



# FARMAKOVIGILANČNÍ SIGNÁLY

MUDr. Petra Kaftanová

17. dubna 2026

## Důležité odkazy

GVP IX: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices>

Signal management: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management>

EMA Questions and Answers on signal management (na webové stránce Signal managementu)

Scientific guidance Screening for adverse reactions in EudraVigilance: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500218606\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500218606_en.pdf) (k nalezení také na webové stránce Signal managementu)

## Důležité odkazy

PRAC recommendations on safety signals: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

EudraVigilance training and support: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/pharmacovigilance-research-and-development/eudravigilance/eudravigilance-training-and-support>

EudraVigilance User Manual:

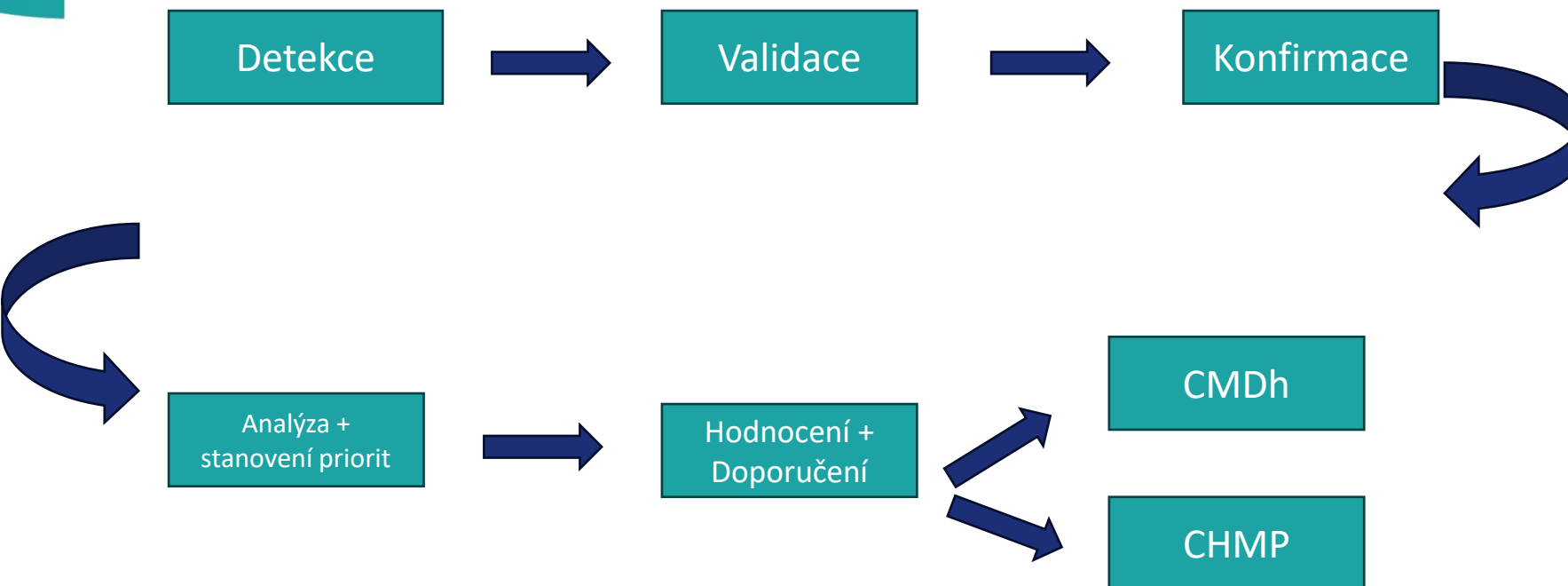
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/eudravigilance-user-manual-marketing-authorisation-holders_en.pdf)

Additional monitoring: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>

## Co je to farmakovigilanční signál?

- ☉ FV signál je **hypotéza** o příčinném vztahu mezi léčivou látkou a reakcí
- ☉ Zcela **nová reakce** nebo **nový aspekt již známé reakce** (podezření na vyšší závažnost, týká se jen určité skupiny pacientů, jen vysokých dávek LP, event. četnější frekvence)  
např. riziko encefalitidy u vakcín proti varicele
- ☉ Zdroje signálů rozmanité – spontánní hlášení, studie, literatura
- ☉ Obvykle je signál hodnocen na léčivou látku  
X
- ☉ Někdy může být jen na konkrétní přípravek, pouze na určitou indikaci, sílu či formu  
X
- ☉ Někdy je signál hodnocen pro celou třídu léčivých přípravků
- ☉ Vznik bezpečnostního signálu neznamena prokázanou kauzální souvislost ale pouze podezření na příčinnou souvislost → **nutnost dalšího hodnocení**

## Signal mangement process



## Signal mangement process

- 👁 **Detekce signálu** – hledání/identifikace signálu v různých zdrojích (vlastní databáze, EudraVigilance, studie, literatura)
- 👁 **Validace signálu** – potvrzení, že dostupné informace jsou dostatečné potvrzení podezření, že by mezi reakcí a léčivou látkou mohla existovat příčinná souvislost a je třeba další analýza
  - Pokud se na základě analýzy ozřejmí, že data pro další hodnocení nejsou dostatečná, signál se nevaliduje a reakce je dále sledována rutinní farmakovigilancí
  - Signál validuje ten, kdo ho detekoval
- 👁 **Konfirmace** – po validace proběhne předání signálu LMS/PRAC Rapp, který signál konfirmuje
- 👁 **Prioritizace** – stanovení harmonogramu, PRAC
- 👁 **Hodnocení** signálu

## Detekce signálu

- EMA, NCAs, MAHs
- Zdroje signálu: spontánní hlášení, active surveillance, studie, odborná literatura
- Metody detekce:

Kvalitativní –  
hodnocení  
jednotlivých hlášení

Kvantitativní –  
statistické metody –  
metody využívající  
disproporcionality

Kombinace  
kvalitativních a  
kvantitativních metod  
– velké databáze

## Detekce a validace signálu

- 👁️ Hodnocení jednotlivých případů, statistických analýz (př. disproportionalita EV) i agregovaných dat
- 👁️ Signál validuje ten, kdo ho detekoval (EMA, NCAs, **MAHs**)
- 👁️ Pokud hodnocením signál nebyl zvalidován → uzavírá se a reakce se dále monitoruje rutinní FV
- 👁️ Zkontrolovat dostupné informace o reakci:
  - SmPC a PIL přípravku – rozsah informací
  - SmPC a PIL jiných přípravků se stejnou účinnou látkou
  - Informace o předchozím hodnocení reakce
- 👁️ Zvážení – doba léčivé látky na trhu, patient exposure, cílová populace

## Detekce a validace signálu

### 👁️ Hodnocení konkrétních případů:

- Časová souvislost
- Síla asociace – korelace mezi expozicí a počtem případů
- Konzistence případů – TTO, zvýšený výskyt v určité věkové skupině, u určitého pohlaví apod.
- Dose-reaction relationship
- Počet souvisejících reakcí (související MedDRA terms)
- Kvalita jednotlivých případů
- Závažnost
- Confounding faktory
- Alternativní příčiny vzniku
- Dechallenge/Rechallenge
- Biologická věrohodnost – známý biologický mechanismus či hypotéza
- Lékové interakce

## Detekce a validace signálu

### 👁️ Zhodnocení dalších aspektů

- Závažnost reakcí a outcome
- Riziko interakce
- Vulnerabilní populace (děti, těhotné ženy, „křehcí“ pacienti)
- Zvýšené riziko u pacientů s rizikovými faktory
- Reakce objevující se v souvislosti s misuse, abuse, off-label use, medication errors
- Disproporcionalita

### 👁️ Zhodnocení dalších zdrojů

- Preklinické, klinické a farmakoepidemiologické studie
- Databáze
- Non-EU regulační authority
- Odborná literatura

## Validace signálu MAHs – následné kroky

- 👁 Předložení změny registrace – do 3 měsíců important risk, do 6 měsíců ostatní, změna musí být podložena vědeckými důkazy
- 👁 Hodnocení v průběhu PSUSA procedury v případě, že je třeba další hodnocení národními autoritami
- 👁 Standalone signal procedura – Tato možnost byla pro MAHs zrušena s koncem pilotního programu monitoringu EV

## Konfirmace signálu

- 👁️ Zodpovědnost PRAC Rapp, LMS
- 👁️ Konfirmace – do 30 dní od validace signálu
- 👁️ V rámci konfirmace návrh na timetable
- 👁️ Možnost nekonfirmovat
  - Issue už je řešeno prostřednictvím jiné procedury (např. PSUR, změna registrace)
  - Reakce, která je již obsažena v PI jiných přípravků v EU se stejnou léčivou látkou
  - Signál již byl hodnocen a od hodnocení se neobjevila žádná nová významná data
  - Dostupná data nejsou dostatečná pro další hodnocení
- 👁️ Konfirmovaný signál je předán PRAC
- 👁️ EMA rozesílá QPPVs seznam konfirmovaných a nekonfirmovaných signálů (týden před jednáním PRAC)
- 👁️ Konfirmace neznamená potvrzení kauzality, nýbrž potvrzení hodnocení signálu

## Analýza, Prioritizace, Hodnocení signálu

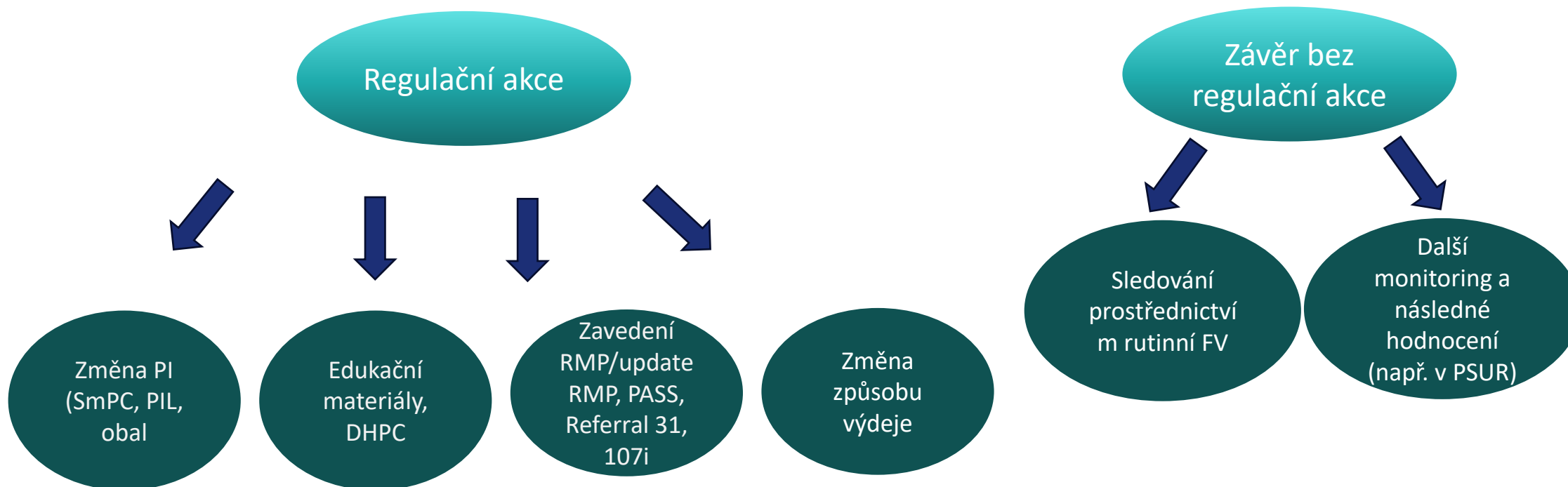
### 👁 Analýza, Prioritizace – PRAC

- Schválení navrženého timetablu – standard 60 + 60
- Schválení požadavků na MAHs – obvykle požadavek na cumulative review (data ze studií, spontánních hlášení, literatury, návrh možného biologického mechanismu, diskuze ohledně kauzality a závěr)
- Možnost rozšíření signálu na další léčivé látky popř. na další související reakce

### 👁 Hodnocení signálu

- Zhodnocení odpovědí na LoQ, popř. data z dalších zdrojů, event. další kolo otázek
- PRAC recommendation → CHMP (v případě CAPs)
- PRAC recommendations – zveřejnění na webových stránkách EMA „PRAC recommendations on safety signals“
- Informace o projednávaných signálech – PRAC agenda
- Seznam všech signálů diskutovaných na PRAC – PRAC minutes

## PRAC recommendation



## PRAC recommendations - publikace

### SÚKL

Změny textů informací o přípravku dle doporučení PRAC, které vyplývají z hodnocení farmakovigilančních signálů – SÚKL (včetně českého překladu)

### EMA

PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency (EMA)

## Monitoring EudraVigilance MAHs

- 👁 Mezi lety 2018 – 2025 probíhal pilotní projekt
- 👁 Po ukončení pilotního projektu povinnost monitorovat EV pro všechny MAHs
- 👁 Monitoring přiměřený riziku přípravku a nejméně 1x za 6 měsíců
  - Doba trvání od první registrace
  - Patient exposure
  - Important potential risks a missing information v RMP
  - Frekvence PSUR
  - Počet hlášení
  - Další aspekty (např. očkovací kampaně)
- 👁 Možnost zvolit si EV jako primární zdroj pro detekci signálů vs. doplňkový zdroj

## Monitoring EudraVigilance MAHs

- MAHs by měli zvážit vhodný interval monitoringu EV pro všechny léčivé látky, které mají registrované
- Rozhodovací proces a frekvenci pro jednotlivé látky by měly být zaznamenané v interní dokumentaci
- Plný přístup do hlášení, které daný držitel zaslal a do literárních hlášení EMA (ICSR level 3)
- U ostatních hlášení je možné požádat o extented access vč. narativu (ICSR level 2B)
- Podpora od EMA – EudraVigilance training and support (face to face training, e-learning, webináře a další): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/pharmacovigilance-research-and-development/eudravigilance/eudravigilance-training-and-support>

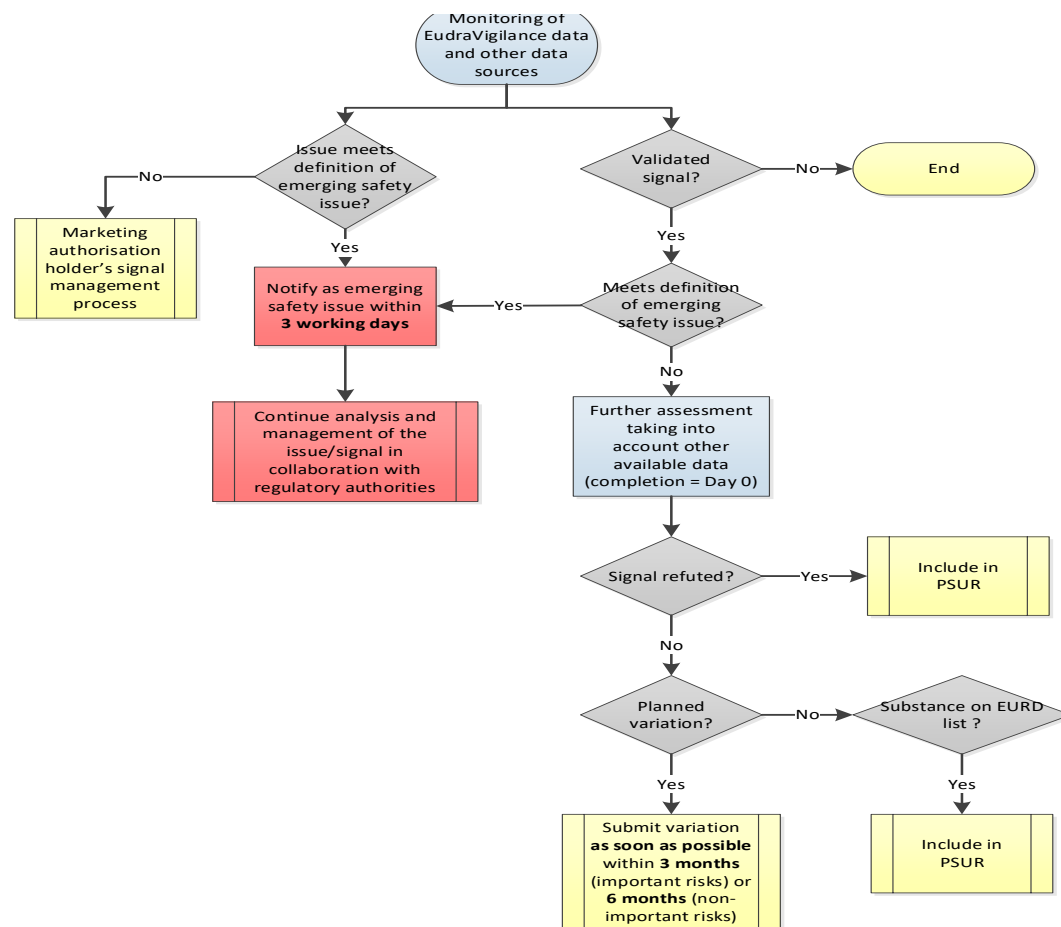
## Emerging safety issues

- 👁 Bezpečnostní problém, o kterém se MAH domnívá, že vyžaduje urgentní pozornost příslušných autorit z důvodu potenciálního významného dopadu na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku a/nebo na zdraví pacientů nebo veřejného zdraví a z důvodu potenciální potřeby rychlého regulačního opatření a komunikace určené pacientům a zdravotnickým pracovníkům
- 👁 Příklady emerging safety issues:
  - Významné bezpečnostní problémy identifikované v probíhajících či nedávno ukončených studiích, př. významně zvýšené riziko fatálních nebo život ohrožujících AEs
  - Významné bezpečnostní problémy identifikované v rámci systému spontánního hlášení nebo v odborné literatuře, které mohou vést ke zvážení kontraindikace, restrikce nebo stažení přípravku z trhu
  - Významné bezpečnostní opatření mimo EU

## Emerging safety issues

- 👁 V případě identifikace – informování příslušných NCAs + EMA
  - NCAs – national contact points: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contacts-european-medicines-agency> (v záložce Report an issue with an authorised product – Emerging safety issue)
  - EMA – emailem na adresu: [p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu](mailto:p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu)
- 👁 Kontaktování NCAs a EMA co nejdříve, ne později než za 3 pracovní dny po identifikaci
- 👁 V rámci notifikace – popis issue, popis plánovaných akcí včetně časového harmonogramu, zdroj informací, relevantní dokumentace
- 👁 NCAs a EMA – rychlé zhodnocení urgency a potenciálního dopadu → zvážení vhodného postupu

# Signal management process



## Additional monitoring ▼

- 🕒 Cílem dalšího sledování – zvýšit hlášení podezření na nežádoucí účinky u léčivých přípravků, pro které je dostupné menší množství informací a získat tyto informace co nejdříve
- 🕒 Přípravky pod additional monitoringem - symbol černého trojúhelníku v SmPC a PIL s krátkým vysvětlením, co znak černého trojúhelníku znamená
- 🕒 Přípravky, které jsou vždy pod additional monitoringem
  - Nové léčivé látky registrované v EU po 1.1.2011
  - Biologické léčivé přípravky registrované v EU po 1.1.2011
  - Podmínečná registrace nebo registrace za výjimečných okolností
  - Povinnost provedení dalších studií
  - Doporučení PRAC k zahrnutí přípravku pod additional monitoring v průběhu registrace přípravku
- 🕒 Seznam přípravků – uveden na webových stránkách EMA, aktualizován každý měsíc
- 🕒 Pro spuštění FV signálu je potřeba menšího počtu případů
- 🕒 Vyšší frekvence monitoringu při vyhledávání FV signálů (á 14 dní)



## Máte zkušenost se SÚKL?

Podělte se o ni s námi!

Snažíme se zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.  
Budeme rádi za vaši zpětnou vazbu vyplněním dotazníku.

**Předem děkujeme za spolupráci a čas věnovaný odpovědím.**

## [DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI](#)





**DĚKUJEME ZA POZORNOST**

**STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV**

Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: [posta@sukl.gov.cz](mailto:posta@sukl.gov.cz)

datová schránka: [qwfaiz2m](mailto:qwfaiz2m)

[sukl.gov.cz](http://sukl.gov.cz)

## Máte aplikaci eRecept?

Aplikace navíc nabízí i benefity pro pacienty, např. možnost přístupu ke všem údajům o své elektronické preskripci, včetně lékového záznamu a nastavení souhlasů k němu.

Upozorňujeme, že při aktivaci aplikace budete vyzváni k ověření vaší identity prostřednictvím identity občana.

**STÁHNĚTE ZDE**

