



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

ΣΥΝΟΨΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΩΝ ΚΑΤΟΧΩΝ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ & ΧΟΡΗΓΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

*Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας
Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης
τηλ. 210-6507380*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	5
<i>ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ</i>	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	7
<i>ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ</i>	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	9
<i>ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RISK MANAGEMENT SYSTEM)</i>	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	11
<i>ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</i>	11
I. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΥΘΟΡΜΗΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ	13
II. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΟΤΑΝ ΔΙΕΞΑΓΟΝΤΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	16
III. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΑΦΟΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (Η ΑΛΛΑ ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ)	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	24
<i>ΕΚΘΕΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (ΕΠΠΑ, PSUR)</i>	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	28
<i>ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΝΕΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΠΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΠΙΣΤΟΛΩΝ «ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ» (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)</i>	28
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι:	30
<i>ΟΔΗΓΙΕΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</i> ..	30
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ	32
<i>ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS</i>	32
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ	34
<i>ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</i>	34
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV	36
<i>ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΠΟ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ</i>	36
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V	38
<i>ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΠΟ ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ</i>	38
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI	40
<i>ΣΤΟΙΧΕΙΑ & ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΟΛΗΣ «ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ»</i>	40

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα αποτελεί τη σύνοψη των απαιτήσεων του ΕΟΦ σχετικά με την υποβολή ανεπιθύμητων ενεργειών εκ μέρους των εταιρειών δηλαδή των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας Φαρμακευτικών Προϊόντων (ΚΑΚ), Χορηγών Κλινικών Δοκιμών, Συμβεβλημένων Ερευνητικών Οργανισμών (CRO) που Αναλαμβάνουν τη διενέργεια Φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η παρούσα σύνοψη αφορά τις υποχρεώσεις των εταιρειών απέναντι στον ΕΟΦ και τις πιθανώς ενδιαφερόμενες Αρμόδιες Αρχές του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (π.χ. ΕΜΕΑ) και όχι τις όποιες υποχρεώσεις έχουν οι Εταιρείες απέναντι σε ανεξάρτητες επιτροπές όπως π.χ. Επιτροπές Δεοντολογίας Ιδρυμάτων, Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας κλπ.

1. ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. EudraLex, Volume 9A
2. Ν.2472/1997, ΦΕΚ 50Α, «Προστασία του ατόμου από την επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα» και των τροποποιήσεών αυτού (Ν.3471/2006, ΦΕΚ 133Α).
3. Κανονισμός (ΕΚ) Νο. 726/2004
4. Κοινοτική Οδηγία 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε (2004/27/ΕΚ) και την εναρμονισμένη προς αυτή Ελληνική Νομοθεσία [ΔΥΓ3(α)/83657, ΦΕΚ 59Β]
5. Κοινοτική Οδηγία 2001/20/ΕΚ και την εναρμονισμένη προς αυτή Ελληνική Νομοθεσία [ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973Β]
6. Κανονισμοί (ΕΚ) 1901/2006 & 1902/2006 (Φάρμακα για παιδιατρική χρήση)
7. EudraLex Vol 10: ENTR/CT3 Revision 2 (Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, April 2006)
8. EudraLex Vol 10: ENTR/CT4 Revision 1 [Detailed Guidance on the European Database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance - Clinical Trial Module), April 2004]

Η παρούσα σύνοψη δεν αντικαθιστά καμία από τις παραπάνω νομοθεσίες / οδηγίες, αλλά έχει διευκρινιστικό σκοπό.

Με την έκδοση της παρούσης παύουν να ισχύουν όλες οι προηγούμενες διευκρινιστικές εγκύκλιοι του ΕΟΦ σχετικά με την φαρμακοεπαγρύπνηση και συγκεκριμένα οι:

1. Εγκύκλιος ΕΟΦ 19853/17-5-1996
2. Εγκύκλιος Φαρμακοεπαγρύπνησης ΕΟΦ 30798/21-9-1999
3. Εγκύκλιος ΕΟΦ 8929/2-2-2001
4. Διευκρινιστική Εγκύκλιος ΕΟΦ 53566/3-12-2001

2. ΣΥΣΤΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Κάθε Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας, υποχρεούται να διαθέτει σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης μέσω του οποίου θα γίνεται η συλλογή δεδομένων ασφάλειας των προϊόντων της υπευθυνότητάς του και η υποβολή των σχετικών δεδομένων προς τον ΕΟΦ, τις λοιπές Αρμόδιες Αρχές του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) και τον ΕΜΕΑ, μετά από κατάλληλη αξιολόγηση.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας μπορεί να αναθέσει κάποιες ή όλες τις λειτουργίες του συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης σε τρίτο πρόσωπο, Συμβεβλημένο Ερευνητικό Οργανισμό (CRO) που αναλαμβάνει την διενέργεια Φαρμακοεπαγρύπνησης, ή και σε άλλη Φαρμακευτική Εταιρεία (π.χ. στην περίπτωση προϊόντων που προωθούνται από κοινού). Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να υπάρχει σαφής και λεπτομερής περιγραφή

των διαδικασιών που ανατίθενται σε τρίτους υπό τη μορφή συμφωνητικού εκτέλεσης έργου (contractual agreement). Σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί ευθύνη του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας να ενημερώνει τον ΕΟΦ σχετικά με τη σύναψη τέτοιων συμφωνιών.

Σε κάθε περίπτωση, την ευθύνη για την ορθή λειτουργία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης έχει πρωτίστως ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας μέσω του Υπεύθυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (EEA QPPV, βλ. Κεφάλαια 1 & 2).

Συγκεκριμένα, στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να τηρούνται λεπτομερή αρχεία όλων των ύποπτων ανεπιθύμητων συμβάντων (σοβαρών και μη) που του γνωστοποιούνται από οποιαδήποτε χώρα Παγκοσμίως [Ελλάδα, χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ), και τρίτες χώρες εκτός ΕΟΧ]. Επιπλέον, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να βρίσκεται σε θέση ανά πάσα χρονική στιγμή να παρέχει οποιεσδήποτε πληροφορίες του ζητηθούν από τον ΕΟΦ, τον ΕΜΕΑ, ή άλλη Αρχή.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να έχει τη δυνατότητα επεξεργασίας των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που τηρούνται στα αρχεία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησής του. Επιπλέον, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει να διασφαλίζει την εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων που ενδεχομένως περιλαμβάνονται στα αρχεία που τηρεί, και να αποδεικνύει την ικανότητα προστασίας τους από φυσικές καταστροφές ή παράνομες δραστηριότητες / επεμβάσεις τρίτων.

Διευκρινίζεται ότι δεν υπάρχει ανώτατο χρονικό όριο τήρησης των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης. Τα δεδομένα ασφαλείας τηρούνται επ' αόριστον.

Δεν επιτρέπεται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας να κοινοποιεί οποιαδήποτε δεδομένα ασφαλείας¹ σε οποιονδήποτε αποδέκτη στον Ελλαδικό χώρο, χωρίς την προηγούμενη ενημέρωση και λήψη θετικής γνωμοδότησης από το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ.

Σημειώνεται ότι, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να καταθέσει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ την Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης (Detailed Description of the Pharmacovigilance System) σύμφωνα με τα αναφερόμενα στο Κεφάλαιο 2.

¹ Πέραν αυτών που περιλαμβάνονται στην ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσεως, και όσων προβλέπονται από τη σχετική νομοθεσία περί προώθησης φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. δημοσιευμένες μελέτες)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΧΩΡΟ

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας Φαρμακευτικού Προϊόντος στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο υποχρεούται να έχει σε μόνιμη βάση και διαρκώς στη διάθεσή του άτομο το οποίο θα έχει την ιδιότητα του Υπεύθυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (EEA Qualified Person for Pharmacovigilance, EEA QPPV). Οι ιδιότητες και οι αρμοδιότητες του ατόμου αυτού καθορίζονται από την Κοινοτική Οδηγία 2001/83/EC και περιγράφονται στο Volume 9A του EudraLex και τις σχετικές διευκρινιστικές οδηγίες.

Ο EEA QPPV είναι ο κατ' εξοχήν υπεύθυνος για την ασφάλεια όλων των φαρμακευτικών προϊόντων του ΚΑΚ στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο και το πρόσωπο αναφοράς για οποιοδήποτε ζήτημα ασφαλείας προκύψει.

Επιπλέον, για λόγους διευκόλυνσης της επικοινωνίας, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας μπορεί να διαθέτει τοπικό υπεύθυνο επικοινωνίας σε ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, ο οποίος θα λειτουργεί ως εκπρόσωπος του EEA QPPV στην Ελλάδα, και ο οποίος ικανοποιεί τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1.1. Αποτελεί μόνιμο υπάλληλο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα
 - Μπορεί ως τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης να οριστεί μόνιμος υπάλληλος τρίτης Εταιρείας που ενεργεί κατ' εξουσιοδότηση του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (π.χ. εταιρεία παροχής υπηρεσιών Φαρμακοεπαγρύπνησης, CRO, με την οποία έχει συναφθεί αντίστοιχη συμφωνία) αρκεί να ικανοποιεί τα κριτήρια 1.2, 1.3.
- 1.2. Είναι επιστήμονας του τομέα της Υγείας (Ιατρός, Φαρμακοποιός, Κτηνίατρος, Οδοντίατρος, Νοσηλεύτης Πανεπιστημιακής Εκπαίδευσης) ή
 - επιστήμονας Βιολογικών Επιστημών (Βιολόγος, Βιοχημικός, Γενετιστής κλπ.) εφόσον από το βιογραφικό του αποδεικνύεται ότι διαθέτει εμπειρία στη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- 1.3. Ο τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης δεν θα πρέπει να αναφέρεται ιεραρχικά σε Τμήματα Προώθησης και Πωλήσεων της εταιρείας.

Οι αρμοδιότητες του EEA QPPV και του τοπικού υπεύθυνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να περιγράφονται στην Λεπτομερή Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ (βλ. Κεφ. 2), το οργανόγραμμα του ΚΑΚ, και στα όποια συμφωνητικά εκτέλεσης έργου έχει συνάψει με τρίτους (contractual agreements) και θα είναι διαθέσιμα για επιθεώρηση ανά πάσα χρονική στιγμή.

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟ- ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ:

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να υποβάλλει στον ΕΟΦ²:

- 2.1. Στοιχεία του EEA QPPV:

² Η διαδικασία αυτή είναι ανεξάρτητη της υποβολής της Λεπτομερούς Περιγραφής Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

- Ονοματεπώνυμο
- Ιδιότητα
- Σύντομο βιογραφικό σημείωμα
- Τηλέφωνα επικοινωνίας (υπηρεσιακό & 24ωρης διαθεσιμότητας)
- Fax
- e-mail

2.2. Στοιχεία του τοπικού υπεύθυνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης:

- Ονοματεπώνυμο
- Ιδιότητα
- Σύντομο βιογραφικό σημείωμα
- Τηλέφωνα επικοινωνίας (υπηρεσιακό & 24ωρης διαθεσιμότητας)
- Fax
- e-mail

Τα παραπάνω στοιχεία υποβάλλονται στο γενικό πρωτόκολλο του ΕΟΦ υπόψη Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης και επίσης αποστέλλονται με ηλεκτρονικό ταχυδρομείο (e-mail) στη διεύθυνση adr@eof.gr. Κάθε μεταβολή στα στοιχεία επικοινωνίας θα πρέπει να κοινοποιείται στον ΕΟΦ άμεσα, από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και να ενημερώνεται ανάλογα η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ, ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Οι απαιτήσεις σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας αναφέρονται στο Vol. 9A (Chapter I.2.: Requirements for Pharmacovigilance Systems, Monitoring of Compliance and Pharmacovigilance Inspections).

1. ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟ- ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ.

Με βάση τις οδηγίες του Vol. 9A (Chapter I.2) και με ευθύνη του Υπεύθυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης στον Ευρωπαϊκό Χώρο (EEA QPPV), συντάσσεται η Λεπτομερής Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης (Detailed Description of the Pharmacovigilance System).

Η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης συντάσσεται στην Αγγλική γλώσσα και αφορά το σύνολο των προϊόντων της αρμοδιότητας του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας. Εφόσον για κάποιο προϊόν υπάρχουν ειδικές διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης -πέρα από τις γενικές που περιγράφονται στη λεπτομερή περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης- αυτές προστίθενται ως παράρτημα.

Δεν υπάρχει υποχρέωση υποβολής λεπτομερούς περιγραφής συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης αναδρομικά για τα προϊόντα που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας. Ωστόσο, από την έκδοση της παρούσας, η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να υποβληθεί με την αμέσως επόμενη χρονικά κατάθεση τροποποίησης του προϊόντος από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας.

Η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης αποτελεί μέρος του φακέλου έγκρισης/τροποποίησης του προϊόντος (Module 1 / section 1.8.1). Η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης υποβάλλεται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ. Η υποβολή στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να γίνει παράλληλα με την κατάθεση του φακέλου προς έγκριση/τροποποίηση, ενώ στο φάκελο έγκρισης/τροποποίησης του προϊόντος (Module 1 / section 1.8.1) εισάγεται αντίγραφο του αποδεικτικού κατάθεσης της τελευταίας ενημερωμένης λεπτομερούς περιγραφής του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Σε περιπτώσεις μη υποβολής του αποδεικτικού αυτού, όπως και σε περίπτωση όπου η υποβληθείσα τελευταία ενημερωμένη λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης κριθεί ελλιπής, η αίτηση για την έγκριση ή την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας δεν θα γίνεται δεκτή.

Σε περίπτωση που ο τοπικός Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (αντιπρόσωπος, ή τοπική εταιρεία παροχής υπηρεσιών φαρμακοεπαγρύπνησης) εκπροσωπεί προϊόντα διαφορετικών φαρμακευτικών εταιρειών για τις οποίες υπάρχουν διαφορετικά Συστήματα Φαρμακοεπαγρύπνησης, υποχρεούται να υποβάλει την Λεπτομερή Περιγραφή του κάθε Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης ξεχωριστά, δηλώνοντας σαφώς τα προϊόντα στα οποία αναφέρεται το κάθε σύστημα³.

³ Διευκρινίζεται ότι η κάθε λεπτομερής περιγραφή συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει να περιλαμβάνει υποχρεωτικά και τα στοιχεία που αφορούν τις δραστηριότητες του τοπικού αντιπροσώπου / εταιρείας παροχής υπηρεσιών φαρμακοεπαγρύπνησης. Οι δραστηριότητες αυτές μπορούν να υποβληθούν ως παράρτημα στη λεπτομερή περιγραφή του κεντρικού συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. της μητρικής εταιρείας).

Η λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης υποβάλλεται σε CD-ROM, στην Αγγλική γλώσσα, μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ.

2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟ-ΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Ο ΕΟΦ θα ελέγχει τη επάρκεια του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

Ο τρόπος ελέγχου της επάρκειας των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης και οι ενδεχόμενες επιθεωρήσεις του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας θα πραγματοποιούνται βάσει της ισχύουσας νομοθεσίας και σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο Vol. 9A (Chapter I.2).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΣΤΗΜΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RISK MANAGEMENT SYSTEM)

Ως Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management System) ορίζεται το σύνολο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες σκοπεύουν στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό και την αποτροπή ή τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών.

Στην Ελλάδα, όπως και στον υπόλοιπο Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο, η απαίτηση για την ύπαρξη Συστήματος Διαχείρισης Κινδύνου ικανοποιείται με την υποβολή του **Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plan)**.

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την εκπόνηση Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ανάγκες εκπόνησης, τρόπος παρουσίασης, τρόπος εφαρμογής, εκτίμηση αποτελεσματικότητας) αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο του EudraLex, Vol 9A (Chapter I.3).

Σημειώνεται ότι Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου μπορεί να χρειαστεί να υποβληθεί είτε προ-εγκριτικά είτε μετ-εγκριτικά.

Ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης του Φαρμακευτικού Προϊόντος, την ευθύνη για την τελική εκπόνηση, παρουσίαση, συνολική εφαρμογή και εκτίμηση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, έχει ο ΕΕΑ QPPV του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

1. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ:

- Προ-εγκριτική και μετ-εγκριτική περίοδος:

Ακολουθούνται οι οδηγίες του Vol. 9A (Chapter I.3.4) σχετικά με την εκπόνηση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου.

Ο ΚΑΚ γνωστοποιεί το εγκεκριμένο από τον ΕΜΕΑ Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ. Στην γνωστοποίηση συμπεριλαμβάνεται το πρωτότυπο (εγκεκριμένο από τον ΕΜΕΑ) αλλά και το προσαρμοσμένο⁴ στην ελληνική γλώσσα εκπαιδευτικό υλικό.

Τη γνωστοποίηση αυτή συνοδεύει επιστολή στην οποία ο τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, επιβεβαιώνει την πιστή εφαρμογή του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου στην Ελλάδα. Εφόσον το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ δεν διατυπώσει αντιρρήσεις στο υποβληθέν Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου, αυτό θεωρείται αποδεκτό.

Σε περίπτωση οποιασδήποτε παρέκκλισης από το κεντρικώς εγκεκριμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου, ο τοπικός Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να αναφέρει τους λόγους της παρέκκλισης. Στην περίπτωση αυτή, ο ΚΑΚ αναμένει την έγκριση του τοπικού Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου και από τον ΕΟΦ προτού προχωρήσει στην εφαρμογή του.

⁴ Η προσαρμογή του υλικού (π.χ. εκπαιδευτικό υλικό επαγγελματιών υγείας, ασθενών, κλπ) στην Ελληνική Γλώσσα, γίνεται με τη συνεργασία του τοπικού υπεύθυνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελλάδα

2. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΜΟΙΒΑΙΑ/ΑΠΟΚΕΝΤΡΩΜΕΝΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ:

Ακολουθούνται οι οδηγίες του Vol. 9A (Chapter I.3.4).

- Προ-εγκριτική περίοδος:

Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (πρωτότυπο⁵ και προσαρμοσμένο στην Ελληνική γλώσσα⁶), κατατίθεται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, ενώ αποδεικτικό της κατάθεσης αυτής συμπεριλαμβάνεται στο φάκελο προς έγκριση που υποβάλλεται στην Διεύθυνση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων του ΕΟΦ.

Εφόσον το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ δεν διατυπώσει αντιρρήσεις στο υποβληθέν Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου έως την ημερομηνία έγκρισης του προϊόντος, το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θεωρείται αποδεκτό.

- Μετ-εγκριτική περίοδος:

Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (πρωτότυπο⁵ και προσαρμοσμένο στην Ελληνική γλώσσα⁶), κατατίθεται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ και αναμένεται η έγκριση του ΕΟΦ σχετικά με την εφαρμογή του.

3. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΘΝΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ:

Ακολουθούνται οι οδηγίες που περιγράφηκαν για την αμοιβαία / αποκεντρωμένη διαδικασία. Ως «πρωτότυπο» Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θεωρείται αυτό που υποβλήθηκε πρώτο σε οποιαδήποτε χώρα του ΕΟΧ.

Ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης, η υποβολή του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης γίνεται ταυτόχρονα τόσο σε έντυπη όσο και σε ηλεκτρονική μορφή (hard-copy & CD-ROM), μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ.

⁵ Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου που υποβάλλεται στην Χώρα Αναφοράς (στην Αγγλική γλώσσα)

⁶ Η προσαρμογή του υλικού (π.χ. εκπαιδευτικό υλικό επαγγελματιών υγείας, ασθενών, κλπ) στην Ελληνική Γλώσσα, η υποβολή του τοπικού Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου και η εφαρμογή του στην Ελλάδα γίνεται με τη συνεργασία του τοπικού υπεύθυνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελλάδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΤΟΜΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Από την έκδοση της παρούσης, κάθε επικοινωνία ατομικών περιστατικών πρέπει να **γίνεται ηλεκτρονικά**. Η περιγραφή (case narrative) για κάθε ηλεκτρονικά υποβαλλόμενο ατομικό περιστατικό θα πρέπει να γίνεται στην Αγγλική γλώσσα.

Σαν γενική αρχή, κάθε περιστατικό που εκδηλώνεται στον Ελλαδικό χώρο και ικανοποιεί τις προϋποθέσεις εσπευσμένης υποβολής στον ΕΟΦ θα πρέπει να αποστέλλεται ηλεκτρονικά με τη χρήση της **EudraVigilance**, στην διεύθυνση του ΕΟΦ (GREOF).⁷ Ακολούθως, ο ΕΟΦ είναι υπεύθυνος να ενημερώσει την κεντρική βάση της EudraVigilance σχετικά με το περιστατικό που του έχει αποσταλεί.

Κάθε περιστατικό που εκδηλώνεται σε χώρες εκτός ΕΟΧ και ικανοποιεί τις προϋποθέσεις εσπευσμένης αναφοράς, δεν θα πρέπει να αποστέλλεται στην GREOF. Τα περιστατικά που εκδηλώνονται σε χώρες εκτός ΕΟΧ θα πρέπει να αποστέλλονται -με ευθύνη του ΕΕΑ QPPV- απευθείας στην κεντρική βάση δεδομένων της EudraVigilance στον ΕΜΕΑ (EVPM ή EVCTM).

- Προς αποφυγή διπλής εισαγωγής των ιδίων περιστατικών στην κεντρική βάση δεδομένων της EudraVigilance, το κάθε περιστατικό που ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αποστέλλει στον ΕΟΦ (GREOF) δεν θα πρέπει να αποστέλλεται από τον ΚΑΚ και στην κεντρική βάση δεδομένων της EudraVigilance. Αντίστοιχα, κάθε περιστατικό που ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αποστέλλει απευθείας στην κεντρική βάση δεδομένων της EudraVigilance δεν θα πρέπει να αποστέλλεται από τον ΚΑΚ και στον ΕΟΦ (GREOF).

Κάθε περιστατικό που εκδηλώνεται σε άλλη χώρα εντός του ΕΟΧ, θα πρέπει να αναφέρεται σύμφωνα με την τοπική νομοθεσία και εγκύκλιους που ισχύουν στη χώρα εκδήλωσης του περιστατικού και υπό την ευθύνη του ΕΕΑ QPPV.

Η ηλεκτρονική υποβολή μέσω EudraVigilance μπορεί να γίνεται είτε κεντρικά, είτε τοπικά. Σε κάθε περίπτωση, ο ΕΕΑ QPPV καθορίζει το άτομο/α που θα είναι αρμόδιο για την ηλεκτρονική υποβολή των ατομικών περιστατικών.

Είναι απαραίτητο ο ΚΑΚ να παρέχει όσες δυνατόν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εντός των χρονικών περιθωρίων που ορίζονται ακολούθως.

Αναμένεται ότι η **αρχική αναφορά** (initial report) θα ακολουθείται από **συμπληρωματικές αναφορές παρακολούθησης** (follow-up reports) ώστε να σχηματίζεται πληρέστερη εικόνα για κάθε περιστατικό.

Τα χρονικά περιθώρια υποβολής ανεπιθύμητων ενεργειών στον ΕΟΦ, τον ΕΜΕΑ και τις λοιπές αρχές της ΕΕ, ισχύουν **τόσο για την αρχική όσο και για κάθε συμπληρωματική αναφορά παρακολούθησης**.

⁷ Μετά την έκδοση της παρούσης και μέχρι νεότερης ειδοποίησης, και μόνο για τα περιστατικά που εκδηλώνονται στην Ελλάδα (και συνεπώς αποστέλλονται στην GREOF): θα πρέπει να γίνεται υποβολή του ίδιου περιστατικού και με τη χρήση φόρμας CIOMS, στο γενικό πρωτόκολλο του ΕΟΦ (υπόψη Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης μόνο).

Σημειώνεται ότι όλα τα περιστατικά που παραλαμβάνει ο ΕΟΦ απευθείας από άλλες πηγές πέραν του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (π.χ. μέσω Κίτρινης Κάρτας) θα προωθούνται ηλεκτρονικά προς τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και τον ΕΜΕΑ ταυτόχρονα.

Στα ακόλουθα εδάφια περιγράφονται οι απαιτήσεις σχετικά με τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών προς τον ΕΟΦ⁸:

⁸ Στις περιπτώσεις προϊόντων που έχουν εγκριθεί ή βρίσκονται υπό έγκριση με την αμοιβαία/αποκεντρωμένη ή την κεντρική διαδικασία: Ο ΕΥ QPPV του ΚΑΚ υποχρεούται να διασφαλίσει την αναφορά όλων των ατομικών περιστατικών που περιγράφονται στο Κεφ. 4 (Εδαφ. I, II, III) και προς την χώρα αναφοράς (RMS, rapporteur), λαμβάνοντας υπόψη τις απαιτήσεις της νομοθεσίας της χώρας αναφοράς.

I. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΥΘΟΡΜΗΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

1. ΑΥΘΟΡΜΗΤΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ

Ανεξάρτητα από τον τρόπο εγκρίσεως του φαρμακευτικού προϊόντος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να αναφέρει όλες τις **Υποπτες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες** που έρχονται στην αντίληψή του από επαγγελματίες του τομέα της υγείας και που εκδηλώνονται στην Ελλάδα **εντός 15 ημερολογιακών ημερών** από την αρχική λήψη των πληροφοριών (εσπευσμένη διαδικασία).

Κάθε ύποπτη **μετάδοση μολυσματικού παράγοντα** μέσω φαρμακευτικού προϊόντος που εκδηλώνεται στην Ελλάδα θεωρείται σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και αναφέρεται αναλόγως.

Η διαχείριση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που εμφανίζονται στην Ελλάδα θα γίνεται με τη χρήση της EudraVigilance, όπως περιγράφεται ακολούθως:

- 1.1. Η ενημέρωση του ΕΟΦ γίνεται με την αποστολή της αναφοράς απευθείας στην ηλεκτρονική διεύθυνση (production ID) του ΕΟΦ στην EudraVigilance, η οποία είναι η: GREOF
- 1.2. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αρχειοθετεί την ηλεκτρονική επιβεβαίωση λήψης του περιστατικού από την GREOF.

- Οι μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται στην Ελλάδα αναφέρονται με την εσπευσμένη διαδικασία μόνον μετά από αίτημα του ΕΟΦ, αλλιώς συμπεριλαμβάνονται στην αμέσως επόμενη ΕΠΠΑ.
- Όλες οι αναφορές που προωθούνται στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ, πρέπει να εξετάζονται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και να συμπεριλαμβάνονται στην αμέσως επόμενη ΕΠΠΑ. Σε περίπτωση όπου ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας επιφέρει οποιαδήποτε τροποποίηση στο περιεχόμενο του περιστατικού (π.χ. προσθήκη σχολίου) τότε υποχρεούται να αποστείλει το περιστατικό στον ΕΟΦ μέσα στα ίδια χρονικά περιθώρια.

2. ΑΥΘΟΡΜΗΤΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΥ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΥ ΧΩΡΟΥ

Ανεξάρτητα από τον τρόπο εγκρίσεως του φαρμακευτικού προϊόντος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να καταγράφει και να αναφέρει στον ΕΜΕΑ όλες τις **Υποπτες Σοβαρές Απροσδόκητες^{9,10} Ανεπιθύμητες Ενέργειες** και κάθε **ύποπτη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω φαρμακευτικού προϊόντος** που έρχονται στην αντίληψή του **από χώρες εκτός ΕΟΧ, εντός 15 ημερολογιακών ημερών** από την αρχική λήψη των πληροφοριών (εσπευσμένη διαδικασία).

Η διαχείριση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που εμφανίζονται σε χώρες εκτός ΕΟΧ θα γίνεται με τη χρήση της EudraVigilance όπως περιγράφεται ακολούθως:

⁹ Απροσδόκητες με βάση την ισχύουσα (τελευταία εγκεκριμένη) στην Ελλάδα Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

¹⁰ Σε συμφωνία με το Vol.9A, συνιστάται η εσπευσμένη αναφορά και όλων των προσδοκώμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (expected serious adverse reactions) από χώρες εκτός ΕΟΧ, αρκεί η υποβολή να γίνεται απευθείας στην ηλεκτρονική διεύθυνση της κεντρικής βάσης δεδομένων της EudraVigilance (EVPM).

- 2.1. Η ενημέρωση του EMEA γίνεται με την αποστολή της αναφοράς **απευθείας στην ηλεκτρονική διεύθυνση της κεντρικής βάσης δεδομένων της EudraVigilance EVPM (EVHUMAN)**, και όχι προς την ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (Για τα περιστατικά εκτός ΕΟΧ, η απευθείας ενημέρωση του EMEA συνιστά αυτόματα και ενημέρωση του ΕΟΦ).
 - 2.2. Ο αρμόδιος για την αποστολή της ηλεκτρονικής αναφοράς αρχειοθετεί την ηλεκτρονική επιβεβαίωση λήψης του περιστατικού από την EVHUMAN.
- Τα παραπάνω ισχύουν και για τις αναφορές που φτάνουν στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας μέσω Ρυθμιστικών Αρχών χωρών εκτός ΕΟΧ.
 - Οι σοβαρές αναμενόμενες, και οι μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από χώρες εκτός ΕΟΧ αναφέρονται με την εσπευσμένη διαδικασία μόνο μετά από αίτημα του ΕΟΦ ή του EMEA, αλλιώς συμπεριλαμβάνονται στην αμέσως επόμενη ΕΠΠΑ.

3. ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ Ο ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΛΟΓΙΚΑ ΑΝΑΜΕΝΕΤΑΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ

Ανεξάρτητα από τον τρόπο εγκρίσεως του φαρμακευτικού προϊόντος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να καταγράφει στο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησής του και να αναφέρει στον ΕΟΦ ηλεκτρονικά κάθε άλλη ύποπτη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που λογικά αναμένεται να γνωρίζει.

Χαρακτηριστικές περιπτώσεις αναφορών που λογικά αναμένεται ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας να γνωρίζει είναι (βλ. και EudraLex Vol. 9A.):

- Αναφορές από τη βιβλιογραφία, δημοσιευμένες ανακοινώσεις από συνέδρια¹¹. Το σχετικό άρθρο / δημοσίευση πρέπει επίσης να αποστέλλεται στον ΕΟΦ, με τη χρήση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, στη διεύθυνση adr@eof.gr. Το άρθρο αυτό θα είναι σε μορφή pdf με τίτλο όπως καθορίζεται στο Vol 9A (Chapter III.7).
- Περιστατικά που αναφέρονται σε ιστοσελίδες της άμεσης αρμοδιότητας του ΚΑΚ και περιστατικά που του γνωστοποιούνται μέσω του διαδικτύου.
- Αναφορές από ασθενείς ή άλλους καταναλωτές, που έχουν επιβεβαιωθεί από επαγγελματία του τομέα της υγείας
 - Ημερομηνία λήψης του περιστατικού θεωρείται αυτή της αρχικής ειδοποίησης του ΚΑΚ από τον καταναλωτή.
 - Ο ΚΑΚ υποχρεούται να κάνει κάθε προσπάθεια επιβεβαίωσης του περιστατικού από επαγγελματία υγείας (ιατρό, φαρμακοποιό, νοσηλευτή κλπ), που έχει άμεση γνώση του περιστατικού. Ο ΚΑΚ αρχειοθετεί τις προσπάθειες επιβεβαίωσης του περιστατικού (τηλεομοιοτυπία, ηλεκτρονικό ταχυδρομείο, τηλεφωνική επικοινωνία). Επιβεβαιωμένες θεωρούνται και οι αναφορές από καταναλωτές οι οποίες συνοδεύονται από σχετικά παραστατικά (π.χ. ιατρική γνωμάτευση, εργαστηριακές εξετάσεις, πιστοποιητικό θανάτου κλπ.) βλ. EudraLex Vol 9A.
 - Εφόσον το περιστατικό δεν επιβεβαιωθεί, το περιστατικό δεν αναφέρεται εσπευσμένα στον ΕΟΦ, αλλά περιλαμβάνεται στην αμέσως επόμενη ΕΠΠΑ.
 - Εφόσον το περιστατικό επιβεβαιωθεί, και πληροί τα κριτήρια εσπευσμένης αναφοράς θα κατατίθεται εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την ημέρα λήψης της επιβεβαίωσης.
- Αναφορές που προέρχονται από παρηγορητική / ονομαστική χορήγηση (compassionate / named patient use) εφόσον η θεραπεία δεν εφαρμόζεται στα πλαίσια παρεμβατικής κλινικής δοκιμής. Ο ορισμός της παρηγορητικής θεραπείας δίνεται στον κανονισμό 726/2004 EC, και στο EudraLex Vol. 9A.

¹¹ Όταν δεν μπορεί να γίνει ταυτοποίηση του εμπορικού ονόματος του ύποπτου φαρμακευτικού προϊόντος που αναφέρεται στη δημοσίευση: προς αποφυγή διπλής υποβολής του ίδιου περιστατικού από διαφορετικούς ΚΑΚ, θα αναφέρονται τα περιστατικά μόνο για τα προϊόντα που κυκλοφορούν στην Ελληνική αγορά. Επιτρέπεται η σύναψη συμφωνητικού συνεργασίας μεταξύ των ενδιαφερόμενων ΚΑΚ προκειμένου να γίνεται από κοινού η υποβολή βιβλιογραφικών αναφορών που αφορούν προϊόντα με την ίδια δραστική. Η συμφωνία αυτή θα πρέπει να αναφέρεται στη λεπτομερή περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης των ΚΑΚ.

Η διαχείριση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναμένεται να γνωρίζει, γίνεται όπως περιγράφηκε ανωτέρω σχετικά με τις Αυθόρμητες Αναφορές Επαγγελματιών Υγείας. Εφόσον τα περιστατικά προέρχονται από τον Ελλαδικό χώρο ακολουθούνται οι οδηγίες της Παραγράφου 1, ενώ για περιστατικά που προέρχονται από χώρες εκτός ΕΟΧ, ακολουθούνται οι οδηγίες της Παραγράφου 2.

Στις αναφορές που ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναμένεται να γνωρίζει περιλαμβάνονται και οι αναφορές από μη-παρεμβατικές μελέτες ή άλλα οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων ασφαλείας, της αρμοδιότητας του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας. Η διαχείριση αυτών των περιστατικών περιγράφεται στο εδάφιο ΙΙΙ.

4. ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Οι απαιτήσεις αναφοράς που περιγράφηκαν ανωτέρω εφαρμόζονται και στις ειδικές περιπτώσεις, όπως περιγράφονται στο Eudralex Vol. 9A (Chapter I.5). Τέτοιες ειδικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν:

- Αναφορές κατά την περίοδο μεταξύ της υποβολής αίτησης και της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας
- Αναφορές μετά από αναστολή ή απόσυρση άδειας κυκλοφορίας για λόγους ασφάλειας ή εμπορικούς λόγους, όταν ζητείται από τον ΕΟΦ ή τον ΕΜΕΑ
- Αναφορές έκβασης μετά από τη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χρήση φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της γαλουχίας
- Αναφορές μετά από χρήση φαρμακευτικών προϊόντων από παιδιά
- Αναφορές έλλειψης αποτελεσματικότητας
- Αναφορές μετά από υπερδοσολογία, κατάχρηση ή λανθασμένη χρήση
- Αναφορές ιατρικών λαθών
- Αναφορές σε ειδικές περιπτώσεις κινδύνου για τη δημόσια υγεία

Τα κριτήρια αναφοράς στις ειδικές αυτές περιπτώσεις ισχύουν όπως περιγράφονται στο Vol. 9A.

ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΗ:

Σημειώνεται ότι στην παρούσα φάση κάθε αυθόρμητη αναφορά που υποβάλλεται ηλεκτρονικά στην ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GREGOF)¹², θα πρέπει να υποβάλλεται παράλληλα και εντύπως, με τη φόρμα CIOMS. (βλέπε Παράρτημα ΙΙ), συνοδευόμενη από το έντυπο που υποδεικνύεται στο Παράρτημα ΙΙΙ).

Η έντυπη υποβολή θα πραγματοποιείται μέσω του πρωτόκολλου του ΕΟΦ, υπόψη του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

¹² Δηλαδή τα περιστατικά που εμφανίζονται εντός του Ελλαδικού χώρου και μόνον

II. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΟΤΑΝ ΔΙΕΞΑΓΟΝΤΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ο Ερευνητής, υποχρεούται να αναφέρει στον Χορηγό κάθε Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής, **το συντομότερο δυνατό**¹³. Μόνον στην περίπτωση που ο ΕΟΦ το ζητήσει, ο Ερευνητής παρέχει πληροφορίες απευθείας και στον ΕΟΦ.

Ο Χορηγός είναι υπεύθυνος για την διαρκή παρακολούθηση της ασφάλειας του ερευνητικού προϊόντος (συμπεριλαμβανομένου κάθε συγκριτικού προϊόντος της κλινικής δοκιμής).^{14, 15} Ο Χορηγός θα πρέπει να έχει στη διάθεσή του συστήματα και Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας (SOPs) με τα οποία να εξασφαλίζει την έγκυρη και ποιοτική συλλογή δεδομένων, την τήρηση, επικύρωση, αξιολόγηση, αρχειοθέτηση και αναφορά των περιστατικών.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΥΠΟΠΤΩΝ ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (SUSAR)

Ο Χορηγός παρεμβατικής κλινικής δοκιμής που πραγματοποιείται τουλάχιστον σε ένα ερευνητικό κέντρο στον Ελλαδικό χώρο (από τη στιγμή της ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου -ακόμη και εάν η μελέτη βρίσκεται στη φάση διαλογής χωρίς να έχουν εισαχθεί ακόμη ασθενείς σε αυτή) και για όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της δοκιμής [όπως ορίζεται από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής σχετικά με τις απαιτήσεις παρακολούθησης ασφάλειας, ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που πραγματοποιηθεί επίσκεψη ολοκλήρωσης (closeout visit) στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα], έχει την υποχρέωση να αναφέρει ηλεκτρονικά (με τη χρήση της EudraVigilance) τις Ύποπτες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSAR) που του γνωστοποιούνται.

1. ΕΣΠΕΥΣΜΕΝΗ ΑΝΑΦΟΡΑ SUSAR

Η διαχείριση των Ύποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενέργειών (SUSAR) που αφορούν στην διεξαγωγή παρεμβατικών κλινικών δοκιμών περιγράφεται στους Πίνακες 1 και 2 ανάλογα με το εάν τα περιστατικά εμφανίζονται στα πλαίσια παρεμβατικής κλινικής δοκιμής ή προέρχονται από πηγές εκτός παρεμβατικών κλινικών δοκιμών.

¹³ Αναμένεται ο ερευνητής να ενημερώνει τον χορηγό εντός 24 ωρών από τη στιγμή που λαμβάνει γνώση του σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος

¹⁴ α) Όταν ο Χορηγός είναι και Κάτοχος (ή Αιτών) Άδειας Κυκλοφορίας του Ερευνητικού Φαρμακευτικού Προϊόντος, υποχρεούται να γνωρίζει όλα τα δεδομένα ασφαλείας του προϊόντος παγκοσμίως, ανεξάρτητα από την πηγή εμφάνισής τους [αναφορές που περιγράφονται στα Εδάφια I και III (Κεφ. 4) και αναφορές από παρεμβατικές κλινικές δοκιμές]

β) Όταν ο Χορηγός δεν είναι Κάτοχος (ή Αιτών) Άδειας Κυκλοφορίας του Ερευνητικού Φαρμακευτικού Προϊόντος υποχρεούται να γνωρίζει τα δεδομένα ασφαλείας του Προϊόντος τα οποία προέρχονται από οποιαδήποτε μελέτη (παρεμβατική κλινική δοκιμή, μη-παρεμβατική μελέτη κλπ) στην οποία είναι επίσης Χορηγός, παγκοσμίως.

¹⁵ Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες θεωρείται ύποπτο ένα συγχορηγούμενο μη-ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν: Εφόσον ο χορηγός είναι και ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος, υποχρεούται να αναφέρει το περιστατικό στον ΕΟΦ εντός των ισχυόντων χρονικών περιθωρίων. Εφόσον ο χορηγός δεν είναι και ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος θεωρείται σκόπιμο να ενημερώνει τον ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος. Από τη στιγμή που ο χορηγός ενημερώσει τον ΚΑΚ, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει το περιστατικό στον ΕΟΦ εντός των ισχυόντων χρονικών περιθωρίων.

Διευκρινίζεται ότι τα SUSAR που αφορούν άλλες χώρες του ΕΟΧ θα πρέπει να προωθούνται με βάση την ισχύουσα νομοθεσία στην αντίστοιχη χώρα (υπό την ευθύνη του ΕΕΑ QPPV), και συνεπώς δεν έχουν περιληφθεί στους πίνακες που ακολουθούν.

Πίνακας 1. Διαχείριση SUSAR που εκδηλώνονται κατά τη διενέργεια παρεμβατικών κλινικών δοκιμών							
Πλαίσιο Εκδήλωσης περιστατικού	Κατάσταση εγκρίσης στον EOX	Χώρα Προέλευσης SUSAR	Προορισμός (αποστολή προς)	Χρονικό περιθώριο υποβολής	Μορφή	Υποβάλλον ¹⁶	Σχετική Νομοθεσία/ Αναφορές
Α. Όταν το SUSAR προέρχεται από παρεμβατική κλινική δοκιμή και υπάρχει στην Ελλάδα τουλάχιστον ένα ερευνητικό κέντρο, και ο Χορηγός ή ο Ενεργών εξ ονόματος του Χορηγού διεξάγει τη δοκιμή:							
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Προ-Εγκριτικά ¹⁷	Ελλάδα	GREOF ¹⁸	7/15 ημέρες ¹⁹	E2B ²⁰	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Μετ-Εγκριτικά ²¹	Ελλάδα	GREOF	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Προ-Εγκριτικά	Εκτός EOX ²²	EVCTM ²³	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Μετ-Εγκριτικά	Εκτός EOX	EVCTM	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK
Β. Όταν το SUSAR προέρχεται από παρεμβατική κλινική δοκιμή χωρίς ερευνητικό κέντρο στην Ελλάδα, αλλά το Ερευνητικό Φαρμακευτικό Προϊόν διερευνάται σε άλλη παρεμβατική κλινική δοκιμή σε τουλάχιστον ένα κέντρο στην Ελλάδα, και ο Χορηγός ή ο Ενεργών εξ ονόματος του Χορηγού διεξάγει τη δοκιμή στην Ελλάδα:							
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Προ-Εγκριτικά	Εκτός EOX	EVCTM	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Μετ-Εγκριτικά	Εκτός EOX	EVCTM	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός EOX)	2001/20/EK, EudraLex Vol 9A
Γ. Όταν το SUSAR προέρχεται από παρεμβατική κλινική δοκιμή χωρίς ερευνητικό κέντρο στην Ελλάδα και το Ερευνητικό Φαρμακευτικό Προϊόν δεν διερευνάται σε άλλη παρεμβατική κλινική δοκιμή στην Ελλάδα:							
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Προ-Εγκριτικά	Εκτός EOX	Κανένας	Κανένα	Καμία	Κανένας	Δεν απαιτείται υποβολή
Παρεμβ. Κλινική Δοκιμή	Μετ-Εγκριτικά	Εκτός EOX	EVCTM	15 ημέρες	E2B	ΚΑΚ ²⁴ (εντός EOX)	2001/83/EK, Vol 9A (βλ. Εδαφ. Ι) ²⁵

¹⁶ Υποβάλλον: Ο έχων ευθύνη για την εξασφάλιση της υποβολής των αναφορών στην κεντρική βάση της EudraVigilance και στα μέλη του EOX.

¹⁷ Προ-εγκριτικά: όταν δεν υπάρχει καμία άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν σε καμία χώρα του EOX

¹⁸ GREOF: Η ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ στην EudraVigilance.

¹⁹ 7/15 ημέρες: Σε περίπτωση θανάτου ή απειλητικού για τη ζωή SUSAR, η αρχική αποστολή γίνεται έως την 7^η ημερολογιακή ημέρα από τη στιγμή που το περιστατικό έρχεται σε γνώση του χορηγού, ακολουθούμενη από αναφορά παρακολούθησης εντός των επόμενων 8 ημερολογιακών ημερών. Για τα υπόλοιπα SUSAR αρκεί η αρχική αποστολή να γίνει έως την 15^η ημερολογιακή ημέρα.

²⁰ ICH E2B: βλ. Data elements for transmission of individual case safety reports, Amended Guideline

²¹ Μετ-εγκριτικά: όταν υπάρχει άδεια κυκλοφορίας σε τουλάχιστον μία χώρα του EOX

²² Εκτός EOX: το SUSAR εκδηλώθηκε σε χώρα εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX)

²³ EVCTM: Όπου αναγράφεται EVCTM, ο χορηγός δεν αποστέλλει το SUSAR στην ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GREOF). Υποχρεούται όμως να εξασφαλίσει την εισαγωγή του SUSAR στην κεντρική βάση της EudraVigilance (Clinical Trial Module).

²⁴ ΚΑΚ: Υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα ή ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον EOX (EEA QPPV)

²⁵ Η αναφορά των SUSAR αυτών γίνεται βάσει του Εδαφίου Ι (Παρ.2) του Κεφ. 4 της παρούσας

Πίνακας 2. Διαχείριση περιστατικών που ικανοποιούν τα κριτήρια για SUSAR και που εκδηλώνονται εκτός οποιασδήποτε παρεμβατικής κλινικής δοκιμής ²⁶ .							
Πλαίσιο Εκδήλωσης περιστατικού	Κατάσταση έγκρισης στον ΕΟΧ	Χώρα Προέλευσης SUSAR	Προορισμός (αποστολή προς)	Χρονικό περιθώριο υποβολής	Μορφή	Υποβάλλων ²⁷	Σχετική Νομοθεσία/ Αναφορές
Α. Όταν το SUSAR εκδηλώνεται εκτός οποιασδήποτε παρεμβατικής κλινικής δοκιμής, αλλά αφορά προϊόν το οποίο χρησιμοποιείται και ως Ερευνητικό Φαρμακευτικό Προϊόν σε τουλάχιστον ένα ερευνητικό κέντρο στην Ελλάδα κατά τη διεξαγωγή παρεμβατικής κλινικής δοκιμής, και ο Χορηγός ή ο Ενεργών εξ ονόματος του Χορηγού διεξάγει τη δοκιμή²⁸:							
Εκτός οποιασδήποτε Παρεμβατικής Κλινικής Δοκιμής	Προ-Εγκριτικά ²⁹	Ελλάδα	GREOF ³⁰	7/15 ημέρες ³¹	E2B ³²	Χορηγός (εντός ΕΟΧ)	2001/20/EK, μόνο αν ο χορηγός έχει γνώση του περιστατικού
Εκτός οποιασδήποτε Παρεμβατικής Κλινικής Δοκιμής	Μετ-Εγκριτικά ³³	Ελλάδα	GREOF	15 ημέρες	E2B	ΚΑΚ ³⁴ (εντός ΕΟΧ)	2001/83/EK, 726/2004, Vol 9A (βλ. Εδαφ. I) ³⁵
Εκτός οποιασδήποτε Παρεμβατικής Κλινικής Δοκιμής	Προ-Εγκριτικά	Εκτός ΕΟΧ ³⁶	EVPM ³⁷	7/15 ημέρες	E2B	Χορηγός (εντός ΕΟΧ)	2001/20/EK, μόνο αν ο χορηγός έχει γνώση του περιστατικού
Εκτός οποιασδήποτε Παρεμβατικής Κλινικής Δοκιμής	Μετ-Εγκριτικά	Εκτός ΕΟΧ	EVPM	15 ημέρες	E2B	ΚΑΚ (εντός ΕΟΧ)	2001/83/EK, 726/2004, Vol 9A (βλ. Εδαφ. I) ³⁸

²⁶ Εκτός οποιασδήποτε Παρεμβατικής Κλινικής Δοκιμής: Αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στα Εδάφια I και III.

²⁷ Υποβάλλων: Ο έχων ευθύνη για την εξασφάλιση της υποβολής των αναφορών στην EudraVigilance και στα μέλη του ΕΟΧ.

²⁸ Διευκρινίζεται ότι ο πίνακας αυτός περιγράφει τις επιπλέον υποχρεώσεις που έχει ο Χορηγός ή ο ΚΑΚ για την ηλεκτρονική υποβολή ανεπιθύμητων ενεργειών όταν διεξάγονται παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με το ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν. Εφόσον δεν διεξάγονται παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με το ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν, ισχύουν οι υποχρεώσεις σύμφωνα με τα Εδάφια I και III.

²⁹ Προ-εγκριτικά: όταν δεν υπάρχει **καμία** άδεια κυκλοφορίας σε καμία χώρα της ΕΕ

³⁰ GREOF: Η ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ στην EudraVigilance.

³¹ 7/15 ημέρες: Σε περίπτωση θανάτου ή απειλητικού για τη ζωή SUSAR, η αρχική αποστολή γίνεται έως την 7^η ημερολογιακή ημέρα από τη στιγμή που το περιστατικό έρχεται σε γνώση του χορηγού, ακολουθούμενη από αναφορά παρακολούθησης εντός των επόμενων 8 ημερολογιακών ημερών. Για τα υπόλοιπα SUSAR αρκεί η αρχική αποστολή να γίνει έως την 15^η ημερολογιακή ημέρα.

³² ICH E2B: βλ. Data elements for transmission of individual case safety reports, Amended Guideline

³³ Μετ-εγκριτικά: όταν υπάρχει άδεια κυκλοφορίας σε τουλάχιστον μία χώρα του ΕΟΧ

³⁴ ΚΑΚ: Υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα ή ο Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης στον ΕΟΧ (EEA QPPV)

³⁵ Η αναφορά των SUSAR αυτών γίνεται βάσει του Εδαφίου I (Παρ.1) του Κεφ.4 της παρούσης

³⁶ Εκτός ΕΟΧ: το SUSAR εκδηλώθηκε σε χώρα εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου

³⁷ EVPM: Όπου αναγράφεται EVPM, ο χορηγός δεν αποστέλλει το SUSAR στην ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GREOF). Υποχρεούται όμως να εξασφαλίσει την εισαγωγή του SUSAR στην κεντρική βάση της EudraVigilance (Post-marketing Module).

³⁸ Η αναφορά των SUSAR αυτών γίνεται βάσει του Εδαφίου I (Παρ.2) του Κεφ.4 της παρούσης εγκυκλίου

Σε κάθε περίπτωση ηλεκτρονικής υποβολής SUSAR, ο Χορηγός αρχειοθετεί την ηλεκτρονική επιβεβαίωση που λαμβάνει από την αντίστοιχη ηλεκτρονική διεύθυνση στην οποία έχει αποστείλει το SUSAR.

ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΗ:

Σημειώνεται ότι στην παρούσα φάση κάθε SUSAR που υποβάλλεται ηλεκτρονικά στην ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GREG)³⁹, θα πρέπει να υποβάλλεται παράλληλα και εντύπως, με τη φόρμα CIOMS. (βλέπε Παράρτημα II), συνοδευόμενη από το έντυπο που υποδεικνύεται στο Παράρτημα IV).

Η έντυπη υποβολή θα πραγματοποιείται μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ, υπόψη του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Οι εκθέσεις που περιγράφονται ακολούθως κατατίθεται υποχρεωτικά από τη στιγμή της ενεργοποίησης του πρώτου ερευνητικού κέντρου -ακόμη και εάν η μελέτη βρίσκεται στη φάση διαλογής χωρίς να έχουν εισαχθεί ακόμη ασθενείς σε αυτή- και για όλη τη διάρκεια της διεξαγωγής της δοκιμής [όπως ορίζεται από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της δοκιμής σχετικά με την παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών, ή τουλάχιστον έως τη στιγμή που πραγματοποιηθεί επίσκεψη ολοκλήρωσης (closeout visit) στο τελευταίο ερευνητικό κέντρο της δοκιμής στην Ελλάδα].

2.1. Ετήσια Έκθεση Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Annual Safety Report)

Ο Χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, κατάλογο (line listing) όλων των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων και των SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν που χορηγείται στα πλαίσια παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα.

Ο κατάλογος αυτός θα περιλαμβάνει κα μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

Η περιοδικότητα της κατάθεσης είναι ετήσια και ως αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία ορίζεται η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως.

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι **60 ημέρες** από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (data lock point).

Ο κατάλογος αυτός κατατίθεται **μόνο** σε ηλεκτρονική μορφή, μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ (σε CD-ROM).

2.2. Εξαμηνιαία Έκθεση Υποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Ο Χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, κατάλογο (line listing) όλων των Υποπτων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR) που έχουν εμφανιστεί παγκοσμίως σε σχέση με το ερευνητικό προϊόν που χορηγείται στα πλαίσια παρεμβατικής κλινικής δοκιμής στην Ελλάδα.

Ο κατάλογος αυτός θα περιλαμβάνει κα μια σύνοψη της ασφάλειας του προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα δεδομένα της σχετικής περιόδου.

³⁹ Δηλαδή περιστατικά που εκδηλώνονται εντός του Ελλαδικού Χώρου και μόνον

Η περιοδικότητα της κατάθεσης είναι εξαμηνιαία και ως αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία ορίζεται η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως.

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι **60 ημέρες** από την καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (data lock point)

Ο κατάλογος αυτός κατατίθεται **μόνο** σε ηλεκτρονική μορφή, μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ (σε CD-ROM).

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΕΟΦ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Εφόσον κατά τη διεξαγωγή της παρεμβατικής κλινικής δοκιμής διαπιστωθεί, μετά από αξιολόγηση εκ μέρους του Χορηγού, αλλαγή των δεδομένων ασφαλείας τέτοια που να δηλώνει αύξηση του κινδύνου για τους ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη ή επηρεάζει την ομαλή διεξαγωγή της μελέτης, θα πρέπει να ενημερώνεται εσπευσμένα (εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την αξιολόγηση) το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ.

Η ενημέρωση του ΕΟΦ θα γίνεται γραπτώς, μέσω πρωτοκόλλου.

III. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΑΦΟΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (Η ΑΛΛΑ ΟΡΓΑΝΩΜΕΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ)

Στην ενότητα αυτή εξετάζονται οι υποχρεώσεις των Χορηγών μη-παρεμβατικών μελετών, δηλαδή όσων μελετών αρμοδιότητας ΕΟΦ δεν καλύπτονται από την οδηγία 2001/20/EC, όπως:

- Μη-παρεμβατικές μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας⁴⁰ (non-interventional Post Authorisation Safety Studies, PASS)
- Λοιπές μη-παρεμβατικές μελέτες που δεν ορίζονται ως μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας, όπως π.χ. φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, φαρμακοοικονομικές, drug utilization studies, investigator sponsored non-interventional studies.

Ο Ερευνητής υποχρεούται να αναφέρει στον Χορηγό κάθε Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν που έρχεται στην αντίληψή του κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, **το συντομότερο δυνατό**⁴¹.

Την ευθύνη για την παρακολούθηση της ασφάλειας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων και των συγκριτικών) που χρησιμοποιούνται στις ανωτέρω μελέτες την αναλαμβάνει ο Χορηγός.⁴²

1. ΕΣΠΕΥΣΜΕΝΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.

Ο Χορηγός υποχρεούται να αναφέρει κάθε Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια του γνωστοποιείται, σύμφωνα με τις διαδικασίες που αφορούν τις αυθόρμητες αναφορές, όπως έχουν ήδη περιγραφεί στο εδάφιο I, για τις ύποπτες Σοβαρές Ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΔΙΕΥΚΡΙΝΗΣΗ:

Σημειώνεται ότι στην παρούσα φάση, κάθε Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια προερχόμενη από μη-παρεμβατική μελέτη (ή άλλο οργανωμένο σύστημα συλλογής δεδομένων), που υποβάλλεται ηλεκτρονικά στην ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GREGOF)⁴³, θα πρέπει να υποβάλλεται παράλληλα και εντύπως, με τη φόρμα CIOMS. (βλέπε Παράρτημα II), συνοδευόμενη από το έντυπο που υποδεικνύεται στο Παράρτημα V).

Η έντυπη υποβολή θα πραγματοποιείται μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ, υπόψη του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

⁴⁰ Vol. 9A, Chapter I.7. Σημειώνεται ότι για τις παρεμβατικές μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας ισχύουν οι υποχρεώσεις που αναφέρθηκαν στο Εδάφιο II

⁴¹ Αναμένεται ο ερευνητής να ενημερώνει τον χορηγό εντός 24 ωρών από τη στιγμή που λαμβάνει γνώση του σοβαρού ανεπιθύμητου **συμβάντος**

⁴² Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες θεωρείται ύποπτο ένα συγχορηγούμενο μη-ερευνητικό φαρμακευτικό προϊόν: Εφόσον ο χορηγός είναι και ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος, υποχρεούται να αναφέρει το περιστατικό στον ΕΟΦ εντός των ισχυόντων χρονικών περιθωρίων. Εφόσον ο χορηγός δεν είναι και ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος θεωρείται σκόπιμο να ενημερώνει τον ΚΑΚ του ύποπτου προϊόντος. Από τη στιγμή που ο χορηγός ενημερώσει τον ΚΑΚ, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει το περιστατικό στον ΕΟΦ εντός των ισχυόντων χρονικών περιθωρίων.

⁴³ Δηλαδή τα περιστατικά που εμφανίζονται εντός του Ελλαδικού χώρου και μόνον

2. ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ & ΤΕΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1. ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤ-ΕΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Για τις μη-παρεμβατικές μελέτες που έχουν λάβει έγκριση ως «μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας» (Post Authorisation Safety Studies, PASS) ισχύουν οι υποχρεώσεις υποβολής έκθεσης προόδου και τελικής έκθεσης ασφάλειας της μελέτης, όπως ακριβώς περιγράφονται στο Vol 9A (Chapter I.7).

Το περιεχόμενο και η συχνότητα υποβολής των εκθέσεων προόδου όπως και της τελικής έκθεσης ασφαλείας των μελετών αυτών ορίζονται στο Vol. 9A (Chapter I.7.4.3).

Οι παραπάνω εκθέσεις κατατίθεται **μόνο** σε ηλεκτρονική μορφή μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ (σε CD-ROM).

2.2. ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΜΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤ-ΕΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Για τις μη-παρεμβατικές μελέτες που δεν χαρακτηρίζονται «μετ-εγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας», ο Χορηγός υποχρεούται μετά το πέρας της μελέτης⁴⁴, να υποβάλει τη συνολική έκθεση ασφάλειας των προϊόντων της μελέτης. Η τελική έκθεση αυτή θα περιλαμβάνει πίνακες συχνότητας σοβαρών και μη-σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν κατά την διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης παγκοσμίως και ανά προϊόν.

Για τη σύνταξη της τελικής έκθεσης ασφάλειας της μελέτης συνιστάται ο Χορηγός να χρησιμοποιεί ως οδηγό το Vol 9A. (Table I.7.C).

Το χρονικό περιθώριο για την κατάθεση της έκθεσης είναι 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία της μελέτης (study completion).

Η Τελική Έκθεση Ασφάλειας της Μελέτης κατατίθεται **μόνο** σε ηλεκτρονική μορφή μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ (σε CD-ROM).

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΕΟΦ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Εφόσον κατά τη διεξαγωγή της μη-παρεμβατικής κλινικής μελέτης διαπιστωθεί, μετά από αξιολόγηση εκ μέρους του Χορηγού, αλλαγή των δεδομένων ασφαλείας τέτοια που να δηλώνει αύξηση του κινδύνου για τους ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη ή επηρεάζει την ομαλή διεξαγωγή της μελέτης, θα πρέπει να ενημερώνεται εσπευσμένα (εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την αξιολόγηση) το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ. Η ενημέρωση του ΕΟΦ θα γίνεται γραπτώς, μέσω πρωτοκόλλου.

⁴⁴ Εφόσον δεν ορίζεται διαφορετικά από το εγκεκριμένο πρωτόκολλο της μη-παρεμβατικής μελέτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΕΚΘΕΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (ΕΠΠΑ, PSUR)

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ, PSUR) αποτελεί το μέσο δια του οποίου γνωστοποιούνται στον ΕΟΦ και τις υπόλοιπες αρμόδιες αρχές, όλα τα δεδομένα ασφάλειας που έχουν έλθει στην αντίληψη της Εταιρείας από την παγκόσμια εμπειρία κατά τη διάρκεια μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου μετά την έγκριση ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Στην ΕΠΠΑ, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναμένεται να περιλαμβάνει ακριβή σύνοψη των δεδομένων όπως και τεκμηριωμένη εκτίμηση του λόγου κινδύνου / οφέλους του προϊόντος, βάσει των νέων ή μεταβαλλόμενων δεδομένων. Η εκτίμηση αυτή θα πρέπει να οδηγεί σε συμπεράσματα σχετικά με την ενδεχόμενη ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης ή την πιθανή τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας και των συνταγογραφικών πληροφοριών του προϊόντος.

Για κάθε φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα⁴⁵ ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης και ανεξάρτητα από το εάν ο Κάτοχος (ή αιτών) Αδείας Κυκλοφορίας έχει θέσει το προϊόν σε κυκλοφορία στην Ελληνική αγορά ή σε οποιαδήποτε αγορά του ΕΟΧ, απαιτείται η υποβολή Έκθεσης Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας του Προϊόντος.

Η παραγωγή της ΕΠΠΑ του προϊόντος, ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης, αποτελεί ευθύνη του Ευρωπαϊκού Υπεύθυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (EEA QPPV).

Ως ημερομηνία έναρξης παραγωγής της πρώτης ΕΠΠΑ ενός προϊόντος ορίζεται η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (European Birth Date) του προϊόντος (βλ. Vol 9A, Chapter I.6

Ειδικότερα για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με εθνική, αμοιβαία ή αποκεντρωμένη διαδικασία οι Αρχές των κρατών-μελών έχουν αναλάβει την πρωτοβουλία της εναρμόνισης των Ευρωπαϊκών Γενέθλιων Ημερομηνιών και των καταληκτικών ημερομηνιών (Data Lock Points, DLP) για τα προϊόντα που έχουν κοινή δραστική ουσία. Με τον τρόπο αυτό θα επιτυγχάνεται η συντονισμένη αξιολόγηση της ασφάλειας των προϊόντων με την ίδια δραστική από τις αρχές του ΕΟΧ, προς όφελος των ασθενών.

Ο πίνακας με τις εναρμονισμένες Ευρωπαϊκές Γενέθλιες Ημερομηνίες, των αντίστοιχων Data Lock Points και πληροφορίες σχετικά με την υποβολή των αντίστοιχων ΕΠΠΑ, θα αναρτώνται στην ιστοσελίδα του Heads of Medicines Agencies^{46,47}.

Οι ΚΑΚ generics προϊόντων συνιστάται να ακολουθούν το σχήμα υποβολής ΕΠΠΑ που έχει συμφωνηθεί για το πρωτότυπο προϊόν, δηλαδή να καταθέτουν στον ΕΟΦ τις ΕΠΠΑ του generic προϊόντος βάσει της εναρμονισμένης Ευρωπαϊκής Γενέθλιος Ημερομηνίας και του Data Lock Point του πρωτοτύπου.

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη μορφή, το περιεχόμενο και την περιοδικότητα των ΕΠΠΑ, δίνονται στο Vol. 9A (Chapter I.6).

⁴⁵ Οι ίδιες απαιτήσεις αφορούν και τα generics, (αντίγραφα & ουσιαδώς όμοια) χωρίς καμία εξαίρεση

⁴⁶ Προς το παρόν ο σχετικό πίνακας εναρμονισμένων Ευρωπαϊκών Γενέθλιων Ημερομηνιών και data lock points αφορά κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η δραστική ουσία έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης μετά την από την 1η Ιανουαρίου 1976. Έως ότου καταρτισθεί ο σχετικός πίνακας και για τα προϊόντα που έχουν δραστικές με άδεια κυκλοφορίας πριν την 1^η Ιανουαρίου 1976, δεν απαιτείται η υποβολή ΕΠΠΑ των προϊόντων αυτών στον ΕΟΦ.

⁴⁷ <http://hma.eu>

Η γλώσσα στη οποία συντάσσεται η ΕΠΠΑ θα είναι η Αγγλική

2. ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΤΗΤΑ & ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΠΠΑ

Από την ισχύ της παρούσης, η υποβολή των ΕΠΠΑ στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, για κάθε προϊόν με άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα, θα γίνεται ως εξής:

2.1. Πριν το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά κάποιας χώρας της Ευρωπαϊκής Ένωσης:

- Όποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.
- Μετά την λήψη άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα και έως την στιγμή που το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας παράγει και υποβάλλει εξαμηνιαίες ΕΠΠΑ του προϊόντος στον ΕΟΦ.

2.2. Μετά την στιγμή που το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ:

- Η Εταιρεία υποχρεούται να συνεχίσει την υποβολή των εξαμηνιαίων ΕΠΠΑ, έως ότου συμπληρωθούν 2 χρόνια εμπειρίας μετά από τη στιγμή που το προϊόν τέθηκε σε κυκλοφορία για πρώτη φορά στην αγορά κάποιας χώρας του ΕΟΧ.
- Στη συνέχεια, θα υποβάλλεται ετήσια ΕΠΠΑ για τα δύο επόμενα χρόνια
- Ακολούθως θα υποβάλλεται τριετής ΕΠΠΑ
- Επιπλέον, ΕΠΠΑ υποβάλλεται όποτε ζητηθεί από τον ΕΟΦ.

Σημειώνεται ότι δεν απαιτείται αναδρομική υποβολή ΕΠΠΑ για προϊόντα που, κατά την εφαρμογή της παρούσης, έχουν άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα και ήδη έχουν τεθεί σε κυκλοφορία σε κάποια αγορά του ΕΟΧ. Στις περιπτώσεις αυτές, ο ΚΑΚ υποβάλλει την τελευταία ΕΠΠΑ με βάση την εναρμονισμένη περιοδικότητα (βάσει της συμφωνημένης EBD και του DLP)

Διευκρινίζεται ότι η ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας είναι ανεξάρτητη διαδικασία και συνεπώς δεν επηρεάζει την περιοδικότητα υποβολής της ΕΠΠΑ.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να υποβάλει την ΕΠΠΑ στον ΕΟΦ εντός 60 ημερών από την καταληκτική ημερομηνία της περιόδου που καλύπτει η ΕΠΠΑ (Data Lock Point). Σε ιδιαίτερα έκτακτες περιπτώσεις (π.χ. μεγάλος όγκος δεδομένων, ειδικά ζητήματα ασφαλείας που πρέπει να διερευνηθούν μετά από αίτημα των Αρχών) είναι δυνατό να επιτραπεί μια παράταση 30 ημερών στην υποβολή της ΕΠΠΑ, χωρίς ωστόσο αυτή να επηρεάσει την ισχύουσα περιοδικότητα των επόμενων ΕΠΠΑ.

Στην περίπτωση υποβολής ετήσιας ή τριετούς ΕΠΠΑ αυτή μπορεί να υποβάλλεται ως ενιαία έκθεση ή, εναλλακτικά, ως άθροισμα 2 ή περισσότερων εξαμηνιαίων ΕΠΠΑ. Στην δεύτερη περίπτωση οι επιμέρους εξαμηνιαίες ΕΠΠΑ θα πρέπει υποχρεωτικά να συνοδεύονται από μια αναφορά που θα συνοψίζει τα δεδομένα ασφαλείας (bridging summary report) της συνολικής περιόδου.

Σε περίπτωση που υπάρχει χρονικό κενό μεταξύ της καταληκτικής ημερομηνίας (DLP) μιας ΕΠΠΑ και ενός μεταγενέστερου χρονικού σημείου όπου ο ΕΟΦ ζητεί έκτακτη υποβολή δεδομένων ασφαλείας (π.χ. σε περίπτωση ανανέωσης άδειας κυκλοφορίας, ή για την αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους κλπ), ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποχρεούται να προετοιμάσει μια πρόσθετη αναφορά (PSUR addendum report) την οποία συμπεριλαμβάνει στην κατάθεσή της.

Η ΕΠΠΑ κατατίθεται σε ηλεκτρονική μορφή (CD-ROM) μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ, υπ' όψη του Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης.

3. ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΑ ΕΓΓΡΑΦΑ ΕΠΠΑ

Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με την Κεντρική Διαδικασία, είναι αποδεκτή η υποβολή της ΕΠΠΑ απευθείας από τον ΕΕΑ QPPV του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ.

Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με Εθνική, Αμοιβαία ή Αποκεντρωμένη Διαδικασία, αρμόδιος για την υποβολή της ΕΠΠΑ στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ είναι ο τοπικός υπεύθυνος για επικοινωνία σε ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

Ανεξάρτητα από τον τρόπο έγκρισης (κεντρική, αμοιβαία/αποκεντρωμένη, εθνική) η κάθε ΕΠΠΑ θα πρέπει να συνοδεύεται από:

3.1. Επιστολή στη οποία περιλαμβάνονται οι ακόλουθες πληροφορίες:

- i. Όνομα Προϊόντος
- ii. Όνομα Δραστικής Ουσίας
- iii. Η Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (European Birth Date)
- iv. Διαδικασία Έγκρισης (κεντρική, αμοιβαία, αποκεντρωμένη, εθνική)
- v. Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία (International Birth Date), εφόσον διαφέρει από την Ευρωπαϊκή)
- vi. Χρονικό Διάστημα που καλύπτει η υποβαλλόμενη ΕΠΠΑ
 - Σε περίπτωση που το προϊόν δεν έχει τεθεί σε κυκλοφορία σε καμία αγορά στην ΕΕ, απαιτείται δήλωση σχετικά με την πρόθεση του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας να προχωρήσει σε κυκλοφορία του προϊόντος εντός του διαστήματος που θα καλύπτει η επόμενη ΕΠΠΑ, και προσδιορισμός της χώρας-μέλους (ή των χωρών-μελών) όπου το προϊόν σχεδιάζεται να κυκλοφορήσει
- vii. Χρονικό Διάστημα που θα καλύπτει η επόμενη ΕΠΠΑ
- viii. Στοιχεία επικοινωνίας ΕΕΑ QPPV (ονοματεπώνυμο, τηλέφωνο, fax, e-mail)

Επιπλέον, για προϊόντα που έχουν εγκριθεί με Εθνική, Αμοιβαία ή Αποκεντρωμένη Διαδικασία, η κάθε ΕΠΠΑ θα πρέπει να συνοδεύεται από:

- 3.2. Στοιχεία επικοινωνίας τοπικού υπεύθυνου για επικοινωνία σε ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης (ονοματεπώνυμο, τηλέφωνο, fax, e-mail)
- 3.3. Αντίγραφο της ισχύουσας άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα
- 3.4. Αντίγραφο της ισχύουσας Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος στην Ελλάδα
- 3.5. Αντίγραφο του ισχύοντος Φύλλου Οδηγιών Χρήσεως του Προϊόντος στην Ελλάδα

4. ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΕΠΠΑ ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Πέρα από την υποχρέωση υποβολής ΕΠΠΑ όπως περιγράφηκε προηγουμένως (Κεφ. 5, παρ. 2), ο ΚΑΚ έχει υποχρέωση να καταθέσει ΕΠΠΑ ειδικά για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος. Η ειδική αυτή ΕΠΠΑ πρέπει υποχρεωτικά να κατατίθεται έξι μήνες πριν τη λήξη της ισχύουσας άδειας. Η καταληκτική ημερομηνία για την προετοιμασία της ΕΠΠΑ θα πρέπει να είναι το πολύ 60 ημέρες πριν την κατάθεση της ΕΠΠΑ. Δεδομένου ότι η ανανέωση πραγματοποιείται ανά πενταετία, η καλυπτόμενη περίοδος θα έχει διάρκεια 4 ετών και 4 μηνών. Συνεπώς ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να καταθέτει:

- Τις ΕΠΠΑ που καλύπτουν την περίοδο από την ημερομηνία ισχύος της τρέχουσας άδειας κυκλοφορίας συν, εφόσον χρειάζεται, μια πρόσθετη αναφορά (PSUR addendum report) που να καλύπτει τα δεδομένα ασφαλείας έως την καταληκτική ημερομηνία που αναφέρθηκε ανωτέρω.
- Μια σύνοψη δεδομένων ασφαλείας (bridging summary report) που θα καλύπτει τις επιμέρους ΕΠΠΑ και την πρόσθετη αναφορά (PSUR addendum report) που απαιτείται για να καλυφθεί η δεδομένη χρονική περίοδος.

Οι καταθέσεις των ΕΠΠΑ για ανανέωση άδειας κυκλοφορίας απευθύνονται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, με τη μορφή CD-ROM. Η κατάθεση γίνεται μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ.

Αποδεικτικό της κατάθεσης της ΕΠΠΑ αυτής συμπεριλαμβάνεται στο φάκελο που υποβάλλει ο ΚΑΚ στη Διεύθυνση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων (ΔΔΥΕΠ) του ΕΟΦ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΝΕΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΠΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΠΙΣΤΟΛΩΝ «ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ» (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)

1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σε περίπτωση νέων στοιχείων ασφαλείας ο ΕΟΦ, ο ΕΜΕΑ ή η Αρμόδια Αρχή Χώρας Αναφοράς, μπορεί να ζητήσει από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος να προχωρήσει στην έκδοση και αποστολή ειδικής επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας» (γνωστή και ως επιστολή «Αγαπητέ Ιατρέ»).

Σε συνεργασία με τον ΕΜΕΑ ή την Αρμόδια Αρχή Χώρας Αναφοράς, ο ΕΟΦ καθορίζει το χρονικό περιθώριο που έχει στη διάθεσή του ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας προκειμένου να ολοκληρώσει την αποστολή της επιστολής στον Ελλαδικό χώρο, κατά περίπτωση.

Την ευθύνη για το περιεχόμενο της επιστολής έχει ο ΕΕΑ QPPV του Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας, ενώ αρμόδιος για την μετάφραση και προσαρμογή στην Ελληνική γλώσσα (εφόσον το αρχικό κείμενο είναι σε άλλη γλώσσα) είναι ο τοπικός υπεύθυνος επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Προτού ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας κοινοποιήσει οποιαδήποτε πληροφορία σχετική με ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης στους επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερώνει το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ και να αναμένει τη γνωμοδότηση σχετικά με το περιεχόμενο της επιστολής.

Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τις προϋποθέσεις και τις διαδικασίες αποστολής των DHPC αναφέρονται στο Vol 9A (Chapter IV.2)

2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ & ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΟΛΗΣ

Ισχύουν τα όσα αναφέρονται στο Vol 9A (Chapter IV.2.6).

2.1. Στις περιπτώσεις προϊόντων αναγνωρισμένων αμιγώς⁴⁸ με εθνική διαδικασία, το αρχικό κείμενο συντάσσεται στην Ελληνική γλώσσα και αποστέλλεται απευθείας στον ΕΟΦ (με e-mail στο adr@eof.gr), συνοδευόμενο από την μετάφρασή του στην Αγγλική γλώσσα και τις προτεινόμενες ειδικότητες των αποδεκτών. Ο ΕΟΦ γνωμοδοτεί σχετικά με το τελικό περιεχόμενο και τους αποδέκτες της επιστολής

2.2. Στις περιπτώσεις προϊόντων αναγνωρισμένων με κεντρική ή αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία, προϊόντων σε καθεστώς διαιτησίας, αλλά και στις περιπτώσεις εθνικών προϊόντων όπου μια άλλη Ευρωπαϊκή Αρχή ηγείται της διαδικασίας έκδοσης, το κείμενο συντάσσεται στην Αγγλική γλώσσα (working language - γλώσσα εργασίας) και αποστέλλεται στην αρμόδια Ευρωπαϊκή Αρχή (contact point) προς γνωμοδότηση / αποδοχή.

⁴⁸ Όταν το προϊόν που έχει λάβει έγκριση στην Ελλάδα με Εθνική διαδικασία δεν έχει εγκριθεί σε άλλες χώρες του ΕΟΧ με την αμοιβαία/αποκεντρωμένη διαδικασία, ή όταν δεν ηγείται της διαδικασίας έκδοσης της επιστολής άλλη χώρα του ΕΟΧ.

Αφού συμφωνηθεί το κείμενο με την αρμόδια Ευρωπαϊκή Αρχή (στην αγγλική γλώσσα), το συμφωνηθέν κείμενο προσαρμόζεται στην Ελληνική γλώσσα με ευθύνη του τοπικού υπεύθυνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης. Το συμφωνηθέν κείμενο (στην αγγλική γλώσσα) μαζί με την μετάφρασή του στην Ελληνική γλώσσα και τους προτεινόμενους αποδέκτες της επιστολής αποστέλλεται στον ΕΟΦ προς τοπική γνωμοδότηση. Η αποστολή γίνεται προς το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ (ηλεκτρονικά στη διεύθυνση adr@eof.gr ή εναλλακτικά μέσω γενικού πρωτοκόλλου ΕΟΦ). Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναμένει την θετική γνώμη / αποδοχή της Ελληνικής έκδοσης της επιστολής από το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ. Ο ΕΟΦ καθορίζει επίσης και τους τελικούς αποδέκτες της επιστολής στον Ελλαδικό χώρο. Ακολούθως:

- Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί με Εθνική ή Αμοιβαία/Αποκεντρωμένη διαδικασία, το αποδεκτό από τον ΕΟΦ κείμενο και οι αποδέκτες είναι δεσμευτικά.
- Για τα κεντρικώς εγκεκριμένα προϊόντα και τα προϊόντα υπό διαιτησία, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας προωθεί το αποδεκτό από τον ΕΟΦ κείμενο και τους προτεινόμενους αποδέκτες στον EMEA/rapporteur.

Μετά την τελική αποδοχή του ελληνικού κειμένου, Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας αναλαμβάνει την παραγωγή και την αποστολή της επιστολής στους καθορισμένους από τον ΕΟΦ αποδέκτες, με τη χρήση του Φακέλου που περιγράφεται στο Παράρτημα VI

Μετά την ολοκλήρωση της αποστολής, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας υποβάλει στο γενικό πρωτόκολλο του ΕΟΦ, υπόψη Τμήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης, τα εξής αποδεικτικά:

- Αντίγραφο απόδειξης ταχυδρομείου / ταχυμεταφορέα στο οποίο θα αναφέρονται:
 - Η περιγραφή: «Επιστολές που αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες του προϊόντος <όνομα προϊόντος>»
 - Ο συνολικός αριθμός των επιστολών που απεστάλησαν.
- Κατάλογο αποδεκτών, ανά ειδικότητα (σε CD-ROM)
- Επιστολή με την οποία επιβεβαιώνει την ομαλή αποστολή της επιστολής προς τους αποδέκτες. Σε περίπτωση προβλήματος κατά την αποστολή, ο ΚΑΚ, περιγράφει τα μέτρα που έλαβε προκειμένου να επιτευχθεί η ενημέρωση των αποδεκτών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Οι γενικές αρχές ηλεκτρονικής υποβολής ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται εκτενώς στο Vol. 9A (Part III), λαμβάνοντας υπόψη και τις διευκρινίσεις του ΕΟΦ όπως αναφέρθηκαν στο Κεφ. 4 της παρούσης.

1. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΔΕΣΗΣ & ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΤΟΜΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Στα πλαίσια της μετάβασης στην ηλεκτρονική υποβολή των Ανεπιθύμητων Ενεργειών το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ ενημερώνει τους Κάτοχους Άδειας Κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων, τους Χορηγούς⁴⁹ κλινικών μελετών, και τους ενεργούντες εξ' ονόματος αυτών (π.χ. Συμβεβλημένοι Ερευνητικοί Οργανισμοί, CRO), εφεξής αποκαλούμενους «Εταιρείες» ότι:

- 1.1. Οι Εταιρείες υποχρεούνται να αποκτήσουν άμεσα σύνδεση με την EudraVigilance (EudraVigilance Company ID) μετά από την εγγραφή τους στον EMEA (registration) και να προχωρήσουν σε δοκιμασία (test) της επικοινωνίας τους με την **κεντρική** πύλη της EudraVigilance EVTEST. Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο εγγραφής και απόκτησης σύνδεσης βρίσκονται στον δικτυακό τόπο του EMEA: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human>
- 1.2. Ο ΕΕΑ QPPV της εταιρείας θα πρέπει να υποβάλλει επιστολή στον ΕΟΦ (ηλεκτρονικά, ως συνημμένο έγγραφο pdf, στην διεύθυνση adr@eof.gr) στην οποία βεβαιώνει την εγγραφή στον EMEA και επιβεβαιώνει την επιτυχή περάτωση της δοκιμασίας επικοινωνίας με την κεντρική πύλη της EudraVigilance. Επιπλέον θα χρειαστεί να κοινοποιηθούν:
 - Η ηλεκτρονική διεύθυνση σύνδεσης με τη EudraVigilance (EudraVigilance Company ID) τόσο για το περιβάλλον δοκιμής (testing environment Company ID) όσο και για το περιβάλλον παραγωγής (production environment Company ID). **Η τελευταία θα χρησιμοποιείται ως διεύθυνση στην οποία ο ΕΟΦ θα αποστέλλει τα περιστατικά που λαμβάνει μέσω της Κίτρινης Κάρτας από τους Επαγγελματίες Υγείας**
 - Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας του ΕΕΑ QPPV της Εταιρείας [Όνοματεπώνυμο, ταχυδρομική διεύθυνση, ηλεκτρονική διεύθυνση (email), τηλέφωνο, fax] και τα στοιχεία του αρμόδιου για την λειτουργία της EudraVigilance σε κεντρικό επίπεδο.
 - Τα πλήρη στοιχεία του τοπικού υπευθύνου επικοινωνίας για ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης [Όνοματεπώνυμο, ταχυδρομική διεύθυνση, ηλεκτρονική διεύθυνση (email), τηλέφωνο, fax] και τα στοιχεία του αρμόδιου για την λειτουργία της EudraVigilance σε τοπικό επίπεδο
- 1.3. Μετά την ολοκλήρωση του βήματος 1.2, η Εταιρεία, υποχρεούται στην πραγματοποίηση δοκιμασίας επικοινωνίας με τον ΕΟΦ. Οι Εταιρείες καλούνται να επικοινωνήσουν με το Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ προκειμένου να οριστεί ημερομηνία δοκιμασίας.

⁴⁹ Διευκρίνιση για τους Χορηγούς μη-εμπορικών μελετών, παρεμβατικών ή μη-παρεμβατικών (non-commercial sponsors π.χ. μελέτες με χορηγό τον ερευνητή ή κάποια συνεργαζόμενη ιατρική ομάδα) και για το χρονικό διάστημα έως την εγγραφή & απόκτηση σύνδεσης του Χορηγού με την EudraVigilance: Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται από τον Χορηγό απευθείας (εντός 24 ωρών) στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας του αντίστοιχου ύποπτου προϊόντος. Ο ΚΑΚ είναι στη συνέχεια υπεύθυνος για την ηλεκτρονική αναφορά των περιστατικών σύμφωνα με το Κεφ. 4

- 1.4. Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του βήματος 1.3, η εταιρεία υποχρεούται να προχωρήσει άμεσα στην εφαρμογή της ηλεκτρονικής υποβολής ανεπιθύμητων ενεργειών.
- 1.5. Σημειώνεται ότι στην αρχική φάση εφαρμογής της ηλεκτρονικής υποβολής, κάθε περιστατικό που αποστέλλεται στην δικτυακή πύλη του ΕΟΦ (GEOF)⁵⁰ θα υποβάλλεται παράλληλα και με τη χρήση της φόρμας CIOMS (βλ. Παράρτημα II) συνοδευόμενη από το κατάλληλο συνοδευτικό έγγραφο (βλ. Παραρτήματα III, IV,V). Η παράλληλη υποβολή στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης⁵¹ του ΕΟΦ θα γίνεται μέσω πρωτοκόλλου ΕΟΦ. Σημειώνεται ότι ως επίσημη ημερομηνία αποστολής θα θεωρείται η ημερομηνία επιτυχούς ηλεκτρονικής υποβολής της αναφοράς στον ΕΟΦ.
- 1.6. Ως αποδεικτικά της επιτυχούς ηλεκτρονικής υποβολής των αναφορών προς τον ΕΟΦ, η εταιρεία πρέπει να αρχειοθετεί:
 - Το μήνυμα επιβεβαίωσης που λαμβάνει από την ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (GEOF) ή την αντίστοιχη διεύθυνση του ΕΜΕΑ όπου το περιστατικό έχει αποσταλεί (EVPM, EVCTM)
 - Εφόσον απαιτείται ενημέρωση και άλλων Αρμόδιων Αρχών της ΕΕ (π.χ. αναφορές που αφορούν προϊόντα εγκεκριμένα με την αμοιβαία / αποκεντρωμένη ή κεντρική διαδικασία), η Εταιρεία θα αρχειοθετεί και την επιβεβαίωση της παραλαβής από την πύλη της Αρμόδιας Αρχής.

2. ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΛΕΞΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, EVMPD)

Πέραν της ηλεκτρονικής υποβολής ατομικών περιστατικών στην EudraVigilance, κάθε Εταιρεία υποχρεούται να εισάγει και να πραγματοποιεί τακτικές ενημερώσεις της κεντρικής βάσης δεδομένων της EudraVigilance (EVMPD) σχετικά με τα εγκεκριμένα στοιχεία (ισχύουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος στην Ελλάδα) των προϊόντων της αρμοδιότητάς του.

⁵⁰ Δηλαδή τα περιστατικά που εμφανίζονται στον Ελλαδικό χώρο και μόνον

⁵¹ Μετά την εφαρμογή της ηλεκτρονικής αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών δεν θα απαιτείται επιπλέον αποστολή οποιουδήποτε περιστατικού στο Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS

Για χρήση μόνο κατά την περίοδο παράλληλης υποβολής E2B και CIOMS, ή σε περίπτωση τεχνικού προβλήματος⁵² στην ηλεκτρονική αποστολή.

Η Φόρμα CIOMS συμπληρώνεται στην Αγγλική γλώσσα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες κωδικοποιούνται με βάση την τελευταία έκδοση του MedDRA.

⁵² Μετά την αποκατάσταση του τεχνικού προβλήματος, ο ΚΑΚ / χορηγός υποχρεούται να αποστείλει το περιστατικό σε μορφή E2B

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY <input type="checkbox"/> MEDICALLY SIGNIFICANT <input type="checkbox"/> OTHER

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)		19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		COMMENTS
ORIGINAL REPORT NO.	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HP <input type="checkbox"/> OTHER	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Για χρήση μόνο κατά την περίοδο παράλληλης υποβολής E2B και CIOMS, ή σε περίπτωση τεχνικού προβλήματος⁵³ στην ηλεκτρονική αποστολή.

⁵³ Μετά την αποκατάσταση του τεχνικού προβλήματος, ο ΚΑΚ υποχρεούται να αποστείλει το περιστατικό σε μορφή E2B

ΠΡΟΣ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΤΟΥ Ε.Ο.Φ.

Αθήνα, ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

ΘΕΜΑ: Αναφορά **αυθόρμητης** Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας που εκδηλώθηκε στην Ελλάδα

EudraVigilance Worldwide Case ID:

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ:

ΟΝΟΜΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ:

Το ύποπτο προϊόν έχει άδεια κυκλοφορίας σε χώρα του ΕΟΧ;	<input type="checkbox"/> Ναι, στην Ελλάδα
	<input type="checkbox"/> Ναι, σε άλλη χώρα του ΕΟΧ
	<input type="checkbox"/> Όχι, δεν έχει άδεια κυκλοφορίας στον ΕΟΧ

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (χρησιμοποιήστε την ορολογία του αναφέροντος)**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣΑΡΧΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ Αριθμός Παρακολούθησης: 1^η, 2^η κλπ
Ημερομηνία αρχικής αναφοράς: ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ**ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΜΕ ΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΠΡΟΙΟΝ:**

Αρ. Πρωτ. Αιτ. Κλινικής Δοκιμής	Αριθμός EudraCT	Κωδικός ΕΟΦ

Η παρούσα αναφορά αποτελεί SUSAR για τις παραπάνω κλινικές δοκιμές; Ναι
 Όχι**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

FAX:

e-mail:

ΥΠΟΓΡΑΦΗ:

Συνημμένα: Φόρμα CIOMS με MFR No: (συμπληρώστε το MFR No)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΠΟ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Για χρήση μόνο κατά την περίοδο παράλληλης υποβολής E2B και CIOMS, ή σε περίπτωση τεχνικού προβλήματος⁵⁴ στην ηλεκτρονική αποστολή.

⁵⁴ Μετά την αποκατάσταση του τεχνικού προβλήματος, ο χορηγός υποχρεούται να αποστείλει το περιστατικό σε μορφή E2B

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΣΥΝΟΔΕΥΤΙΚΟΥ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΦΟΡΜΑΣ CIOMS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΠΟ ΜΗ- ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Για χρήση μόνο κατά την περίοδο παράλληλης υποβολής E2B και CIOMS, ή σε περίπτωση τεχνικού προβλήματος⁵⁵ στην ηλεκτρονική αποστολή.

⁵⁵ Μετά την αποκατάσταση του τεχνικού προβλήματος, ο χορηγός υποχρεούται να αποστείλει το περιστατικό σε μορφή E2B

ΠΡΟΣ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΤΟΥ Ε.Ο.Φ.

Αθήνα, ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ

ΘΕΜΑ: Κατάθεση αναφοράς Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας που εκδηλώθηκε στην Ελλάδα, σε **μη-παρεμβατική μελέτη** ή άλλο σύστημα συλλογής δεδομένων

EudraVigilance Worldwide Case ID:

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ:

ΟΝΟΜΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ:

ΑΡ. ΠΡΩΤ. (ΕΟΦ) ΑΙΤΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΟΦ:

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (*χρησιμοποιήστε την ορολογία του αναφέροντος*)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ:

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

ΑΡΧΙΚΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Αριθμός Παρακολούθησης: *1^η, 2^η κλπ*
Ημερομηνία αρχικής αναφοράς: *ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ*

ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΜΕ ΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΠΡΟΙΟΝ:

Αρ. Πρωτ. Αίτ. Κλινικής Δοκιμής	Αριθμός EudraCT	Κωδικός ΕΟΦ

Η παρούσα αναφορά αποτελεί SUSAR για τις Ναι
 Όχι παραπάνω κλινικές δοκιμές;

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΓΙΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

FAX:

e-mail:

ΥΠΟΓΡΑΦΗ:

Συνημμένα: Φόρμα CIOMS με MFR No:

(συμπληρώστε το MFR No)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΣΤΟΙΧΕΙΑ & ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΦΑΚΕΛΟΥ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΟΛΗΣ «ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ»

A. Στοιχεία Φακέλου αποστολής Επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»:

Κίτρινος Φάκελος (κωδικός χρώματος: **CMY 001**)

Διαστάσεις φακέλου 16 x 23 cm

- Άνω αριστερά: Στοιχεία Κάτοχου Άδειας Κυκλοφορίας (αποστολέας)
- Κέντρο: Στοιχεία Αποδέκτη Επιστολής
- Κάτω: κεντραρισμένο με γραμματοσειρά Arial (bold), 20 στιγμών, εντός πλαισίου διαστάσεων 2 x 19 cm, πάχος γραμμής πλαισίου 1½ pt.

B. Υπόδειγμα Φακέλου αποστολής Επιστολής «Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας»: (βλ. επόμενη σελίδα)

*Θέση αναγραφής στοιχείων
Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας
(αποστολέα)*

*Θέση αναγραφής στοιχείων
αποδέκτη επιστολής*

**ΠΡΟΣΟΧΗ !
ΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**