



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

Χολαργός 17/5/96

Διεύθυνση: Φαρμακευτικών Μελετών & Έρευνας

Αρ.Πρωτ: 19853

Τμήμα: Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Πληροφορίες: Δρ. Γ.Αθανασίου

ΠΡΟΣ: Όπως πίνακας
αποδεκτών

Ερμηνευτική εγκύκλιος της υπ' αριθμ. Υ6α/3221/95
Υπουργικής απόφασης (ΦΕΚ 782B/95),
όσον αφορά την ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ (άρθρα 12 έως 19)

Το ΔΣ/ΕΟΦ με την υπ'αριθμ. 0574/13-5-96 απόφασή του, παρέχει τις αναγκαίες διευκρινήσεις, προκειμένου να διευκολυνθεί η εφαρμογή των σχετικών με την Φαρμακοεπαγρύπνηση διατάξεων και να αποφευχθούν συγχύσεις.

Α. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να απασχολεί μονίμως ως "υπεύθυνο Φαρμακοεπαγρύπνησης", επιστήμονα του τομέα Υγείας (ιατρό, φαρμακοποιό).

Ο υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνησης δεν πρέπει να έχει σχέση με το τμήμα του Marketing της εταιρείας.

Ο ορισμός του προσώπου αυτού είναι υποχρεωτικός και αναγκαίος, για λόγους αμοιβαίου οφέλους της Φαρμακευτικής εταιρείας και του ΕΟΦ (άμεση ανταλλαγή πληροφοριών), ανεξαρτήτως εάν η μητρική εταιρεία έχει ήδη ορίσει πρόσωπο υπεύθυνο για όλες τις χώρες της Κοινότητας.

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας γνωστοποιεί στο τμήμα Ανεπιθυμητών ενεργειών του ΕΟΦ, το όνομα, την ιδιότητα και το υπηρ.τηλέφωνο του υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης.

2969

**B. ΑΝΑΦΟΡΑ ΥΠΟΠΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
(ΑΤΟΜΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ - CASE REPORTS)**

Ο υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας υποχρεούται να γνωστοποιεί στον ΕΟΦ, το αργότερο 15 ημέρες από την λήψη τους:

1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΙΝΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
ΟΛΕΣ τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις μη σοβαρές εάν και εφόσον δεν αναφέρονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών ή στο φύλλο οδηγιών του προϊόντος.
2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΙΝΟΥΝ ΣΤΙΣ ΧΩΡΕΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ
Όλες τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για προϊόντα που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.
3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΙΝΟΥΝ ΣΕ ΧΩΡΕΣ ΕΚΤΟΣ ΕΥΡΩΠΑΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ
Μόνο τις σοβαρές και συγχρόνως απροσδόκητες ανεπιθύμητες ενέργειες για προϊόντα που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Ειδικώς για τα εμβόλια, τα παράγωγα αίματος, τα βιολογικά προϊόντα, τα βιοτεχνολογικά προϊόντα και γενικά τα προϊόντα υψηλής τεχνολογίας καθώς και για τα προϊόντα που βρίσκονται σε πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης, ισχύουν τα αναφερόμενα στην παράγραφο 1.

Η γνωστοποίηση θα γίνεται με την καθιερωμένη διεθνώς φόρμα CIOMS (επισυνάπτεται) ή αναλόγου τύπου έντυπο και θα συνοδεύεται με επιστολή του υπευθύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (όνομα, τηλέφωνο και υπογραφή του).

Σημείωση: Ορισμοί δίνονται στην Υπουργική Απόφαση.

Γ. ΕΚΘΕΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ (ΕΠΠΑ) ΤΩΝ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜ/ΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΣΕ ΤΑΚΤΑ ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ

α) Πηγές Πληροφοριών

Οι ΕΠΠΑ θα πρέπει να περιλαμβάνουν όλες τις πληροφορίες που έχουν αναφερθεί στον υπεύθυνο αδειας κυκλοφορίας και που προέρχονται από:

- Ατομικά περιστατικά (case reports). Εδώ περιγράφονται όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναμενόμενες ή απροσδόκητες) καθώς και οι μη σοβαρές απροσδόκητες που αναφέρθηκαν την περίοδο αυτή.
- Κλινικές μελέτες.
- Διεθνή βιβλιογραφία για τη δραστική ουσία.
- Οποιαδήποτε άλλη πηγή.

β) Μία ΕΠΠΑ ανά δραστικό

Όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές και τα δοσολογικά σχήματα ενός δραστικού θα περιλαμβάνονται σε μια έκθεση ασφαλείας εκτός εάν ο υπεύθυνος της Φαρμακοεπαγρύπνησης κρίνει ότι χρειάζεται κάποιος διαχωρισμός.

γ) Κοινοτική γενέθλιος ημερομηνία και συχνότητα αναφοράς

Για κάθε προϊόν, θα πρέπει να δηλωθεί μια γενέθλιος ημερομηνία (EC birthdate), η οποία συμπίπτει με την ημερομηνία 1ης έγκρισης του προϊόντος σε χώρα της Κοινότητας. Η ημερομηνία αυτή, καθορίζει την καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων, ανάλογα με την ηλικία του φαρμάκου στην αγορά.

Συγκεκριμένα η συχνότητα κατάθεσης προσδιορίζεται ως εξής:

- κάθε 6 μήνες για τα 2 πρώτα χρόνια κυκλοφορίας
- κάθε 1 χρόνο για τα 3 επόμενα χρόνια κυκλοφορίας
- κάθε 5 χρόνια για τα 10 επόμενα χρόνια κυκλοφορίας.

Για κάθε φαρμακευτικό προϊόν που βρίσκεται στην αγορά περισσότερο από 15 χρόνια (γενέθλιος ημερομηνία πριν το 1980) ΔΕΝ απαιτείται κατάθεση ΕΠΠΑ, εκτός εάν :

- υπάρχουν στοιχεία που αλλάζουν το προφίλ ασφάλειας του προϊόντος
- έχουν γίνει αλλαγές στο SPC και/ή στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσεως (ΦΟΧ).
- ο ΕΟΦ κρίνει ότι αυτό είναι απαραίτητο.

Σε περίπτωση που ένα φαρμακευτικό προϊόν έχει μεν γενέθλιο ημερομηνία πριν το 1980 αλλά μια φαρμακοτεχνική του μορφή έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας μετά το 1980, ο υπεύθυνος της Φαρμακοεπαγρύπνησης οφείλει να καταθέσει (ΕΠΠΑ) της συγκεκριμένης αυτής φαρμακοτεχνικής μορφής στα προαναφερθέντα χρονικά διαστήματα, ΜΟΝΟ εάν η νέα αυτή φαρμακοτεχνική μορφή έχει διαφορετικές ενδείξεις, αντενδείξεις, προειδοποιήσεις κλπ. από το παλαιό φαρμακευτικό προϊόν.

Οι απαιτήσεις για ΕΠΠΑ μπορεί να τροποποιούνται κατά περίπτωση, δηλ. εάν προκύψουν αλλαγές στο προφίλ ασφάλειας από νέα δοσολογικά σχήματα, φαρμακοτεχνικές μορφές, επεκτάσεις ενδείξεων, επέκταση πληθυσμού που εκτίθεται στο φάρμακο, κλπ.

Η κατάθεση των ΕΠΠΑ θα γίνεται μέσα σε 60 ημέρες από την καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων.

δ) Περιγραφή των πληροφοριών

- Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που η ΕΠΠΑ κατατίθεται κάθε 6 μήνες ή κάθε 1 χρόνο τα ατομικά περιστατικά περιγράφονται σε φόρμες cisoms ή αναλόγου τύπου έντυπα. Τα περιστατικά που αναφέρονται είναι οι σοβαρές (αναμενόμενες ή απροσδόκητες) ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και οι μη σοβαρές-απροσδόκητες.
- Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που η ΕΠΠΑ κατατίθεται κάθε 5 χρόνια, τα ατομικά περιστατικά των ανεπιθυμητών ενεργειών θα δίνονται μόνο επιγραμματικά (Line Listing, LL).

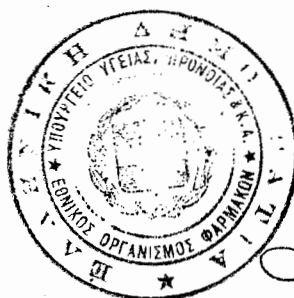
Και στις δύο περιπτώσεις θα πρέπει να δίνονται περιληπτικοί πίνακες των διαφόρων συμπτωμάτων και διαγνώσεων ανά ασθενή, για όλους τους ασθενείς, ούτως ώστε να υπάρχει συνολική αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμάκου.

ε) **Περιεχόμενο των ΕΠΠΑ**

- Συνοπτική περιγραφή του φαρ/μικού προϊόντος και κατάθεση του SPC.
- Πληροφορίες από την παγκόσμια κυκλοφορία του προϊόντος (χώρες που κυκλοφορεί, εθνικές αποφάσεις που έχουν ληφθεί κλπ.).
- Παρακολούθηση και ενημέρωση των ενεργειών που έχουν γίνει ή των μέτρων που έχουν ληφθεί για λόγους ασφάλειας από εθνικές αρχές ή και από τον υπεύθυνο άδειας κυκλοφορίας σε παγκόσμια κλίμακα.
- Τυχόν αλλαγές στο SPC και ΦΟΧ.
- Έκθεση στοιχείων από κλινικές μελέτες, καθώς και από μη-κλινικές επιδημιολογικές.
- Παρουσίαση των ατομικών περιστατικών (case report), όπως προαναφέρθηκε.
- Παρουσίαση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην δραστική ουσία.
- Άλλες πληροφορίες.
- Αξιολόγηση της ασφάλειας. Εδώ θα πρέπει να περιληφθεί κριτική ανάλυση και γνώμη συνταγμένη και υπογεγραμμένη από τον υπεύθυνο της Φαρμακοεπαγρύπνησης, για το προφίλ του φαρμακευτικού προϊόντος (σχέση όφελος/κίνδυνος), καθώς και τα τελικά συμπεράσματα.
- Σημαντικές πληροφορίες που ήρθαν σε γνώση του μετά την καταληκτική ημερομηνία.

Δ. ΣΥΧΝΟΤΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΤΗΣ ΕΠΠΑ ΚΑΙ ΑΝΑΝΕΩΣΕΙΣ

Κατά την ανανέωση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος, ο υπεύθυνος κυκλοφορίας θα καταθέτει υπεύθυνη δήλωση του Νόμου 1599/86, στην οποία θα αναφέρει μόνο τον αριθμό πρωτοκόλλου με την ημερομηνία κατάθεσης της ΕΠΠΑ του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος στο τμήμα ανεπιθυμητων ενεργειών του ΕΟΦ, καθώς και την ημερομηνία της επομένης καταθέσεως.

Κοινοποίηση:**Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ****Αποδέκτες:****ΓΕΡ. ΚΑΒΒΑΔΙΑΣ**

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Για την Γραμ/τεια

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΦΟΡΜΑ ΣΙΩΜΣ

ΑΝΑΦΟΡΑ ΥΠΟΠΤΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

I. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|------------------------|-------|--------|------------|---------|---------------------------|-------|--------|---|
| 1. ΑΡΧΙΚΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ | 1α. ΧΩΡΑ | 2. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ | | | 2α. ΗΛΙΚΙΑ | 3. ΦΥΛΟ | 4. β. ΣΝΑΡΕΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ | | | 3.12. ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΟΛΑ ΟΣΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ |
| | | ΗΜΕΡΑ | ΜΗΝΑΣ | ΧΡΟΝΟΣ | | | ΗΜΕΡΑ | ΜΗΝΑΣ | ΧΡΟΝΟΣ | |
| 7+13. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (συμπληρωμαζόμενων σχετικών βιολογικών εργαστηριακών στοιχείων) | | | | | | | | | | <input type="checkbox"/> Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΑΠΕΒΙΩΣΕ <input type="checkbox"/> ΠΡΟΚΑΛΕΣΕ Η ΠΑΡΕΤΙΝΕ ΤΗ ΔΙΑΜΟΝΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ <input type="checkbox"/> ΣΥΜΜΕΝΟΥΣΙΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ Ή ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ Η ΑΔΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ <input type="checkbox"/> ΑΠΕΛΑΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ |

II. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΥΠΟΠΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

| | | |
|--|------------------------|--|
| 14. ΥΠΟΠΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ (Παράθετε τη χημική ονομασία του) | | 20. ΕΞΑΛΕΙΦΘΗΚΕ Η ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ; <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ |
| 15. ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ | 16. ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ | 21. ΕΠΑΝΕΜΟΝΑΣΤΗΚΕ Η ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ; <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ <input type="checkbox"/> ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ |
| 17. ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ | | |
| 18. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΑΠΟ/ΕΩΣ) | 19. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ | |

III. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

| |
|--|
| 22. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΚΑΙ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΛΗΨΗΣ (Σημειώστε όσα χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση της ανεπιθύμητης ενέργειας) |
| 23. ΆΛΛΟ ΣΧΕΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ (π.χ. Διαγνωστικά, Αλλεργίες, Κύηση με τελευταίο μήνα παράδοσης, κ.λ.π.) |

I.V. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΟΥ

| | | |
|--|--|--|
| 24α. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΟΥ | | |
| | 24β. ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ | |
| 24γ. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ | 24δ. ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ <input type="checkbox"/> ΜΕΛΕΤΗ <input type="checkbox"/> ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ <input type="checkbox"/> ΥΠΕΙΘΟΝΟΜΙΚΟΣ | |
| ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΥΤΗΣ | 24ε. ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ <input type="checkbox"/> ΑΡΧΙΚΗ <input type="checkbox"/> ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ | |

| | |
|---------------------------------|--|
| SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT | |
| | |
| | |

I. REACTION INFORMATION

| 1. PATIENT INITIALS (first, last) | 1 a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH | | | 2a. AGE | 3. SEX | 4-6 REACTION ONSET | | | 8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION |
|---|--------------|------------------|-------|------|---------|--------|--------------------|-------|------|---|
| | | Day | Month | Year | Years | | 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 PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING |

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 | |
| 17. INDICATION(S) FOR USE | | 21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA |
| 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. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.) |

IV. MANUFACTURER INFORMATION

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| 24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER | | |
| | 24b. MFR CONTROL NO. | |
| 24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER | 24 d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL | |
| DATE OF THIS REPORT | 25 a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP | |