inman navrhl tzv. „Schéma žlutých karet“ (Yellow cards scheme), které představuje systém sbírání a monitorování informací o nežádoucích účincích léčivých přípravků, krevních derivátů, zdravotních prostředků, ale i bylinných produktů a e-cigaret.

Stejně jako v jiných zemích je tento systém řízen lokální zdravotní autoritou (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a Commission on Human Medicines).

Původní podoba Žlutých karet byla ve formě papírových formulářů, které byly dostupné pouze lékařům, kteří hlásili nežádoucí účinky. V roce 1999 toto bylo umožněno farmaceutům, v roce 2000 zdravotním sestrám a od roku 2005 mohou hlásit i sami pacienti (16). Díky elektronizaci v medicíně jsou žluté karty přístupné online na webové stránce MHRA, nebo ve formě chytré aplikace či jako součást zdravotních IT systémů. Výhodou chytré aplikace pro pacienty i zdravotníky je přístup k aktuálním upozorněním týkajícím se léčiv, ale také možnost sledovat počty hlášení přijatých MHRA o lécích a vakcínách (17).

Graf. 2. Počet přijatých Žlutých karet od jednotlivých skupin hlásících ve Velké Británii (18)

Pro jednotlivce bez možnosti on-line komunikace je stále zachována možnost hlásit nežádoucí účinky poštou případně telefonicky.

Jednou z novinek posledních pár let, která byla přidána na webovou stránku MHRA, jsou e-learningové moduly pro lékaře, farmaceuty a zdravotní sestry, ve kterých mají možnost získat větší povědomí o nežádoucích účincích a zároveň o důležitosti hlášení nežádoucích účinků. Součástí je také sekce materiálů, které zdravotnickí pracovníci mohou poskytnout pacientům a tím podpořit hlášení nežádoucích účinků ze strany pacienta.

Hlášení je pro zdravotnické pracovníky ve Velké Británii zcela dobrovolné, ale považuje se za profesionální odpovědnost.

V období mezi rokem 2009 a 2017 se počet obdržených hlášení od zdravotnických pracovníků zdvojnásobil. V roce 2018 byl však zaznamenán výrazný pokles hlášení od některých skupin zdravotnických pracovníků (18). Tento pokles byl stimulem k vytváření různých podpůrných informačních kampaní, a to především cestou sociálních sítí (např. Twitter, Instagram, YouTube. . .) se záměrem zvýšení informovanosti populace o hlášení nežádoucích účinků léčiv. Tyto kampaně nabraly většího rozměru ještě více v roce 2021, kdy byla snaha získat především informace o nežádoucích účincích na vakcíny proti infekci covid-19.

ČÍNA

Farmakovigilance v Číně je relativně mladá oproti jiným vyspělým státům a její počátky sahají do 80. let 20. století, kdy v roce 1989 čínská vláda začala s monitorací nežádoucích účinků léčiv pomocí Národního Centra Monitorování NÚ (National ADR Monitoring Centre). V roce 1998 se Čína připojila k WHO PIDM (Program for International Drug Monitoring) a začala sdílet data o závažných a nových NÚ do databáze WHO – VigiBase (19).

Od 80. let se v Číně aktivně vyvíjela také legislativa týkající se bezpečnosti léčiv a od té doby bylo schváleno více jak 20 nových

zákonů a předpisů. Asi největším milníkem v čínské legislativě je rok 2019, kdy v prosinci tohoto roku vešla v platnost novela čínského zákona o léčivech (Drug Administration Law), která dává za povinnost držitelům rozhodnutí o registraci hlásit nežádoucí účinky Národnímu monitorovacímu centru pro NÚ (20). Před rokem 2019 to bylo pouze na základě dobrovolnosti a hlášení o NÚ byla především od zdravotníků.

Čína je druhým největším trhem léků na světě, a tudíž by mohla představovat velký zdroj dat o léčích a jejich bezpečnosti po uvedení na trh, přesto počty hlášení jsou relativně malé vzhledem k velikosti populace (1,4 miliardy obyvatel).

Pro srovnání v roce 2010 bylo nahlášeno 0,693 milionů NÚ s nárůstem na 1,514 milionů v roce 2019. Z toho 88,1 % od zdravotních institucí, 6,6 % od farmaceutických distributorů, 5,2 % od držitelů rozhodnutí o registraci a pouhé 0,1 % od jednotlivců (21).

Toto procentuální rozložení je jasným kontrastem vůči datům ve vyspělých státech, kde největšími přispěvateli jsou držitelé rozhodnutí o registraci. Jelikož nový zákon ukládající tuto povinnost je starý pouze rok, tak bude otázkou, o kolik se zvýší množství hlášení NÚ celkově v Číně, ale i v databázi WHO.

Závěr

Bezpečnost léků je postavena na sběru dat o nežádoucích účincích, jejich hodnocení a možnostech preventivních opatření, a to především, až když je lék na trhu a jsou mu vystaveni reální pacienti.

Ve většině zemí se spoléhá na data získaná od farmaceutických společností, které jsou ze zákona povinny tato data shromažďovat a sdílet s příslušnými státními institucemi (např. SÚKL, EMA, FDA). Nicméně i v kontextu výše uvedeného nemalý počet hlášení přichází také od pacientů a zdravotnických pracovníků, jejichž data jsou zásadní.

Nežádoucí účinky, jak vyplývá ze studií, jsou obecně podhlášeny, i přestože jejich následky jsou velkým břemenem jak pro zdraví pacientů, tak pro celkovou ekonomiku, ačkoliv by se jim mohlo v mnoha případech předejít.

Při srovnávání různých farmakovigilančních systémů v zahraničí a jejich novinek z posledních pár let se ukazují i jiné možnosti, kterými

by se dalo podpořit sbírání dat o nežádoucích účincích. V různých oblastech je důraz kladen na elektronizaci a automatizaci v medicíně, jinde spíše na úpravy legislativy a nařízení s ukládáním povinností hlášení a jejich kontrolou zpětnou vazbou.

Podpořeno z programu Cooperation Pharmacology and Toxicology.

LITERATURA

1. info@aion.cz AC. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech. Zákony pro lidi. Accessed January 18, 2022. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378?text=farmakovigilance>
2. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2014, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed January 18, 2022. <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2014>
3. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2011. 01252011;(1);<https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2011>.
4. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2021. 2021;(1). <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2021>
5. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2014. 02102014;(1). <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2014>
6. Zsífkovits J, Zuba M, Geißler W, et al. Costs of unsafe care and cost effectiveness of patient safety programmes. Published online 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
7. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(2):121-126. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x
8. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2):136-147. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x
9. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. European Commission - European Commission. Published 2008. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO_08_782
10. Canada H. Mandatory reporting of serious adverse drug reactions and medical device incidents by hospitals - Guidance document. Published August 11, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/drugs-devices/guidance.html>
11. Canada H. Module 1: Overview of Vanessa's Law and mandatory hospital reporting requirements. Published February 12, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/education/module-1.html>
12. Canada H. Adverse reactions, medical device incidents and health product recalls in Canada: 2019 summary report. Published December 11, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/adverse-reactions-incidents-recalls-2019-summary.html>
13. Canada H. Health Product InfoWatch: September 2021. Published September 29, 2021. Accessed January 16, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/september-2021.html>
14. Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, et al. Establishment of the MID-NET* medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019;28(10):1395-1404. doi:10.1002/pds.4879
15. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. MID-NET (Medical Information Database NETwork). MHLW Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information (FY2021) | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2021;(382). <https://www.pmda.go.jp/files/000241088.pdf#page=4>
16. Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year. BMJ. 2006;332(7550):1109.
17. The Yellow Card scheme: guidance for healthcare professionals, patients and the public. GOV.UK. Accessed March 9, 2022. <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
18. Yellow Card: please help to reverse the decline in reporting of suspected adverse drug reactions. GOV.UK. Accessed March 9, 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-card-please-help-to-reverse-the-decline-in-reporting-of-suspected-adverse-drug-reactions>
19. Zhao Y, Wang T, Li G, Sun S. Pharmacovigilance in China: development and challenges. Int J Clin Pharm. 2018;40(4):823-831. doi:10.1007/s11096-018-0693-x
20. Sorgato A. New Drug Administration Law – New Rules and Liabilities -China. International Comparative Legal Guides International Business Reports. Accessed March 11, 2022. <https://iclg.com/briefing/13934-new-drug-administration-law-new-rules-and-liabilities-china>
21. Annual Report for National Adverse Drug Reaction Monitoring (2019) Released. Accessed March 11, 2022. http://english.nmpa.gov.cn/2020-04/10/c_500154.htm