



# Συχνές ερωτήσεις Φαρμακοεπαγρύπνησης

ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

*(Frequently Asked Questions- FAQs)*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|          |                                                                                                                                                                                                               |          |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1</b> | <b>ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ .....</b>                                                                                                                                                                                | <b>6</b> |
| 1.1      | Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance System Master File-PSMF) κατατίθεται στον ΕΟΦ; .....                                                                                                   | 6        |
| 1.2      | Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (PSMF) και το άτομο Υπεύθυνο για Φαρμακοεπαγρύπνηση (QPPV) πρέπει να βρίσκονται στο ίδιο Κράτος και στην ίδια διεύθυνση; .....                                            | 6        |
| 1.3      | Πότε γίνεται ενημέρωση σχετικά με το άτομο υπεύθυνο για Φαρμακοεπαγρύπνηση στον ΕΟΦ και τι περιλαμβάνει αυτή η ενημέρωση; .....                                                                               | 7        |
| 1.4      | Τι κριτήρια θα πρέπει να πληροί κάποιος για να μπορεί να ορισθεί από κάποιον ΚΑΚ αρμόδιος επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ελλάδα (τοπικός Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης); .....              | 7        |
| 1.5      | Από πού μπορεί να ενημερωθεί κάποιος για εκπαιδεύσεις σχετικά με την φαρμακοεπαγρύπνηση; .....                                                                                                                | 8        |
| 1.6      | Πως μπορεί κάποιος, τόσο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) όσο και Χορηγός (Sponsor) Κλινικής Μελέτης, να εγγραφεί στην βάση δεδομένων του EMA EudraVigilance για πρώτη φορά ή να κάνει αλλαγή του QPPV; ..... | 8        |
| 1.7      | Τι θα πρέπει να γίνει σε περίπτωση αποτυχίας ηλεκτρονικού συστήματος για αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών (system failure); .....                                                                               | 9        |



- 1.8 Ποιες είναι οι υποχρεώσεις ενός οργανισμού σχετικά με το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης και τις προδιαγραφές ενός συστήματος ποιότητας; ..... 9
- 1.9 Η Σύνοψη, Έκδοση Ι, 21.05.2007 θα ακυρωθεί ή θα καταργηθεί; ..... 9
- 1.10 Ποιοι είναι οι εκπρόσωποι στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την Ελλάδα και που μπορεί κάποιος να βρει πληροφορίες σχετικά με εκπροσώπους της PRAC από άλλα Κράτη Μέλη; ..... 10

## **2 ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (ΑΕ) ..... 11**

- 2.1 Πως γίνεται μια Αναφορά Ανεπιθύμητης Ενέργειας, αναμενόμενης ή μη; ..... 11
- 2.2 Πότε πραγματοποιείται επιπλέον παρακολούθηση (follow up) ενός περιστατικού και ποιος θεωρείται υπεύθυνος για την παραπάνω ενέργεια; ..... 11
- 2.3 Σε περίπτωση αναφοράς Ανεπιθύμητης Ενέργειας από καταναλωτή θα πρέπει να ενημερώνεται ο θεράπων ιατρός του; ..... 11
- 2.4 Αν κάποιο νοσοκομείο ή επαγγελματίας υγείας ή ένας καταναλωτής στείλει μια ΑΕ στον ΕΟΦ και στον αντίστοιχο ΚΑΚ, ποιος είναι υπεύθυνος για να διαβιβάσει το περιστατικό στην EudraVigilance; ..... 13
- 2.5 Που αναφέρεται ο ορισμός «εκτός ένδειξης» και που μπορεί κάποιος να ζητήσει διευκρινήσεις; ..... 13
- 2.6 Τι ισχύει σχετικά με την δήλωση Ανεπιθύμητης Ενέργειας για την οποία το φαρμακευτικό προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί «εκτός ένδειξης»; ..... 14
- 2.7 Πως πρέπει να διαχειρίζεται κάποιος ΚΑΚ πληροφορία που είναι πιθανό να σχετίζεται με Ανεπιθύμητη Ενέργεια η οποία προέρχεται από το internet ή από ψηφιακό μέσο; ..... 14
- 2.8 Πότε πρέπει να σταματήσει η υποχρέωση αναφοράς Ανεπιθύμητης Ενέργειας για προϊόν του οποίου η άδεια έχει ανακληθεί ή αποσυρθεί; ..... 13
- 2.9 Υποθετικό σενάριο: Το ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν ανήκει σε άλλο ΚΑΚ (δηλαδή προϊόν με την ίδια δραστική ουσία αλλά η διάθεσή της στο εμπόριο πραγματοποιείται με διαφορετικό εφευρεθέν όνομα). Πως θα πρέπει να δράσει ο ΚΑΚ που λαμβάνει την Ανεπιθύμητη Ενέργεια αρχικά και την έχει ήδη διαβιβάσει στην EudraVigilance; ..... 15



### **3 ΣΧΕΔΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RMPS) ..... 16**

- 3.1 Πώς γίνεται η κατάθεση στα πλαίσια τροποποίησης ενός Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plan) για τα οποία δεν υπάρχουν Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνου; ..... 16
- 3.2 Πώς γίνεται η κατάθεση Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) που περιέχει Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνων (Risk minimization measures); ..... 17

### **4 ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (PSURS) ..... 19**

- 4.1 Πώς γίνεται μια κατάθεση Περιοδικής Έκθεσης Ασφαλείας (PSUR); ..... 19

### **5 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΣΗΜΑΤΟΣ (SIGNAL DETECTION) ..... 20**

- 5.1 Πως διενεργείται μια ειδοποίηση σήματος το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Standalone Signal από ένα ΚΑΚ προς τον ΕΟΦ και προς τον EMA; ..... 20
- 5.2 Πως διενεργείται μια ειδοποίηση σήματος το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Επείγοντος Ζητήματος Ασφαλείας (Emerging Safety Issue) από ένα ΚΑΚ προς τον ΕΟΦ και προς τον EMA; ..... 20

### **6 ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ/ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ PASS/ PAES..... 22**

- 6.1 Ποια είναι η διαδικασία έγκρισης σχετικά με τις μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας/ αποτελεσματικότητας PASS/ PAES; ..... 22
- 6.2 Αναφορικά με την τελική έκθεση ασφαλείας για μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας (final study report) πότε πρέπει να κατατίθεται; ..... 23
- 6.3 Σε μελέτες PASS το progress report και το final study report κατατίθενται μαζί με τα PSUR ή ξεχωριστά; ..... 23

### **7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ..... 24**

- 7.1 Πως διαχειρίζεται ένας ΚΑΚ περιστατικά που προκύπτουν από την βιβλιογραφία; 24



- 7.2 Τι ισχύει για την παρακολούθηση της βιβλιογραφίας από τους ΚΑΚ στην Ελλάδα σύμφωνα με τον ΕΟΦ; ..... 25

## **8 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ (COMPASSIONATE USE) ..... 26**

- 8.1 Που παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα ομαδικά προγράμματα πρώιμης πρόσβασης (compassionate use) και την διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών; 26

## **9 ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ ΠΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ (DHPCS) ..... 27**

- 9.1 Πως γίνεται μια κατάθεση Επιστολής Προς Επαγγελματία Υγείας (DHPC) προς τον ΕΟΦ και τι θα πρέπει να περιέχει αυτή η κατάθεση; ..... 27
- 9.2 Όταν η διαδικασία περιλαμβάνει πολλούς ΚΑΚ ταυτόχρονα για μια δραστική ουσία πως πραγματοποιείται η διαδικασία; ..... 27
- 9.3 Είναι επαρκές το καταθετήριο των επιστολών στα ΕΛΤΑ ως αποδεικτικό αποστολής; ..... 28
- 9.4 Που μπορεί κάποιος να αναζητήσει πληροφορίες σχετικά με την νομοθεσία για τις Επιστολές Επαγγελματιών Υγείας (DHPC); ..... 28

## **10 ΥΛΙΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ..... 29**

- 10.1 Πώς γίνεται η κατάθεση μιας Λευκής Κάρτας προς τον ΕΟΦ και προς τον κατασκευαστή του προϊόντος; ..... 29
- 10.2 Τι ισχύει σήμερα όσον αφορά την νομοθεσία περί Υλικοεπαγρύπνησης; ..... 29
- 10.3 Πως θα πρέπει να ενεργήσει κάποιος κατασκευαστής ή τοπικός αντιπρόσωπος λαμβάνοντας μια Λευκή Κάρτα; ..... 30
- 10.4 Που μπορεί κάποιος να βρει τα έντυπα Manufacturer's Incident Report (MIR) Form, Field Safety Corrective Action (FSCA) Form, Field Safety Notice (FSN), Trend Report (TR), Periodic Safety Report (PSR), Device Specific Vigilance Guidance (DSVG); ..... 30



## **11 ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ..... 32**

- 11.1 Πως γίνεται η υποβολή Εικαζόμενων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSARs) από τον χορηγό προς τον ΕΟΦ;..... 32
- 11.2 Οι Εικαζόμενες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSARs) γνωστοποιούνται στους ερευνητές (Investigators) και κάθε πότε; ..... 32
- 11.3 Πως κατατίθεται μια Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεσης Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) προς τον ΕΟΦ; ..... 33
- 11.4 Μέχρι πότε πρέπει να κατατίθεται μια Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) στον ΕΟΦ αν έχει ολοκληρωθεί η κλινική μελέτη στην Ελλάδα και όχι σε άλλες χώρες; . 33
- 11.5 Θα πρέπει να κατατίθενται τα Investigative New Drug Safety Reports (INDR) στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ); ..... 33



## **1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ**

---

**Reminder:** The national implementation of European legislation is referred in Ministerial Decrees Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013- ΦΕΚ 1049/Β/29.04.2013 and ΔΥΓ3α/Γ.Π.οικ.90023/2013 - ΦΕΚ 2485/Β/3.10.2013.

There is a national requirement for a local contact point for Pharmacovigilance for the Greek territory for all the MAHs.

### **1.1 Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance System Master File-PSMF) κατατίθεται στον ΕΟΦ;**

Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (PSMF) δεν κατατίθεται στον ΕΟΦ. Υπεύθυνος για την συγγραφή, τη διατήρηση και την ανανέωσή του είναι ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ).

Στα πλαίσια αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας, οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν τις σχετικές πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 8(3) (ια) της Οδηγίας 2001/83/ EC (ή στη παράγραφο II.B.2.1 του GVP II Pharmacovigilance System Master file) και αφορούν περίληψη του συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης τους στο μέρος 1.8.1 (module 1.8.1) του φακέλου (dossier) της αίτησης.

### **1.2 Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (PSMF) και το άτομο Υπεύθυνο για Φαρμακοεπαγρύπνηση (QPPV) πρέπει να βρίσκονται στο ίδιο Κράτος και στην ίδια διεύθυνση;**

Το Κύριο Αρχείο Φαρμακοεπαγρύπνησης (PSMF) θα πρέπει να βρίσκεται είτε στο σημείο στο οποίο εκτελούνται οι κύριες δραστηριότητες Φαρμακοεπαγρύπνησης είτε στο σημείο στο οποίο λειτουργεί (ή εργάζεται) το άτομο Υπεύθυνο για Φαρμακοεπαγρύπνηση (QPPV), ανεξάρτητα από την μορφή του (σε έντυπη ή σε ηλεκτρονική μορφή). Επίσης το PSMF μπορεί να βρίσκεται στη Νορβηγία, στην Ισλανδία ή στο Λίχτενσταϊν, σύμφωνα με



συμφωνίες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ). Σε περίπτωση που οι κύριες δραστηριότητες του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) λαμβάνουν χώρα εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΥ) ή αν το κύριο σημείο δραστηριοτήτων του ΚΑΚ δεν μπορεί να καθοριστεί, η τοποθεσία του PSMF θα πρέπει να είναι το σημείο στο οποίο δραστηριοποιείται ο QPPV. Οι παραπάνω πληροφορίες εμπεριέχονται στη παράγραφο II.B.2.2 του GVPII Pharmacovigilance System Master File.

### **1.3 Πότε γίνεται ενημέρωση σχετικά με το άτομο υπεύθυνο για Φαρμακοεπαγρύπνηση στον ΕΟΦ και τι περιλαμβάνει αυτή η ενημέρωση;**

Ο ΕΟΦ θα δέχεται αρχικά ενημέρωση σχετικά με το όνομα και τα στοιχεία (διεύθυνση, 24ωρο τηλέφωνο, αριθμό fax και email) του Ευρωπαίου Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (ΕΥ-QPPV) και του τοπικού Υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης και του αντικαταστάτη του από τον ΚΑΚ μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στο email: [adr@eof.gr](mailto:adr@eof.gr). Στην αλληλογραφία αυτή θα περιλαμβάνεται επίσης σχετική πληροφορία για την ενημέρωση της βάσης του άρθρου 57 (Article 57) και του τρέχοντος MFL number (PSMF location).

Όταν υπάρχει αλλαγή στα παραπάνω στοιχεία σχετικά με τον Ευρωπαίο Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή/και τον τοπικό υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή/και τους αντικαταστάτες τους, ο ΕΟΦ θα ειδοποιείται με τον ίδιο παραπάνω τρόπο.

### **1.4 Τι κριτήρια θα πρέπει να πληροί κάποιος για να μπορεί να ορισθεί από κάποιον ΚΑΚ αρμόδιος επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ελλάδα (τοπικός Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης);**

Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται για να ορισθεί κάποιος αρμόδιος επικοινωνίας για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ελλάδα ορίζονται από



το άρθρο 136 της Διοικητικής Απόφασης Αριθ. Δ.ΥΓ3α/Γ.Π. 32221/ 29-04-2013.

### **1.5 Από πού μπορεί να ενημερωθεί κάποιος για εκπαιδεύσεις σχετικά με την φαρμακοεπαγρύπνηση;**

Για εκπαιδεύσεις που σχετίζονται με την φαρμακοεπαγρύπνηση μπορεί κάποιος να επισκεφτεί την ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000162.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000162.jsp)

Επιπλέον σεμινάρια παρέχονται και από την ΔΙΑ στην ιστοσελίδα:

<http://rs.diaglobal.org/en-GB/Meetings-and-Training.aspx>

### **1.6 Πως μπορεί κάποιος, τόσο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) όσο και Χορηγός (Sponsor) Κλινικής Μελέτης, να εγγραφεί στην βάση δεδομένων του EMA EudraVigilance για πρώτη φορά ή να κάνει αλλαγή του QPPV;**

Για να ενημερωθεί ένας Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας ή ένας Χορηγός Κλινικής Μελέτης σχετικά με τα βήματα εγγραφής στην βάση δεδομένων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) θα πρέπει να ανατρέξει στον παρακάτω σύνδεσμο:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000687.jsp&mid=WC0b01ac0580a69262](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000687.jsp&mid=WC0b01ac0580a69262)

Συμπληρωματικά ο παραπάνω σύνδεσμος περιέχει και πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί για την αλλαγή του QPPV στην EudraVigilance.



### **1.7 Τι θα πρέπει να γίνει σε περίπτωση αποτυχίας ηλεκτρονικού συστήματος για αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών (system failure);**

Σε περίπτωση αποτυχίας συστήματος θα πρέπει να ανατρέξει κάποιος για πληροφορίες στην ιστοσελίδα του EMA:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000686.jsp#What%20to%20do%20in%20case%20of%20system%20failure](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000686.jsp#What%20to%20do%20in%20case%20of%20system%20failure)

### **1.8 Ποιες είναι οι υποχρεώσεις ενός οργανισμού σχετικά με το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης και τις προδιαγραφές ενός συστήματος ποιότητας;**

Οι υποχρεώσεις ενός οργανισμού σχετικά με το σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης και τις προδιαγραφές ενός συστήματος ποιότητας αναφέρονται αναλυτικά στο GVP I Pharmacovigilance systems and their quality systems.

### **1.9 Η Σύνοψη, Έκδοση I, 21.05.2007 θα ακυρωθεί ή θα καταργηθεί;**

Λόγω αλλαγής της νομοθεσίας της Φαρμακοεπαγρύπνησης θα ήταν δόκιμο κάποιος να μη στηρίζεται στην προαναφερθείσα Σύνοψη. Θα πρέπει κάποιος να ανατρέχει στην ισχύουσα νομοθεσία και στους οδηγούς καλής πρακτικής (Good Vigilance Practices).



**1.10 Ποιοι είναι οι εκπρόσωποι στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης- Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την Ελλάδα και που μπορεί κάποιος να βρει πληροφορίες σχετικά με εκπροσώπους της PRAC από άλλα Κράτη Μέλη;**

Πληροφορίες σχετικά με τους εκπροσώπους της Ελλάδας στην PRAC αλλά και εκπροσώπους άλλων Κρατών Μελών μπορεί να βρει κάποιος ακολουθώντας τον παρακάτω σύνδεσμο

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people\\_listing\\_000112.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp)

## **2 ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ (ΑΕ)**

---

### **2.1 Πως γίνεται μια Αναφορά Ανεπιθύμητης Ενέργειας, αναμενόμενης ή μη;**

Η αναφορά Ανεπιθύμητης Ενέργειας πραγματοποιείται από καταναλωτές και επαγγελματίες υγείας μέσω των παρακάτω τρόπων προς τον ΕΟΦ:

-Μέσω της ηλεκτρονικής εφαρμογής της Κίτρινης Κάρτας (e- Κίτρινη Κάρτα), στην οποία κάποιος μπορεί να εισέλθει από την ιστοσελίδα του ΕΟΦ ([www.eof.gr](http://www.eof.gr)) είτε μέσω του συνδέσμου (link) [www.kitrinikarta.gr](http://www.kitrinikarta.gr).

-Μέσω fax στο +30-210-6549585

-Μέσω ταχυδρομείου δωρεάν εφόσον προμηθευτούν την έντυπη μορφή της Κίτρινης Κάρτας από τον ΕΟΦ. Η αποστολή θα γίνεται προς το: Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, Μεσογείων 284, Χολαργός, Τ.Κ. 15562, Αθήνα).

-Μέσω τηλεφώνου (διαθέσιμα τηλέφωνα: +30-213-2040380, +30-213-2040337).

Εναλλακτικά η αναφορά της Ανεπιθύμητης Ενέργειας μπορεί να πραγματοποιηθεί από τους καταναλωτές και τους επαγγελματίες υγείας προς τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του ύποπτου προϊόντος (ων) από στοιχεία επικοινωνίας που υπάρχουν στη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) για τους επαγγελματίες υγείας και στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) για τους καταναλωτές.

### **2.2 Πότε πραγματοποιείται επιπλέον παρακολούθηση (follow up) ενός περιστατικού και ποιος θεωρείται υπεύθυνος για την παραπάνω ενέργεια;**

Σύμφωνα με το GVPVI παράγραφος VI.B.3 επιπλέον πληροφορίες θα ζητούνται στις παρακάτω περιπτώσεις:



Για περιστατικά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στα οποία η πληροφορία είναι ελλιπής. Αυτό θεωρείται ιδιαίτερα ουσιώδες για την παρακολούθηση περιστατικών που αφορούν κύηση, θάνατο του ασθενούς ή όταν το περιστατικό αφορά καινούριο κίνδυνο ή παρέχει πληροφορίες για αλλαγές σε ήδη γνωστό κίνδυνο.

Για περιστατικά τα οποία δεν θεωρούνται έγκυρα για την αποστολή τους στην EudraVigilance (όταν λείπει κάποιο από τα τέσσερα ελάχιστα στοιχεία-ασθενής, αποστολέας, ανεπιθύμητη ενέργεια, ύποπτο φάρμακο).

Για περιστατικά στα οποία λείπει η ηλικία ή η ηλικιακή ομάδα του ασθενή για τον οποίον γίνεται η αναφορά, ειδικά για παιδιατρικούς και ηλικιωμένους πληθυσμούς.

Για περιστατικά στα οποία η ΑΕ συνδέεται με βιολογικό προϊόν και προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των προϊόντων αυτής της κατηγορίας, προσπάθειες θα πρέπει να γίνονται για να συλλεχθούν τα ονόματα των προϊόντων αλλά και των αριθμών παρτίδας τους. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να αναφερθεί στην περιγραφή (narrative) της αναφοράς αν ζητήθηκε ο αριθμός της παρτίδας του προϊόντος αν αυτός λείπει από την αρχική αναφορά.

Σε περιπτώσεις που η αναφορά γίνεται από καταναλωτή, προσπάθειες θα πρέπει να γίνονται για την συναίνεση τους ασθενούς για την παροχή των στοιχείων του θεράποντα ιατρού του με σκοπό την ιατρική επιβεβαίωση του περιστατικού.

Σε περιπτώσεις όπου μια ΑΕ έχει συμβεί εντός Ελλάδας και η αναφορά έχει υποβληθεί από τον ΚΑΚ, ο ΕΟΦ δύναται να ζητήσει από τον ΚΑΚ να διενεργήσει επιπλέον παρακολούθηση της αναφοράς για συλλογή επιπλέον πληροφοριών για τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο GVP VI παράγραφος VI.C.2.1.



Υπεύθυνοι για την διενέργεια του follow up θεωρούνται τόσο οι ΚΑΚ για τα περιστατικά που λαμβάνουν οι ίδιοι όσο και ο ΕΟΦ για τα περιστατικά που λαμβάνονται από τον ίδιο. Για πιθανό follow up η ενημέρωση γίνεται μέσω EudraVigilance.

### **2.3 Σε περίπτωση αναφοράς Ανεπιθύμητης Ενέργειας από καταναλωτή θα πρέπει να ενημερώνεται ο θεράπων ιατρός του;**

Η ενημέρωση του θεράποντα ιατρού δεν θεωρείται υποχρεωτική αν η αναφορά προέρχεται από τον καταναλωτή. Σύμφωνα με το GVPVI παράγραφος VI.B.3, αν μια αναφορά ΑΕ προέρχεται από καταναλωτή και υπάρχει η υπόνοια ότι η ΑΕ έχει συμβεί και αν οι πληροφορίες είναι ελλιπείς, τότε θα πρέπει να γίνονται προσπάθειες λήψης της συναίνεσης από τον ασθενή για να ληφθούν τα στοιχεία του θεράποντα ιατρού του με σκοπό την συλλογή περαιτέρω πληροφοριών. Όταν το περιστατικό επιβεβαιωθεί ιατρικά πλήρως ή μερικώς αυτό θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην αναφορά της ΑΕ.

### **2.4 Αν κάποιο νοσοκομείο ή επαγγελματίας υγείας ή ένας καταναλωτής στείλει μια ΑΕ στον ΕΟΦ και στον αντίστοιχο ΚΑΚ, ποιος είναι υπεύθυνος για να διαβιβάσει το περιστατικό στην EudraVigilance;**

Αν στην αναφορά ΑΕ υπάρχουν πληροφορίες από τον αναφέροντα περί διπλής αναφοράς, συνιστάται να πραγματοποιείται έλεγχος της EudraVigilance για το περιστατικό και να ειδοποιείται ο αντίστοιχος δεύτερος αποδέκτης της ίδιας ΑΕ για την ύπαρξη διπλής αναφοράς.

### **2.5 Που αναφέρεται ο ορισμός «εκτός ένδειξης» και που μπορεί κάποιος να ζητήσει διευκρινήσεις;**

Ο ορισμός για τον όρο «εκτός ένδειξης» δίνεται στις παραγράφους VI.A.1.2 και VI.C.2.2.12 του GVP VI. Ο ίδιος ορισμός μπορεί να αναζητηθεί στο GVP



Annex I. Για διευκρινήσεις σχετικά με τον παραπάνω ορισμό θα πρέπει κάποιος να απευθυνθεί στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

**2.6 Τι ισχύει σχετικά με την δήλωση Ανεπιθύμητης Ενέργειας για την οποία το φαρμακευτικό προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί «εκτός ένδειξης»;**

Για την διαχείριση περιστατικών για τα οποία το φαρμακευτικό προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί «εκτός ένδειξης» μπορεί κάποιος να αναζητήσει πληροφορίες στην παράγραφο VI.C.2.2.12 του GVP VI.

**2.7 Πως πρέπει να διαχειρίζεται κάποιος ΚΑΚ πληροφορία που είναι πιθανό να σχετίζεται με Ανεπιθύμητη Ενέργεια η οποία προέρχεται από το internet ή από ψηφιακό μέσο;**

Για τη διαχείριση πληροφορίας την οποία έχει λάβει κάποιος ΚΑΚ από το internet ή από ψηφιακό μέσο και είναι πιθανό να σχετίζεται με Ανεπιθύμητη Ενέργεια θα πρέπει κάποιος να ανατρέξει στην παράγραφο VI.B.1.1.4 του GVP VI.

**2.8 Πότε πρέπει να σταματήσει η υποχρέωση αναφοράς Ανεπιθύμητης Ενέργειας για προϊόν του οποίου η άδεια έχει ανακληθεί ή αποσυρθεί;**

Μέσα στα πλαίσια της καλής πρακτικής για τη φαρμακοεπαγρύπνηση συνιστάται ο ΚΑΚ να συνεχίσει τις ενέργειες που αφορούν την φαρμακοεπαγρύπνηση για εύλογο χρονικό διάστημα μετά την ανάκληση ή την απόσυρση του προϊόντος που σχετίζεται με την φύση του φαρμάκου. *«Συνιστάται η συλλογή των Ανεπιθύμητων Ενεργειών εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης με σκοπό την διευκόλυνση της ανασκόπησης καθυστερημένης έναρξης ΑΕ ή αναδρομικά γνωστοποιημένων περιστατικών»* (παράγραφος VI.C.2.2.8 του GVP VI).

**2.9 Υποθετικό σενάριο: Το ύποπτο φαρμακευτικό προϊόν ανήκει σε άλλο ΚΑΚ (δηλαδή προϊόν με την ίδια δραστική ουσία αλλά η διάθεσή της στο εμπόριο πραγματοποιείται με διαφορετικό εφευρεθέν όνομα). Πως θα πρέπει να δράσει ο ΚΑΚ που λαμβάνει την Ανεπιθύμητη Ενέργεια αρχικά και την έχει ήδη διαβιβάσει στην EudraVigilance;**

Η απάντηση δίνεται στο GVP VI υποθετικό σενάριο 12. Το περιστατικό δεν θα πρέπει να ακυρωθεί. Ο ΚΑΚ που λαμβάνει το περιστατικό αρχικά και το έχει ήδη αποστείλει στην EudraVigilance, οφείλει να ειδοποιήσει τον άλλο ΚΑΚ για το περιστατικό. Στην ειδοποίηση θα πρέπει να παρέχεται και ο 'Worldwide Unique Case Identification Number' (ICH-E2B(R2) A.1.10/ ICH-E2B(R3) C.1.8.1). Επίσης ο ΚΑΚ που έλαβε αρχικά το περιστατικό θα πρέπει να ενημερώσει την EudraVigilance με follow up σχετικά με την ειδοποίηση του άλλου ΚΑΚ.

Ο δεύτερος ΚΑΚ (του ύποπτου φαρμακευτικού προϊόντος) θα πρέπει να δημιουργήσει καινούριο περιστατικό στην EudraVigilance και να αναφέρει τόσο τον αριθμό αναφοράς όσο και το όνομα του ΚΑΚ που απέστειλε αρχικά το περιστατικό (ICH-E2B(R2) section A.1.11/ ICH-E2B(R3) section C.1.9.1 'Other case identifiers in previous transmissions').

Σε περίπτωση που το περιστατικό δεν έχει αναφερθεί στην EudraVigilance τότε θα πρέπει να γίνονται ενέργειες από τον ΚΑΚ που έλαβε αρχικά το περιστατικό για την ενημέρωση του ενδιαφερόμενου ΚΑΚ σε εύλογο χρονικό διάστημα.

### **3 ΣΧΕΔΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RMPS)**

---

#### **3.1 Πώς γίνεται η κατάθεση στα πλαίσια τροποποίησης ενός Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management Plan) για τα οποία δεν υπάρχουν Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνου;**

Η υποβολή Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου κεντρικής διαδικασίας (centralized procedure) γίνεται είτε μέσω αρχικής κατάθεσης φακέλου είτε μέσω τροποποίησης στο e-Submission Gateway ή Web Client σε eCTD-format. Οδηγίες για καταθέσεις των παραπάνω Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου μπορείτε να βρείτε στην ιστοσελίδα του EMA:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000171.jsp&mid=WC0b01ac0580a53f5f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000171.jsp&mid=WC0b01ac0580a53f5f)

Η υποβολή Σχεδίων Διαχείρισης Κινδύνου αποκεντρωμένης (DCP) και αμοιβαίας (MRP) και εθνικής διαδικασίας γίνεται είτε μέσω αρχικής κατάθεσης φακέλου είτε μέσω τροποποίησης βάσει της εγκυκλίου του ΕΟΦ «Ηλεκτρονική κατάθεση αιτημάτων Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη και Κτηνιατρική χρήση αποκλειστικά μέσω της Κοινής Ευρωπαϊκής Πύλης Υποβολής (CESP)», Α.Π 24179, 29-03-2017. Περισσότερες πληροφορίες στο παρακάτω σύνδεσμο:

[https://www.eof.gr/web/guest/home?p\\_p\\_id=62\\_INSTANCE\\_2WKd&p\\_p\\_life\\_cycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&62\\_INSTANCE\\_2WKd\\_struts\\_action=%2Fjournal\\_articles%2Fview&62\\_INSTANCE\\_2WKd\\_groupId=12225&62\\_INSTANCE\\_2WKd\\_articleId=1927743&62\\_INSTANCE\\_2WKd\\_version=1.0](https://www.eof.gr/web/guest/home?p_p_id=62_INSTANCE_2WKd&p_p_life_cycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&62_INSTANCE_2WKd_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&62_INSTANCE_2WKd_groupId=12225&62_INSTANCE_2WKd_articleId=1927743&62_INSTANCE_2WKd_version=1.0)

Σε όλες τις ως άνω περιπτώσεις, δεν απαιτείται πρόσθετη κατάθεση στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ.

### **3.2 Πώς γίνεται η κατάθεση Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) που περιέχει Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνων (Risk minimization measures);**

Για Σχέδια Διαχείρισης Κινδύνου που περιέχουν Μέτρα Ελαχιστοποίησης Κινδύνων π.χ. Εκπαιδευτικά Υλικά, η κατάθεση γίνεται μέσω πρωτοκόλλου του ΕΟΦ προς το Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Ζητείται να κατατίθενται:

-Σε έντυπη μορφή:

-Συνοδευτική επιστολή (Cover letter) υπογεγραμμένη από τον τοπικό Υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΚΑΚ (για τον οποίον το ΤΑΕ θα πρέπει να έχει λάβει ειδοποίηση) και στο οποίο θα φαίνονται ευανάγνωστα:

- 1) η ημερομηνία κατάθεσης,
- 2) η έκδοση (version) του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου,
- 3) το όνομα του προϊόντος και η δραστική ουσία,
- 4) ο τύπος της διαδικασίας από την οποία προκύπτει η κατάθεση και ο αριθμός της
- 5) ο λόγος κατάθεσης (αρχική κατάθεση ή τροποποίηση) του υπό έγκριση υλικού (π.χ. νέος κίνδυνος ηπατικής βλάβης, νέα ένδειξη) και η τρέχουσα κατάσταση της κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελληνική αγορά (είναι χρήσιμο να επισημαίνεται εάν το προϊόν θα τεθεί άμεσα σε κυκλοφορία και σε διαφορετική περίπτωση η αναμενόμενη ημερομηνία έναρξης κυκλοφορίας)
- 6) τα κείμενα που κατατίθενται προς έγκριση
- 7) το προτεινόμενο σχέδιο διανομής (communication plan)

- Σε ψηφιακή μορφή (σε CD):

- 1) τα κείμενα που πρόκειται να εγκριθούν π.χ. το Εκπαιδευτικό Υλικό τόσο στην ελληνική όσο και στην αγγλική γλώσσα.



- 2) την τρέχουσα άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος με τους τρέχοντες περιορισμούς που αυτή μπορεί να περιλαμβάνει σε ψηφιακή μορφή.
- 3) το τρέχον Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Συμπληρωματικά για κατάθεση Μέτρου Ελαχιστοποίησης Κινδύνου για νέα προϊόντα θα πρέπει να κατατίθεται το Blue Box.

Για κατάθεση Μέτρου Ελαχιστοποίησης Κινδύνου η οποία συμβαίνει για προϊόν το οποίο υπάγεται σε additional monitoring θα πρέπει να περιλαμβάνεται στα υπό έγκριση κείμενα το μαύρο ανεστραμμένο τρίγωνο και τα σχετικά λεκτικά.

## **4 ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (PSURS)**

---

### **4.1 Πώς γίνεται μια κατάθεση Περιοδικής Έκθεσης Ασφαλείας (PSUR);**

Η κατάθεση PSUR για κεντρικής, αμοιβαίας, αποκεντρωμένης όσο και εθνικής διαδικασίας προϊόντα, αν η δραστική ουσία αναφέρεται στην EURD list και προϋποθέτει κατάθεση PSUR (PSUSA single assessment procedure) γίνεται στο κεντρικό αποθετήριο (PSUR Repository) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) στον παρακάτω σύνδεσμο με το αντίστοιχο παράβολο:

<http://esubmission.ema.europa.eu/esubmission.html>

και μέσω CESP.

Για προϊόντα στα οποία η δραστική ουσία δεν αναφέρεται στην EURD list (non- PSUSA procedure) η κατάθεση, όπου απαιτείται, θα γίνεται και στο PSUR repository (χωρίς απαίτηση παραβόλου) αλλά και στο CESP βάσει της εγκυκλίου του ΕΟΦ «Ηλεκτρονική κατάθεση αιτημάτων Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη και Κτηνιατρική χρήση αποκλειστικά μέσω της Κοινής Ευρωπαϊκής Πύλης Υποβολής (CESP)», Α.Π 24179, 29-03-2017. Η κατάθεση στο CESP θα γίνεται μαζί με την κατάθεση του αντίστοιχου παραβόλου με σκοπό την αξιολόγηση του από το Τμήμα των Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ.

Οι απαιτήσεις για υποβολή PSUR περιγράφονται και στο σύνδεσμο:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000041.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000041.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7d)

## 5 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΣΗΜΑΤΟΣ (SIGNAL DETECTION)

---

### 5.1 Πως διενεργείται μια ειδοποίηση σήματος το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Standalone Signal από ένα ΚΑΚ προς τον ΕΟΦ και προς τον EMA;

Μια ειδοποίηση σήματος το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Standalone Signal σύμφωνα με το GVP IX Signal Management γίνεται μέσα σε 30 ημέρες από τη στιγμή που ο ΚΑΚ έχει ολοκληρώσει την αξιολόγηση του σήματος και έχει καταλήξει ότι περισσότερη ανάλυση είναι απαραίτητη από τις αρμόδιες αρχές. Η ειδοποίηση θα πρέπει να γίνεται με την συμπλήρωση και την αποστολή από τον ΚΑΚ της Standalone form προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό στο email: [MAH-EV-signals@ema.europa.eu](mailto:MAH-EV-signals@ema.europa.eu) και προς τον ΕΟΦ στο email: [pv-signal@eof.gr](mailto:pv-signal@eof.gr). Η ειδοποίηση προς τον ΕΟΦ θα γίνεται για προϊόντα τα οποία έχουν εγκριθεί στην Ελλάδα.

Περισσότερες πληροφορίες μπορούν να αναζητηθούν στην ιστοσελίδα του EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000587.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp)

στην παράγραφο IX.C.4.3 του GVP IX Signal Management και σε σχετική ανακοίνωση του ΕΟΦ.

### 5.2 Πως διενεργείται μια ειδοποίηση σήματος το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Επείγοντος Ζητήματος Ασφαλείας (Emerging Safety Issue) από ένα ΚΑΚ προς τον ΕΟΦ και προς τον EMA;

Μια ειδοποίηση σήματος, το οποίο εμπίπτει στον ορισμό του Emerging Safety Issue και το οποίο προκύπτει από την τεκμηρίωση ενός επικυρωμένου (validated) σήματος ή ενός ζητήματος ασφαλείας που προκύπτει από οποιαδήποτε πηγή, γίνεται από έναν ΚΑΚ εντός 3 ημερών από την



ημερομηνία επικύρωσης προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στο email: [p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu](mailto:p-pv-emerging-safety-issue@ema.europa.eu) και προς τον ΕΟΦ στο email: [pv-esi@eof.gr](mailto:pv-esi@eof.gr) . Η ειδοποίηση προς τον ΕΟΦ θα γίνεται για προϊόντα τα οποία έχουν εγκριθεί στην Ελλάδα.

Περισσότερες πληροφορίες μπορούν να αναζητηθούν στην ιστοσελίδα του EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000079.jsp&mid=WC0b01ac05800294a8](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/q_and_a/q_and_a_detail_000079.jsp&mid=WC0b01ac05800294a8)

στην παράγραφο IX.C.2 του GVP IX Signal Management και σε σχετική ανακοίνωση του ΕΟΦ.

## 6 ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ/ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ PASS/ PAES

---

### 6.1 Ποια είναι η διαδικασία έγκρισης σχετικά με τις μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας/ αποτελεσματικότητας PASS/ PAES;

Η παραπάνω διαδικασία ακολουθεί την εγκύκλιο 82798/ 22-11-2012 σύμφωνα με την οποία θα κατατίθενται προς έγκριση στον ΕΟΦ οι μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας ή αποτελεσματικότητας PASS/ PAES οι οποίες πραγματοποιούνται αποκλειστικά και μόνο στην Ελλάδα. Η υποβολή γίνεται μέσω πρωτοκόλλου του ΕΟΦ προς το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών σε μορφή CD συνοδευόμενη από cover letter.

Τα δικαιολογητικά που θα περιέχονται στον φάκελο προς έγκριση προβλέπονται από την Εγκύκλιο 55480/6-9-2006 και την εγκύκλιο 82798/22-11-2012.

Επίσης σύμφωνα με την εγκύκλιο 82798/22-11-2012 για μη παρεμβατικές μελέτες που πραγματοποιούνται σε περισσότερα του ενός κράτη- μέλη και που αξιολογούνται και λαμβάνουν γνωμάτευση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης- Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θα πρέπει παράλληλα με την ενημέρωση του Ευρωπαϊκού κεντρικού μητρώου/ αποθετηρίου μελετών να πραγματοποιείται κοινοποίηση στο Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ.

## **6.2 Αναφορικά με την τελική έκθεση ασφαλείας για μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας (final study report) πότε πρέπει να κατατίθεται;**

Σύμφωνα με τη παράγραφο VIII.B.4.3.2. του GVP VIII Post- authorization safety studies

*«Για μη παρεμβατικές PASS οι οποίες διεξάγονται σύμφωνα με απαίτηση Ευρωπαϊκής Αρμόδιας Αρχής, η τελική έκθεση ασφαλείας (final study report) θα ακολουθεί τη μορφή (format) που περιγράφεται σε αυτό το σημείο (IR Annex III) και θα κατατίθεται μέσα σε 12 μήνες από το τέλος της συλλογής δεδομένων».*

## **6.3 Σε μελέτες PASS το progress report και το final study report κατατίθενται μαζί με τα PSUR ή ξεχωριστά;**

Σύμφωνα με την παράγραφο VIII.B.4.3.1. του GVP VIII Post- authorization safety studies *«Οι εκθέσεις προόδου (progress reports), ύστερα από αίτηση μιας Αρμόδιας Αρχής, μπορούν να υποβληθούν σαν απαίτηση ή να διεξαχθούν εθελοντικά και κατατίθενται στις Αρμόδιες Αρχές των Κρατών Μελών στις οποίες διεξάγεται η μελέτη. Αιτήσεις για progress reports μπορούν να γίνουν πριν τη διεξαγωγή της μελέτης ή κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της. Οι χρονικές απαιτήσεις υποβολής των progress reports θα πρέπει να συμφωνηθούν με τις σχετικές Αρμόδιες Αρχές και θα προσδιορίζονται στο πρωτόκολλο αφού έχουν συμφωνηθεί πριν η μελέτη αρχίσει».*

Η κατάθεση τόσο του progress report όσο και του final study report θα γίνονται ξεχωριστά από τις Επικαιροποιημένες Περιοδικές Εκθέσεις Ασφαλείας (PSUR) μέσω πρωτοκόλλου του ΕΟΦ σε ηλεκτρονική μορφή (CD) με συνοδευτική επιστολή (cover letter) προς το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών, με κοινοποίηση στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ.

## **7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ**

---

### **7.1 Πως διαχειρίζεται ένας ΚΑΚ περιστατικά που προκύπτουν από την βιβλιογραφία;**

Η βιβλιογραφική αναζήτηση θεωρείται ότι πρέπει να διενεργείται από τους ΚΑΚ σύμφωνα με τη παράγραφο VI.B.1.1.2. του GVP VI.

Από 01 Σεπτεμβρίου 2015 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει αναλάβει για ένα κατάλογο δραστικών ουσιών την παρακολούθηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την υπηρεσία MLM μπορεί κάποιος να ανατρέξει στην ιστοσελίδα του EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000633.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp)

Σύμφωνα με ότι αναφέρεται στο άρθρο 107 παράγραφος 3 της Οδηγίας 2001/83/EC, οι ΚΑΚ δεν υποχρεούνται να δηλώσουν στην EudraVigilance Ανεπιθύμητες Ενέργειες από τη διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες σχετίζονται με προϊόντα των οποίων οι δραστικές αναφέρονται στην δημοσιευμένη λίστα των δραστικών ουσιών που παρακολουθούνται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

Οι ΚΑΚ καλούνται να παρακολουθούν όλη την υπόλοιπη βιβλιογραφία και να αναφέρουν τυχόν Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

Βάσει GVP VI για ανάλογα με τον τύπο του ηλεκτρονικού μηνύματος της ανταλλαγής στην EudraVigilance που διαθέτει ο ΚΑΚ, αν πρόκειται για E2B (R2) αρχεία η αποστολή του άρθρου γίνεται προς την ηλεκτρονική διεύθυνση email: [EVLIT@ema.europa.eu](mailto:EVLIT@ema.europa.eu) ενώ αν πρόκειται για αρχεία E2B (R3) θα γίνεται με μεταφόρτωση στην EudraVigilance (GVP VI.App.2.10).



## **7.2 Τι ισχύει για την παρακολούθηση της βιβλιογραφίας από τους ΚΑΚ στην Ελλάδα σύμφωνα με τον ΕΟΦ;**

Η παρακολούθηση της τοπικής βιβλιογραφίας (ελληνικά περιοδικά και συνέδρια) θα πρέπει να πραγματοποιείται από τον ΚΑΚ. Αν από την παρακολούθηση προκύψει πιθανή Ανεπιθύμητη Ενέργεια η οποία θεωρείται έγκυρη, αυτή θα πρέπει να διαβιβαστεί στην EudraVigilance εντός 15 ημερολογιακών ημερών αν θεωρηθεί σοβαρή και εντός 90 ημερολογιακών ημερών εάν θεωρηθεί μη σοβαρή.

Όταν ζητηθεί από τον ΕΟΦ για συγκεκριμένα περιστατικά, ο ΚΑΚ θα πρέπει να αποστέλλει το άρθρο, στην ηλεκτρονική διεύθυνση [evlit@eof.gr](mailto:evlit@eof.gr). Η αποστολή θα περιλαμβάνει το άρθρο στο οποίο αναφέρεται η Ανεπιθύμητη Ενέργεια στην πλήρη μορφή του, στην γλώσσα συγγραφής. Σε περίπτωση που η απόκτηση του άρθρου δεν καταστεί εφικτή για λόγους πνευματικής ιδιοκτησίας, ο ΚΑΚ, θα αποστέλλει κατ' ελάχιστο το/τα αποσπάσματα του άρθρου τα οποία τεκμηριώνουν την αναφορά ασφάλειας. Κάθε προσπάθεια για την απόκτηση και την αποστολή του πλήρους άρθρου θα πρέπει να τεκμηριώνεται από τον ΚΑΚ. Η μετάφραση στην αγγλική γλώσσα θα ζητηθεί από τον ΕΟΦ εφόσον κριθεί αναγκαία. Το αρχείο θα αποστέλλεται προς το αναφερόμενο email σε pdf format. Ως τίτλος του άρθρου και του σχετικού email, θα χρησιμοποιείται το Worldwide Unique Case Identification Number (και σε περίπτωση follow up το Worldwide Unique Case Identification Number με την αντίστοιχη επέκταση που υποδεικνύει ότι αφορά το συγκεκριμένο follow up), όπως προβλέπεται στο GVP VI (VI. App.2.10).

Διευκρινίζεται ότι τα παραπάνω περιστατικά θα αποστέλλονται στον ΕΟΦ μόνο αν έχουν συμβεί εντός της Ελλάδας.



## 8 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ (COMPASSIONATE USE)

---

### 8.1 Που παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα ομαδικά προγράμματα πρώιμης πρόσβασης (compassionate use) και την διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών;

Πληροφορίες σχετικά με την αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στην EudraVigilance στα πλαίσια ομαδικών προγραμμάτων πρώιμης πρόσβασης παρέχονται στην παράγραφο VI.C.1.2.2 του GVP VI καθώς και στην Υπουργική απόφαση αρ. φύλλου 558/ 08-04-2011.

Επιπλέον, ο υπεύθυνος του Ομαδικού Προγράμματος Πρώιμης Πρόσβασης οφείλει να κοινοποιεί την εμφάνιση οποιασδήποτε σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας άμεσα και τουλάχιστον εντός 15 ημερολογιακών ημερών\* στην Διεύθυνση, από την οποία εκδόθηκε η εγκριτική απόφαση υλοποίησης του Ομαδικού Προγράμματος, και στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών.

\*Σε περίπτωση που η Ανεπιθύμητη Ενέργεια αφορά επείγον ζήτημα ασφάλειας (Emerging Safety Issue) το διάστημα κοινοποίησης είναι άμεσα και τουλάχιστον εντός 3 ημερών (βλέπε Ανίχνευση Σήματος).

## **9 ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ ΠΡΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ (DHPC)**

---

### **9.1 Πως γίνεται μια κατάθεση Επιστολής Προς Επαγγελματία Υγείας (DHPC) προς τον ΕΟΦ και τι θα πρέπει να περιέχει αυτή η κατάθεση;**

Η κατάθεση μιας Επιστολής Προς Επαγγελματία Υγείας (DHPC) γίνεται προς το Τμήμα των Ανεπιθύμητων Ενεργειών μέσω του πρωτοκόλλου του ΕΟΦ. Η κατάθεση θα πρέπει να περιέχει ένα cover letter σε έντυπη μορφή συνοδευόμενο από τα παρακάτω δικαιολογητικά σε ηλεκτρονική μορφή (CD) σε pdf format:

- 1) Την Επιστολή Προς Επαγγελματία Υγείας (DHPC) στην αγγλική γλώσσα και στην ελληνική γλώσσα.
- 2) Communication plan το οποίο έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) συνοδευόμενο από την διαδικασία από την οποία προέκυψε η επιστολή και την αναφορά στην Επιτροπή η οποία ενέκρινε την διανομή της.
- 3) Προτεινόμενη λίστα αποδεκτών στην Ελλάδα.

Για να επίσπευση της παραπάνω διαδικασίας έγκρισης ζητείται η κοινοποίηση όλων των κατατεθέντων εγγράφων μαζί με το cover letter να γίνεται και μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου από τον ΚΑΚ στο email: [adr@eof.gr](mailto:adr@eof.gr).

### **9.2 Όταν η διαδικασία περιλαμβάνει πολλούς ΚΑΚ ταυτόχρονα για μια δραστική ουσία πως πραγματοποιείται η διαδικασία;**

-Όταν η διαδικασία περιλαμβάνει πολλούς ΚΑΚ τότε ένας αναλαμβάνει το ρόλο του συντονιστή (συνήθως αποτελεί τον ΚΑΚ του πρωτοτύπου) ο οποίος αναλαμβάνει την επικοινωνία με τον ΕΟΦ.

-Στη συνέχεια ο συντονιστής ΚΑΚ επικοινωνεί με τον ΕΟΦ μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στο email: [adr@eof.gr](mailto:adr@eof.gr) αποστέλλοντας το DHPC



στην αγγλική γλώσσα μαζί με το communication plan που έχει εγκριθεί από τον EMA και ζητώντας από τον ΕΟΦ λίστα με το σύνολο των ΚΑΚ οι οποίοι εμπλέκονται στην συγκεκριμένη επιστολή.

- Αφού του δοθεί η συγκεκριμένη λίστα τότε ο συντονιστής ΚΑΚ καταθέτει ότι αναφέρεται στην ερώτηση 9.1, αφού πρώτα έχει την σύμφωνη γνώμη όλων των ΚΑΚ.

-Δίνεται η τελική έγκριση του ΕΟΦ για την διανομή και συντονίζεται η διανομή της Επιστολής από τον συντονιστή ΚΑΚ.

### **9.3 Είναι επαρκές το καταθετήριο των επιστολών στα ΕΛΤΑ ως αποδεικτικό αποστολής;**

Η αποστολή προς τους αποδέκτες θα πρέπει να γίνεται μέσω συστημένης αποστολής. Το αποδεικτικό ότι ο αποδέκτης έλαβε την επιστολή θεωρείται επαρκής απόδειξη σχετικά με την λήψη της Επιστολής. Σε δεύτερο στάδιο θα πραγματοποιείται καταγραφή και διαχείριση των επιστροφών.

### **9.4 Που μπορεί κάποιος να αναζητήσει πληροφορίες σχετικά με την νομοθεσία για τις Επιστολές Επαγγελματιών Υγείας (DHPC);**

Πληροφορίες σχετικά με τις Επιστολές Επαγγελματιών Υγείας (DHPC) μπορούν να αναζητηθούν στο GVP XVI καθώς και πρότυπα Επιστολών στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (Final GVP Annex II – Templates)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)

## **10 ΥΛΙΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ**

---

### **10.1 Πώς γίνεται η κατάθεση μιας Λευκής Κάρτας προς τον ΕΟΦ και προς τον κατασκευαστή του προϊόντος;**

Η Λευκή Κάρτα υπάρχει στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ (βλέπε παρακάτω) και μπορεί να εκτυπωθεί και να αποσταλεί συμπληρωμένη από επαγγελματίες υγείας, ασθενείς ή άλλοι χρήστες ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

<https://www.eof.gr/web/guest/whitegeneral>

Αποστέλλεται:

- (i) στον κατασκευαστή του προϊόντος (ή τοπικό αντιπρόσωπο) και
- (ii) στον ΕΟΦ

με τους παρακάτω τρόπους

- Μέσω ταχυδρομείου στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ, Μεσογείων 284, Χολαργός, Τ.Κ. 15562 (τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040528 ή 213-2040542)
- Μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585
- Μέσω email στο [vigilancematerial@eof.gr](mailto:vigilancematerial@eof.gr)

### **10.2 Τι ισχύει σήμερα όσον αφορά την νομοθεσία περί Υλικοεπαγρύπνησης;**

Για την ισχύουσα νομοθεσία της Υλικοεπαγρύπνησης μπορεί να ανατρέξει κανείς στους κανονισμούς (ΕΕ) 2017/745 και (ΕΕ) 2017/746 στους ακόλουθους συνδέσμους

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1516652174694&uri=CELEX:32017R0745>

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/?uri=CELEX:32017R0746&qid=1516651845451>



αλλά και στην ιστοσελίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με τις υπάρχουσες οδηγίες MEDDEV (2.12. Market surveillance)

[https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance\\_en#meddevs](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance_en#meddevs)

### **10.3 Πως θα πρέπει να ενεργήσει κάποιος κατασκευαστής ή τοπικός αντιπρόσωπος λαμβάνοντας μια Λευκή Κάρτα;**

Αρχικά ο τοπικός αντιπρόσωπος μεριμνά για την αποστολή του αναφερθέντος υλικού προς τον κατασκευαστή.

Ο κατασκευαστής του υλικού οφείλει να προβεί σε ποιοτικό έλεγχο του αναφερθέντος υλικού.

Ο κατασκευαστής του υλικού είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει τον ΕΟΦ για τις ενέργειες στις οποίες έχει προβεί σχετικά με το περιστατικό.

Επίσης ο κατασκευαστής ενημερώνει τον αναφέροντα για τα αποτελέσματα του ελέγχου που διενήργησε.

Ο ΕΟΦ μπορεί να παρέμβει σε κάθε στάδιο ελέγχου του προϊόντος εφόσον κρίνει σκόπιμο.

### **10.4 Που μπορεί κάποιος να βρει τα έντυπα Manufacturer's Incident Report (MIR) Form, Field Safety Corrective Action (FSCA) Form, Field Safety Notice (FSN), Trend Report (TR), Periodic Safety Report (PSR), Device Specific Vigilance Guidance (DSVG);**

Προκειμένου να υπάρχει ομοιομορφία στον τρόπο αναφοράς και διορθωτικών ενεργειών για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, στην Ευρωπαϊκή Ένωση χρησιμοποιούνται τα πρότυπα έντυπα, όπως εκάστοτε ορίζονται στις διαδικασίες MEDDEV, στις παρακάτω ιστοσελίδες



**Ε ΘΝΙΚΟΣ  
Ο ΡΓΑΝΙΣΜΟΣ  
Φ ΑΡΜΑΚΩΝ**

[https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance\\_en#meddevs](https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/guidance_en#meddevs)

[http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506/attachments/1/translation\\_s](http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506/attachments/1/translation_s)

## 11 ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

---

### 11.1 Πως γίνεται η υποβολή Εικαζόμενων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSARs) από τον χορηγό προς τον ΕΟΦ;

Ο χορηγός της κλινικής μελέτης θα πρέπει να ακολουθεί την έμμεση (indirect) οδό υποβολής SUSARs. Σύμφωνα με την «Διευκρινιστική εγκύκλιο αναφορικά με την διαχείριση και αναφορά θεμάτων ασφαλείας στα πλαίσια διεξαγωγής κλινικών δοκιμών), Α.Π. 64745, 07.07.2014 *«κάθε Εικαζόμενη Απροσδόκητη Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (SUSAR) που παρατηρείται στην ελληνική επικράτεια, υποβάλλεται σε μορφή ηλεκτρονικής αναφοράς (E2B) απευθείας στην ηλεκτρονική διεύθυνση της EudraVigilance (EVCTM) εντός 7/15 ημερολογιακών ημερών από τη στιγμή που το περιστατικό περιέλθει στον χορηγό».*

### 11.2 Οι Εικαζόμενες Απροσδόκητες Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (SUSARs) γνωστοποιούνται στους ερευνητές (Investigators) και κάθε πότε;

Για την διαχείριση και την αναφορά θεμάτων ασφαλείας για την ελληνική επικράτεια ακολουθείται κατ' ελάχιστον η «Διευκρινιστική εγκύκλιος αναφορικά με την διαχείριση και αναφορά θεμάτων ασφαλείας στα πλαίσια διεξαγωγής κλινικών δοκιμών), Α.Π. 64745, 07.07.2014 σύμφωνα με την οποία *«Κάθε Εικαζόμενη Απροσδόκητη Ανεπιθύμητη Ενέργεια (SUSAR) προερχόμενη από κέντρο συγκεκριμένου ερευνητή, αποστέλλεται από το χορηγό σε μορφή αναφοράς περιστατικού (φόρμα CIOMS) προς το συγκεκριμένο ερευνητή εντός 7/15 ημερολογιακών ημερών από την στιγμή που περιέλθει στο χορηγό».*

Συμπληρωματικά η εγκύκλιος αναφέρει ότι *«Περιοδικός Κατάλογος Εικαζόμενων Απροσδόκητων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SUSAR- line listing) από την παγκόσμια εμπειρία του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. και από άλλες κλινικές δοκιμές του ίδιου χορηγού), αποστέλλεται από το χορηγό προς ενημέρωση του ερευνητή σύμφωνα με την ενότητα 7.10 του 'CT-3'».*



### **11.3 Πως κατατίθεται μια Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεσης Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) προς τον ΕΟΦ;**

Η κατάθεση μιας Περιοδικής (ετήσιας) Επικαιροποιημένης Έκθεσης Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) πραγματοποιείται προς το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του ΕΟΦ σε ηλεκτρονική μορφή (CD) με συνοδευτική επιστολή (cover letter) μέσω του πρωτοκόλλου του ΕΟΦ.

### **11.4 Μέχρι πότε πρέπει να κατατίθεται μια Περιοδική (ετήσια) Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) στον ΕΟΦ αν έχει ολοκληρωθεί η κλινική μελέτη στην Ελλάδα και όχι σε άλλες χώρες;**

Σύμφωνα με την υποπαράγραφο 126 του άρθρου 8 της Οδηγίας (2011/C 172/01) ‘CT-3’ «Μια Επικαιροποιημένη Έκθεση Ασφαλείας Υπό Έρευνα Φαρμακευτικού Προϊόντος (DSUR) θα πρέπει να κατατίθεται προς την Εθνική Αρχή του Κράτους Μέλους και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας εάν η θεραπεία των ασθενών βρίσκεται υπό εξέλιξη στο ενδιαφερόμενο Κράτος Μέλος».

### **11.5 Θα πρέπει να κατατίθενται τα Investigative New Drug Safety Reports (INDR) στην Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ);**

Η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας (ΕΕΔ) δεν θα δέχεται κατάθεση των Investigative New Drug Safety Reports (INDR).