

Ασφάλεια στη Χρήση Φαρμάκων και Φαρμακοεπαγρύπνηση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

«Βιοηθική - Αρχές Νομοθεσίας»

Γρηγόρης Β. Σιβολαπένκο
Αναπλ. Καθηγητής, Εργαστήριο Φαρμακοκινητικής,
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Προϊόντα στο Χώρο της Υγείας

Όλα τα προϊόντα που προορίζονται για χρήση στον άνθρωπο, κατηγοριοποιούνται και υπόκεινται σε (παρόμοιες) διαδικασίες έρευνας, ανάπτυξης και έγκρισης κυκλοφορίας μέσω των οποίων διασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους

- Φάρμακα (πρωτότυπα / αντίγραφα / μη συνταγογραφούμενα / θεραπευτικά / διαγνωστικά / προληπτικά-εμβόλια)
- Καλλυντικά (οδοντιατρικά προϊόντα)
- Συμπληρώματα διατροφής
- Ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός
 - *In vitro* διαγνωστικά

Η Ασφάλεια στο Χώρο της Υγείας

Η ασφάλεια είναι πρωταρχικό μέλημα της κοινωνίας σε ό,τι αφορά στη χρήση προϊόντων στο χώρο της υγείας

Στο χώρο της υγείας, ό,τι έρχεται σε επαφή με τον άνθρωπο (ασθενή και υγιή) ελέγχεται πρωτίστως από πλευράς ασφάλειας και παράλληλα τεκμηριώνεται η χρησιμότητα (αποτελεσματικότητα)

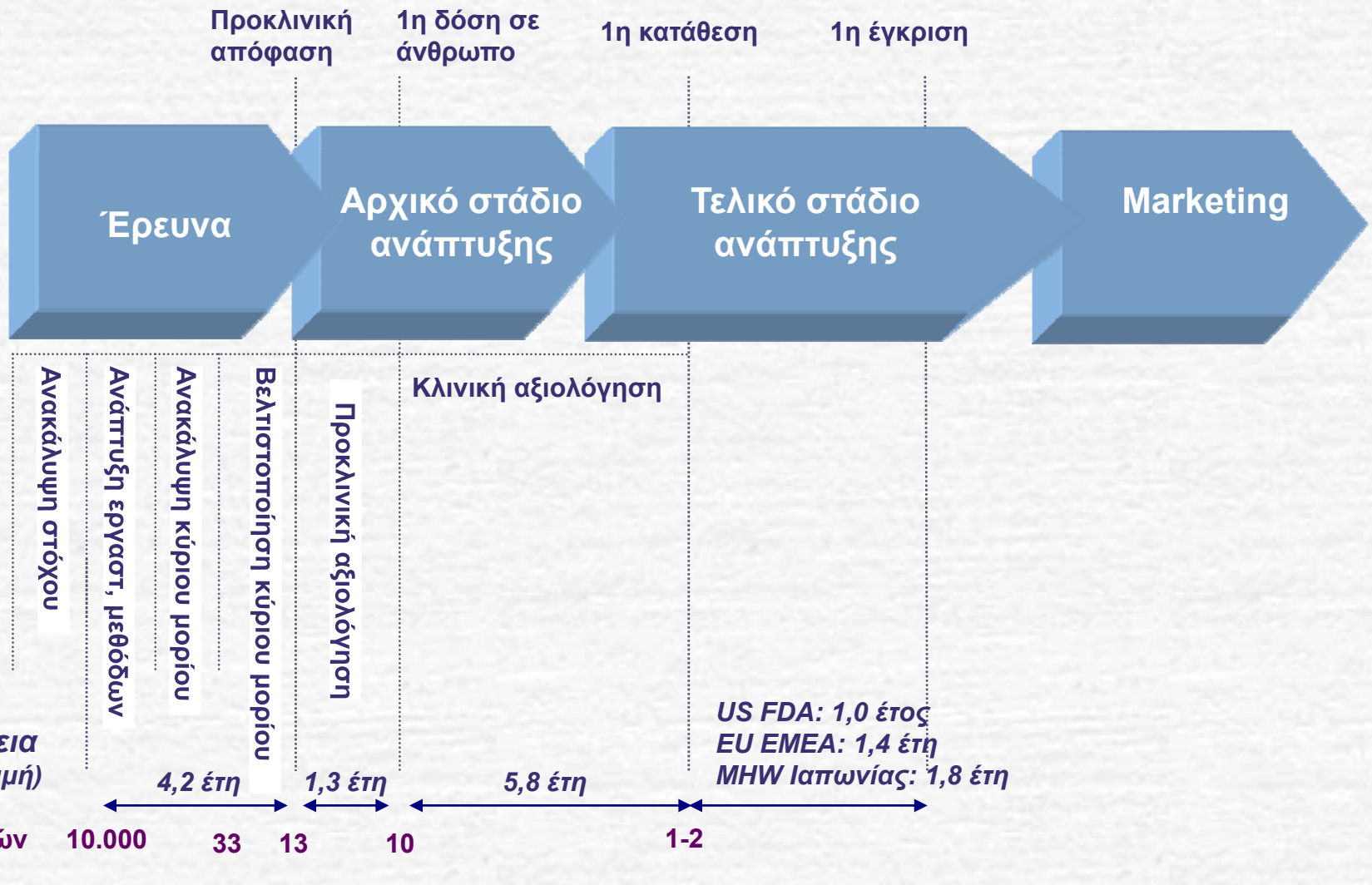
Ο έλεγχος ασφάλειας είναι συνεχής: ξεκινά όταν ένα νέο δραστικό συστατικό (ή άλλο προϊόν) βρίσκεται υπό έρευνα, και σταματά μόνο όταν ένα φάρμακο (ή άλλο προϊόν) αποσυρθεί από τη κυκλοφορία

- Φάρμακα (πρωτότυπα / αντίγραφα / μη συνταγογραφούμενα / θεραπευτικά / διαγνωστικά / προληπτικά-εμβόλια)
- Καλλυντικά (οδοντιατρικά προϊόντα)
- Συμπληρώματα διατροφής
- Ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός
 - *In vitro* διαγνωστικά

Φάρμακο: ορισμός

- Οτιδήποτε προορίζεται για χρήση με σκοπό να διαγνώσει, να αντιμετωπίσει, να θεραπεύσει, να προλάβει, να μετριάσει τα συμπτώματα ασθενειών σε ανθρώπους/ζώα ή με σκοπό να επιδράσει στη δομή/λειτουργίες του οργανισμού ανθρώπων/ζώων (FDA & EMEA 2001/1983/EK-ΦΕΚ 24.1.06)
- Κυκλοφορεί κατόπιν έγκρισης από αρμόδιες αρχές
- Διανέμεται σε τυποποιημένη μορφή, με φύλλο οδηγιών χρήσης και περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος

Η Διαδικασία Έρευνας & Ανάπτυξης Φαρμάκων



Φάρμακο: Ασφάλεια

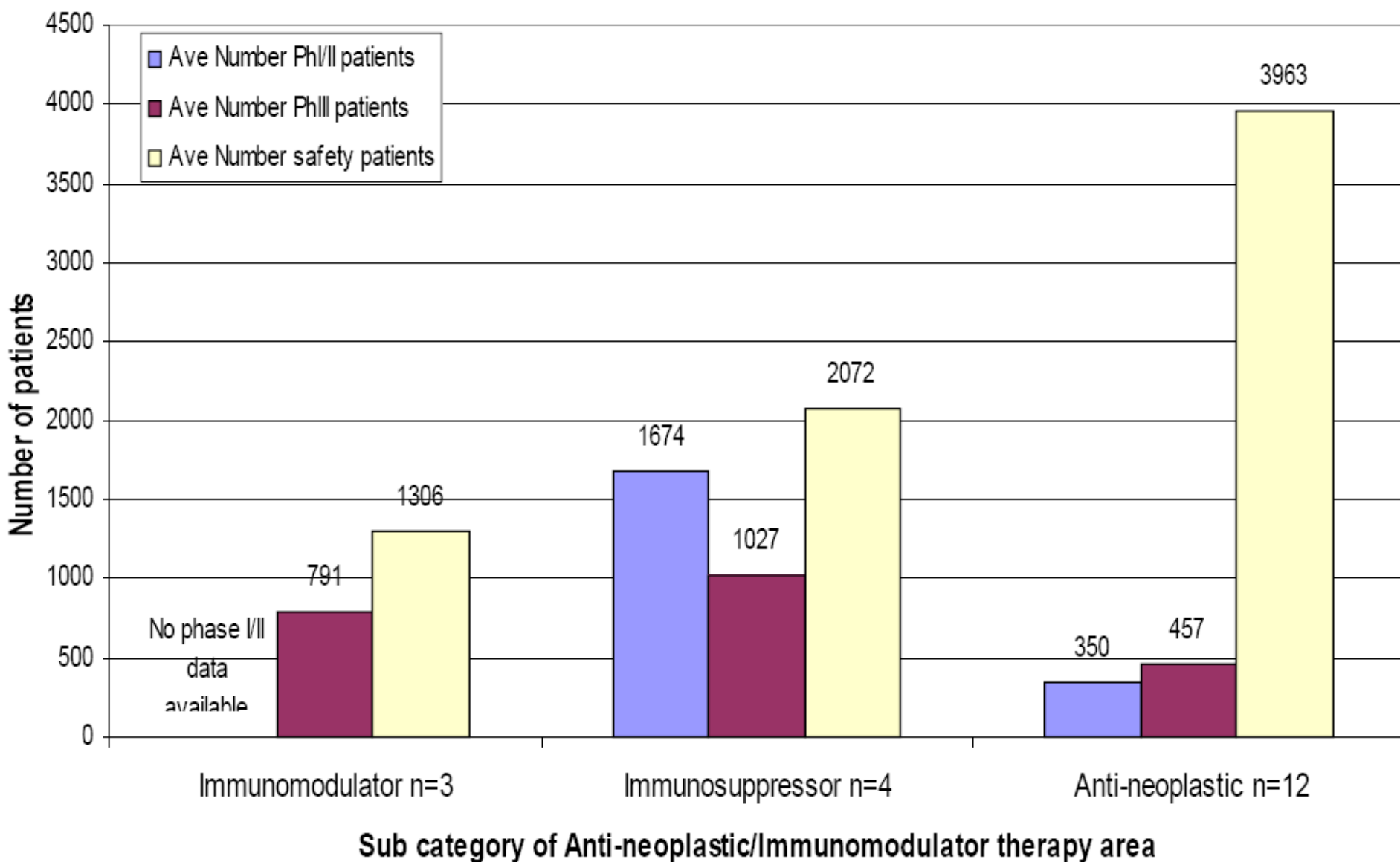
Τα φάρμακα εγκρίνονται για κυκλοφορία με δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές μελέτες. Ένα νέο δραστικό συστατικό για να κυκλοφορήσει, θα έχει δοκιμασθεί (με κλινικές μελέτες φάσης I, II & III) σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, που κυμαίνεται κατά μέσο όρο ανάμεσα στους 1000-5000 ασθενείς.

Η έρευνα για κάθε νέο φάρμακο **δεν** σταματάει με τη κυκλοφορία του. Το φάρμακο ελέγχεται καθ' όλη τη διάρκεια μέχρι την απόσυρσή του όσον αφορά τόσο στην αποτελεσματικότητα αλλά **κυρίως** στην ασφάλειά του.

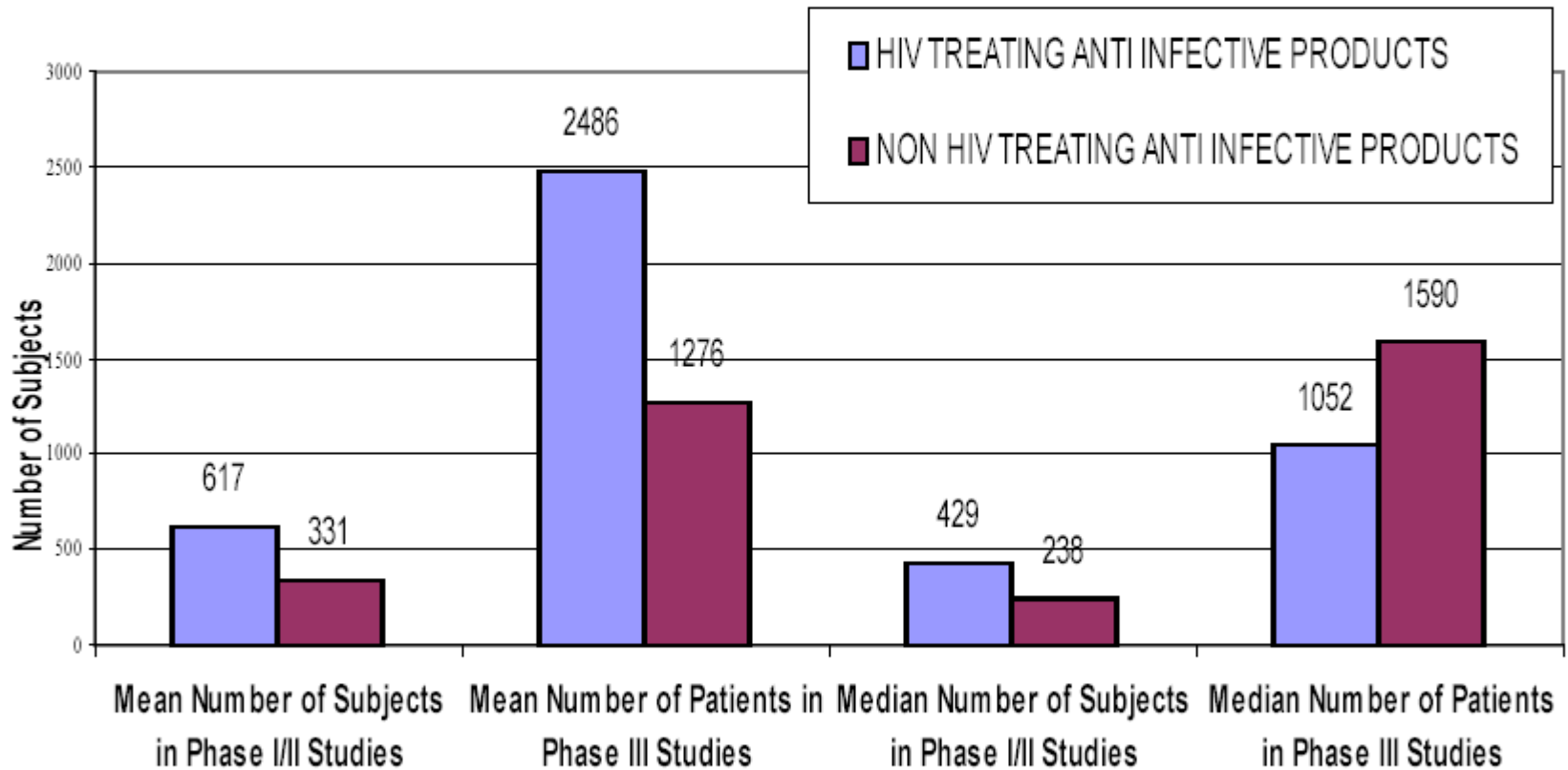
Ο έλεγχος ασφάλειας οργανώνεται και καθοδηγείται από αρμόδιες αρχές με κινητήριο μοχλό τους επιστήμονες υγείας, τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους ασθενείς.

Η συνεχής παρακολούθηση της ασφάλειας ενός φαρμάκου γίνεται μέσω: του συστήματος της φαρμακοεπαγρύπνησης, μη-παρεμβατικών μετεγκριτικών κλινικών μελετών, αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών.

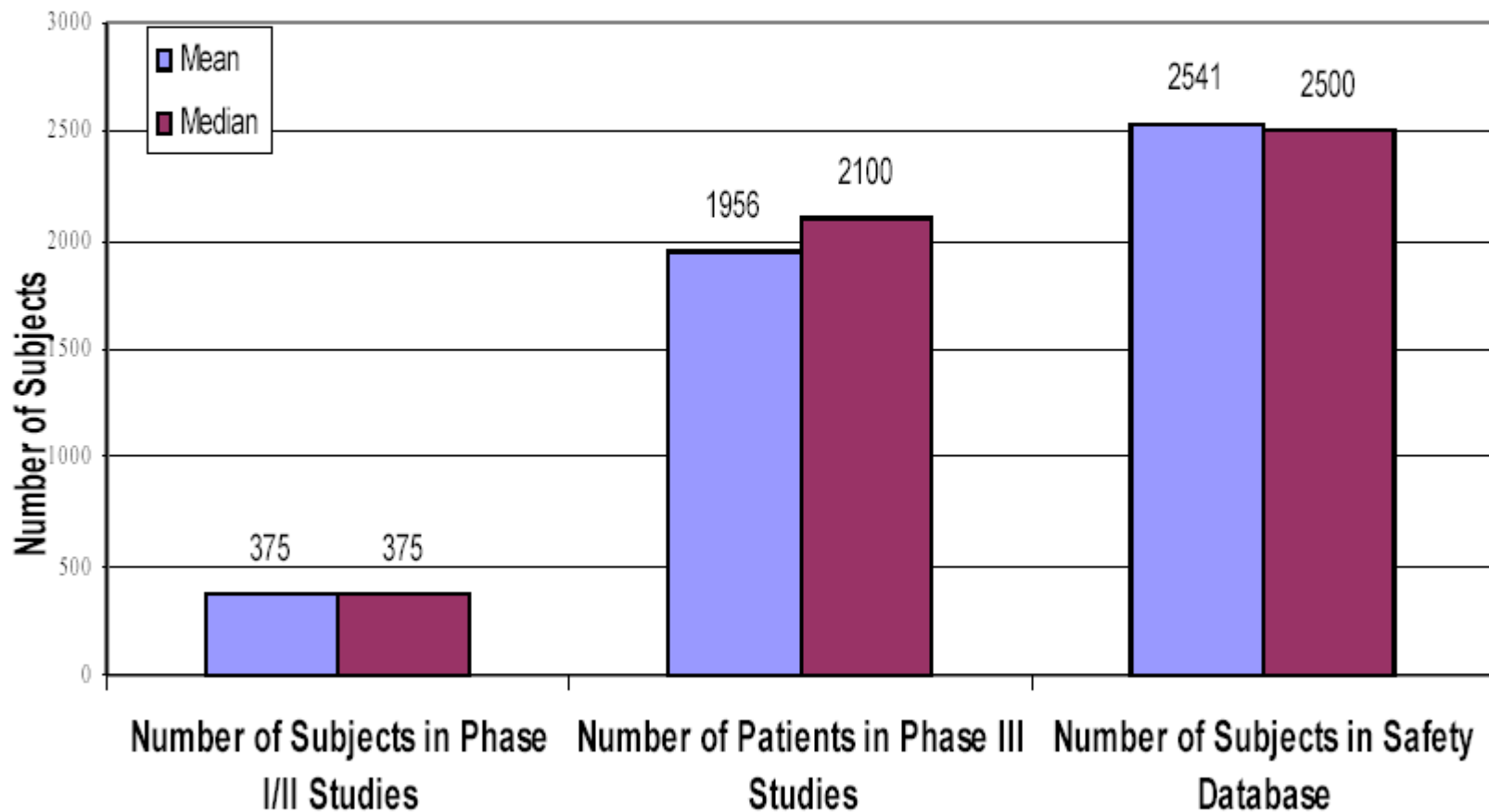
Average number of patients during development by sub-category of Anti-neoplastic/ Immunomodulator therapy area



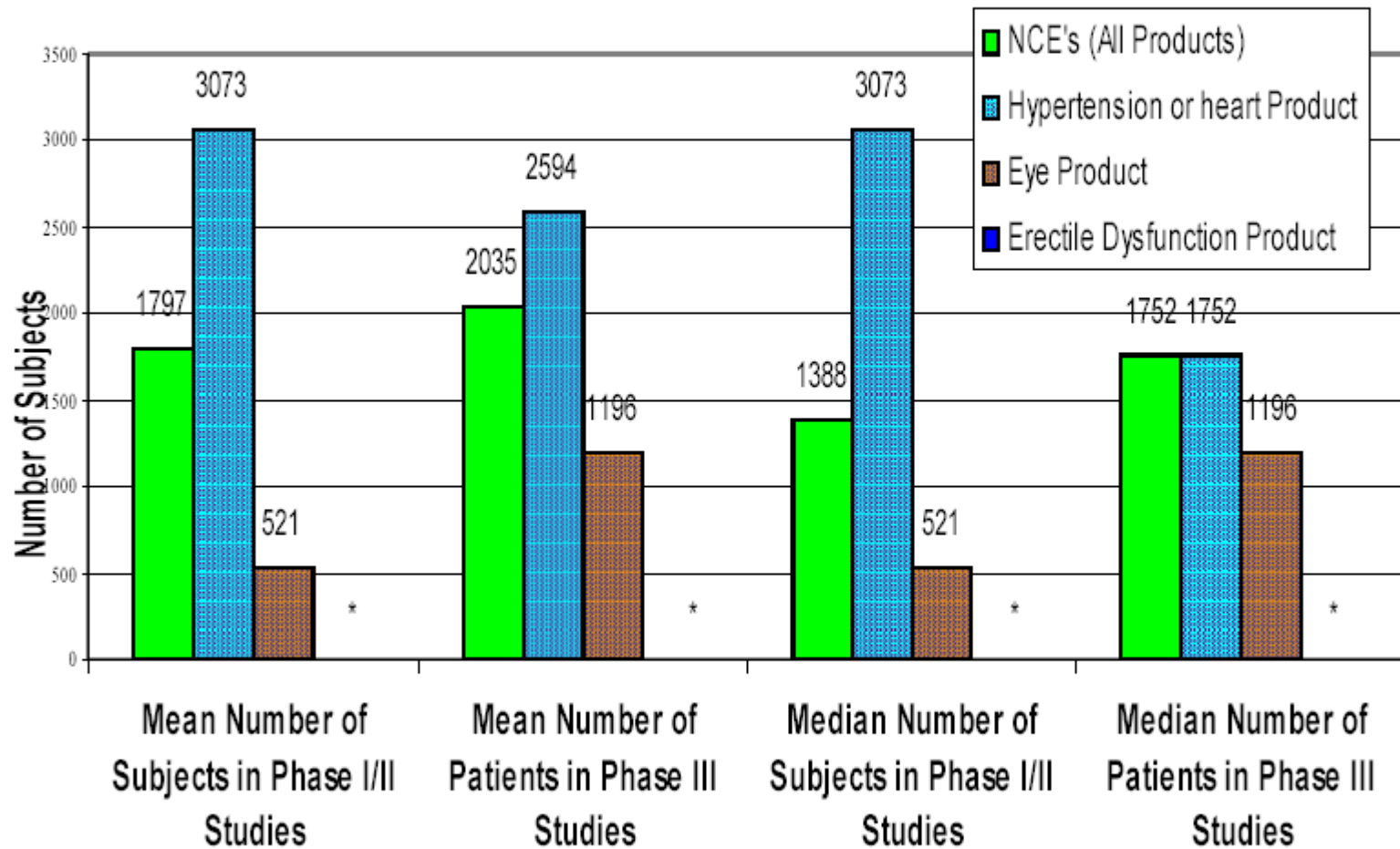
Mean and Median Number of Subjects for HIV and Non-HIV Anti-Infective Products



Mean and Median Numbers of Subjects in Phase I/II, Phase III and Safety Database for Nervous System Products (all are NCE's)



Mean and Median Number of Subjects for Cardiovascular Products



* Data Not Available

Φαρμακοεπαγρύπνηση (pharmacovigilance)

- ❖ Αφορά στη συνεχή παρακολούθηση του προφίλ ασφάλειας κάθε εγκεκριμένου προς κυκλοφορία φαρμάκου, και έχει ως στόχο την επιβεβαίωση των ανεπιθύμητων ενεργειών
- ❖ Νομοθετείται από αυστηρούς και καλά καθορισμένους κανόνες
- ❖ Έχουν θεσμοθετηθεί διαδικασίες επαγρύπνησης έτσι ώστε ι) να προστατεύεται συνεχώς η υγεία και η ασφάλεια των ασθενών, ιι) να γίνεται ασφαλής χρήση των προϊόντων και ιιι) να ενημερώνονται άμεσα όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Το πλαίσιο που αφορά στη συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων.
- «Η επιστήμη και η δραστηριότητα που σχετίζονται με τη πρόληψη ανεπιθύμητων επιδράσεων ή άλλων προβλημάτων που αφορούν σε φάρμακα» (ΠΟΥ).
- Η φαρμακοεπαγρύπνηση γίνεται με μια διαδικασία συλλογής και αξιολόγησης αναφορών σχετικών με την ασφάλεια των φαρμάκων.
- Η συγκέντρωση πληροφοριών γίνεται από:
 - ✓ αναφορές επαγγελματιών υγείας ή καταναλωτών (αφορά: κοινωνικό σύνολο),
και από:
 - ✓ κλινικές μελέτες/βιβλιογραφία (αφορά: φαρμακευτικές εταιρείες)
- Με τη φαρμακοεπαγρύπνηση επιτυγχάνεται η ανίχνευση σπάνιων ΑΕ (<1%), ή αλληλοεπιδράσεις φαρμάκων, ή επιδράσεις από μακροχρόνια χορήγηση ή μακροχρόνιες επιδράσεις, ή ΑΕς σε υποπληθυσμούς.

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Πότε γίνεται:

- Οι διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης ισχύουν από τη πρώτη ημέρα κυκλοφορίας ενός φαρμάκου μέχρι την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

Τι θα πρέπει να αναφέρεται:

- Όλες οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν σε νέα φάρμακα, σε εμβόλια ή που παρατηρούνται σε παιδιά.
- Οι σοβαρές και οι μη-αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για όλα τα φάρμακα

Ποιες οι ελάχιστες πληροφορίες για την αναφορά:

- ένας ασθενής
- ένα ύποπτο προϊόν
- μια Ανεπιθύμητη Ενέργεια
- μια πηγή αναφοράς

Ανεπιθύμητο Συμβάν - Ανεπιθύμητη Ενέργεια: ορισμοί

● Ανεπιθύμητο Συμβάν (adverse event, GCP 1.2)

Κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα σε κλινική μελέτη στον οποίο χορηγείται φαρμακευτικό προϊόν, η οποία δεν παρουσιάζει αναγκαστικά αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία αυτή.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την χρήση.

Αντιδράσεις που οφείλονται σε υπερδοσολογία, κακή χρήση, διακοπή της λήψης, εθισμό, ευαισθησία ή τοξικότητα.

Φαινομενικά μη σχετιζόμενες ασθένειες ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας νόσου.

Τραυματισμούς ή ατυχήματα που υποπτευόμαστε ότι έχουν σχέση με τη χρήση.

Μη φυσιολογικά ευρήματα κατά τον κλινικό έλεγχο και τη φυσική εξέταση.

Παθολογικές εργαστηριακές τιμές που απαιτούν παρέμβαση ή περαιτέρω διερεύνηση.

Έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Εκδηλώσεις αλληλεπίδρασης.

Ενδομήτρια έκθεση.

● Ανεπιθύμητη Ενέργεια (adverse reaction, GCP 1.1)

Κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη επιβλαβής αντίδραση σε φάρμακο στις συνήθεις δόσεις (ή σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν σε οποιαδήποτε δόση) με βάσιμη πιθανότητα συσχέτισης με το φάρμακο.

Ανεπιθύμητο Συμβάν - Ανεπιθύμητη Ενέργεια: ορισμοί

● Μη Αναμενόμενη Ανεπιθύμητη Ενέργεια (unsuspected adverse reaction)

Η ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα, δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν, σύμφωνα με τη τη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και την οδηγία χρήσεως (ή το εγχειρίδιο του ερευνητή για προϊόν σε κλινική έρευνα έρευνα).

● Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (serious adverse reaction, GCP 1.5)

Κάθε ανεπιθύμητη από ιατρική άποψη εκδήλωση ή ανεπιθύμητη αντίδραση η οποία ανεξάρτητα από τη δόση:

- Θέτει σε κίνδυνο τη ζωή (τοξικότητα IV) ή επιφέρει θάνατο
- Απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση της υφιστάμενης νοσοκομειακής νοσηλείας
- Συνεπάγεται μόνιμη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτία διαπλάσεως

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Από ποιόν γίνονται οι αναφορές:

- Επαγγελματίες υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές, κ.α.)
 - ✓ Ν.2519/1997 «...Κάθε νοσηλευτής, γιατρός ή άλλος υπεύθυνος νοσηλευτηρίου υποχρεούται να ενημερώνει εγγράφως και με το ταχύτερο δυνατό μέσο τον ΕΟΦ για κάθε περιστατικό σοβαρής ή απροσδόκητης ανεπιθύμητης ενέργειας ή βλάβης της υγείας, το οποίο είναι πιθανόν να προκλήθηκε από τη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος...»
- Ασθενείς, καταναλωτές (οι αναφορές αυτές διασταυρώνονται με επαγγελματίες υγείας)
- Φαρμακευτικές εταιρείες (μέσω των ΕΠΠΑ/PSUR)

Σε ποιόν γίνονται οι αναφορές:

- ΕΟΦ, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών
- Φαρμακευτική Εταιρεία, Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης. Παρέχει καθοδήγηση για τις σωστές ενέργειες και τελικά ενημερώνει τον ΕΟΦ

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Πως γίνονται οι αναφορές:

- ΕΟΦ
 - Ταχυδρομικά/Φαξ «Κίτρινη» Κάρτα
 - Τηλεφωνικά
- Φαρμακευτική Εταιρεία
 - Τηλεφωνικά
 - Μέσω Ιατρικού Επισκέπτη

Που βρίσκει κανείς τη «κίτρινη» κάρτα:

- www.eof.gr (e-KK)
- Τηλ. ΕΟΦ 2132040200, Φαξ: 2106549585
- Εθνικό Συνταγολόγιο
- Φαρμακεία, Ιατρικά Συνέδρια, Φαρμ. Εταιρείες

Βάσεις δεδομένων:

- EudraVigilance: κεντρική βάση δεδομένων στοιχείων φαρμακοεπαγρύπνησης στην ΕΕ.
- Όλα τα στοιχεία καλύπτονται από πλήρη ανωνυμία.

ΕΚΔΟΣΗ: ΕΘΝΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ Μεσογείων 254, 155 62 Χαλκίδας - Τηλ. 65 26 216 - 65 49 385 - 63 49 500, Fax: 63 49 585

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΡΩΤΗΣΗ ΜΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝΑ Η ΣΥΝΕΠΤΩΝ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΟΝΟΜΑΤΙΜΟ ή ΑΓΧΙΚΑ: ΦΥΛΟ ΑΡΡΕΝ ΘΗΛΥ ΗΛΙΚΙΑ: ΔΙΑΡΟΣ:

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: Εξωτερικός Εσωτερικός Καρδιολογίας ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

Αρθρικός ιστορικός: Κρίση ελάσης

2. ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΝΔΕΧΘΕΝ ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
	ΕΝΑΡΞΗ	ΛΗΞΗ	
			<input type="checkbox"/> Ισση χωρίς βλάβες
			<input type="checkbox"/> Ισση με μόνιμες βλάβες
			<input type="checkbox"/> Δεν έχει ακόμα αναφερθεί
			<input type="checkbox"/> Κοιμια βλάβωση
			<input type="checkbox"/> άγνωστη
			<input type="checkbox"/> άλλη
			<input type="checkbox"/> θάνατος (ημερ. θανάτου:)

3. ΦΑΡΜΑΚΑ (εμπορική ονομασία)

ΥΠΟΤΕ	ΑΔΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΤΙΜΗΤΗΤΑ ΔΟΣΗ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΝΔΕΧΘΕΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
				ΕΝΑΡΞΗΣ	ΛΗΞΗΣ	

4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ (Εργοσημασμένες τιμές κ.λ.π.)

5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΓΙΑΤΡΟΥ

Φαρματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Τηλ:

Ειδικότητα:

Μητρώο:

Αν επαναστεί πληροφορία για προηγούμενη αναφορά σχετικά με το σκεπτο οφάρμο, σημειώστε κ στο κελί:

Eudravigilance: post authorisation module (EVPM)



Send ICSRs | Send Acks | WEB Trader | ICSRs | Send Products | Products | MedDRA

Reset App | Reset Section | Clear | Validate | Send | XML | RTF | Print | Duplicate | Remove | E | R

- ICHCSR Message
 - Safety Report (s)
 - Safety Report
 - Report Duplicate (s)
 - Linked Report (s)
 - Primary Source (s)
 - Patient
 - Patient Medical History (s)
 - Patient Past Drug Therapy (s)
 - Patient Death
 - Parent-Child Report
 - Parent Past Drug Therapy (s)
 - Parent Medical History (s)
 - Parent Medical History
 - Reaction (s)
 - Test (s)
 - Drug Information (s)

Description	Name/Value	
Report Version		
Safety Report ID		Field is Mandatory
Primary Source Country		
Occurrence Country		
Date		Field is Mandatory
Report Type		Field is Mandatory
Serious ?		
Results in death ?		
Life Threatening ?		
Caused/Prolonged Hospitaliza...		
Disabling/Incapacitating ?		
Congenital Anomaly ?		
Other medically important con...		
Receive Date		Field is Mandatory
Receipt Date		Field is Mandatory
Additional Documents ?		
Document List		
Fulfill Expedited Criteria ?		
Case Type		Field is Mandatory
Case Number		Field is Mandatory
Duplicate		
Report Nullification		
Nullification Reason		

Description	Name/Value
- All	
ID	EMEA
Type	Pharmaceutical Company
Type	Regulatory Authority
Name	A-C
Name	D-F
Name	G-I
Name	J-L
Name	M-O
Name	P-R
Name	S-U
Name	V-Z
Name	...
	- Receive ICSR
	- Receive SUSAR

Num	Name	Type	Col
<input type="checkbox"/> 0001	EV Clinical Trials DEV	Regulatory Authority	Unit
<input checked="" type="checkbox"/> 0002	EV Human Development	Regulatory Authority	Unit

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (marketing authorisation holder):

- Θα πρέπει να διαβεβαιώνει ότι έχει ικανό σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης και διαχείρισης κινδύνου (risk management), έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η υπευθυνότητα και η νομική ευθύνη για τα προϊόντα του, αλλά και να διασφαλίζεται ότι λαμβάνεται κάθε δυνατό μέτρο προστασίας.

Αρμόδιες Εθνικές Αρχές Κρατών Μελών ΕΕ:

- Είναι υπεύθυνες για τη παρακολούθηση των διαδικασιών της φαρμακοεπαγρύπνησης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί στη χώρα τους.
- Έχουν συστήσει σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, με σκοπό να συλλέγονται και να αξιολογούνται πληροφορίες σχετικές με το κίνδυνο/όφελος των φαρμακευτικών προϊόντων.
- Επιτηρούν συνεχώς το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων και λαμβάνουν μέτρα όπου χρειάζεται.
- Επιτηρούν τους υπεύθυνους κυκλοφορίας ότι συμμορφώνονται με τις αρχές και τους νόμους σχετικά με φαρμακοεπαγρύπνηση και διαχείριση κινδύνου.
- Διασφαλίζουν ότι οι πληροφορίες διαχέονται τόσο στα κράτη μέλη της ΕΕ, όσο και στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ΕΜΕΑ (μέσω EudraVigilance).

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ΕΜΕΑ:

- Το ΕΜΕΑ είναι άμεσα αρμόδιο για τα προϊόντα με κεντρική άδεια κυκλοφορίας.
- Το ΕΜΕΑ συντονίζει την επιτήρηση των φαρμακευτικών προϊόντων με άδεια κυκλοφορίας εντός της ΕΕ, παρέχει συμβουλές σχετικές με τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων, εξασφαλίζει την εφαρμογή των ευρωπαϊκών οδηγιών και νόμων γύρω από τη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- Η επιτροπή του ΕΜΕΑ για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) είναι επιφορτισμένη και με την αξιολόγηση των ενδείξεων και των πληροφοριών σχετικών με την ασφάλεια, αλλά και με τη γνωμοδότηση για τα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν.
- Η ομάδα εργασίας φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΜΕΑ (Pharmacovigilance Working Party, PVWP) συνεργάζεται με το CHMP, παρέχει συμβουλές σχετικές με την ασφάλεια των φαρμάκων, διερευνά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμβάλει στην εξακρίβωση, στην εκτίμηση και στην αντιμετώπιση προβλημάτων, καθώς και εισηγείται νέα μέτρα σχετικά με την ασφαλή χρήση των φαρμάκων.

Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Αποτελέσματα και συνέπειες των αναφορών:

- Ο ΕΟΦ ή η εταιρεία ενδέχεται να επικοινωνήσει με τον επαγγελματία υγείας για να ζητήσει περισσότερες πληροφορίες (αν τα στοιχεία στην αναφορά δεν είναι πλήρη).
 - Ο ΕΟΦ ή η εταιρεία θα επικοινωνήσει με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση που γίνει αναφορά από ασθενή/καταναλωτή (μη επαγγελματία υγείας).
 - Δεν υπάρχουν αρνητικές συνέπειες για τον επαγγελματία υγείας ή τον ασθενή/καταναλωτή εάν αναφέρει ανεπιθύμητη ενέργεια.
 - Νομικά, υπάρχουν κυρώσεις εάν ο επαγγελματίας υγείας δεν αναφέρει την ανεπιθύμητη ενέργεια.
-
- Προειδοποιήσεις από EMEA και στη συνέχεια από τις εθνικές αρμόδιες αρχές κρατών μελών (συμπ. ΕΟΦ), με ανακοινώσεις στο τύπο ή επιστολές στους επαγγελματίες υγείας (“dear health care professional” letters).
 - Αλλαγές στη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (summary of product characteristics, SPC) και στο Φύλλο Οδηγιών του Προϊόντος (patient information leaflet, PIL) με τροποποιήσεις ή περιορισμούς στη χρήση.
 - Αναστολή Άδειας Κυκλοφορίας.

Φαρμακοεπαγρύπνηση: Περιοδικές Εκθέσεις Ασφάλειας

Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας –ΕΠΠΑ- (Periodic Safety Update Report –PSUR-):

- Έκθεση όπου αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί από όλες τις πηγές σε όλες τις χώρες (κίτρινη κάρτα, βιβλιογραφία, κλινικές μελέτες, κ.λ.π.).
- Κατατίθεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας στις αρμόδιες αρχές.
- Κάθε 6 μήνες από τη λήψη της Άδειας Κυκλοφορίας μέχρις ότου τεθεί το φάρμακο σε κυκλοφορία.
- Όταν το φάρμακο είναι σε κυκλοφορία, κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια, κατόπιν ετησίως μέχρι την ανανέωση της Άδειας Κυκλοφορίας (5-ετία), και μετά την ανανέωση κάθε 3-ετία.

Προϊόντα στο Χώρο της Υγείας: επαγρύπνηση

Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Φάρμακα (πρωτότυπα / αντίγραφα / μη συνταγογραφούμενα / θεραπευτικά / διαγνωστικά / προληπτικά-εμβόλια)
- Καλλυντικά (οδοντιατρικά προϊόντα)
- Συμπληρώματα διατροφής

Υλικοεπαγρύπνηση

- Ιατροτεχνολογικός εξοπλισμός
 - *In vitro* διαγνωστικά

Υλικοκοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Από ποιόν γίνονται οι αναφορές:

- Όπως και στη φαρμακοεπαγρύπνηση: επαγγελματίες υγείας, ασθενείς, φαρμακευτική εταιρεία

Σε ποιόν γίνονται οι αναφορές:

- Όπως και στη φαρμακοεπαγρύπνηση: ΕΟΦ (φαρμακευτική εταιρεία)

Πως γίνονται οι αναφορές:

- Όπως και στη φαρμακοεπαγρύπνηση: ΕΟΦ (ταχυδρομικά/φαξ, «Λευκή» Κάρτα, τηλεφωνικά), φαρμακευτική εταιρεία (τηλεφωνικά, ιατρικός επισκέπτης).

Που βρίσκει κανείς τη «λευκή» κάρτα:

- www.eof.gr
- Τηλ. ΕΟΦ 2132040200, 2106507337, Φαξ: 2106549585
- Εταιρείες που εμπορεύονται ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό, επιστημονικά συνέδρια

«Λευκή» Κάρτα

**Στοιχεία Αναφοράς Περιστατικών Χρηστών
 Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων (Ι.Π.) προς τον ΕΟΦ
 (Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, Τηλ. 2106507200, Fax 2106549585,
 e-mail: gdemagos@eof.gr)
 Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
 (Σύμφωνα με τις Υπουργικές Αποφάσεις Εναρμόνισης:
 ΔΥ7/2351 ΦΕΚ639Β/26-8-1994, άρθρο 8
 ΔΥ7/οικ.2480 ΦΕΚ 679Β/13-9-1994, άρθρο 8
 ΔΥ8δ/οικ.3607/892 ΦΕΚ 1060Β/10-8-2001 άρθρο 11)**

Στοιχεία Νοση/Λευκού Ιδρύματος ή Άλλου		
Όνομα Νοσοκομείου/Ιδρυτή/Κλινικής/Χημικού-Βιοχημικού/Φαρμακοποιού/Φυσικού/ Μηχανικού/Ιδιώτη Γιατρού		
Οδός-Αριθμός:	Πόλη:	Τ.Κ.
Τηλέφωνο:	Fax:	
E-mail:		
Υπεύθυνος Συστήματος Επαγρύπνησης:		
Υπεύθυνη Κλινική:		
Χρήστης Προϊόντος:		

Ημερομηνία Περιστατικού	Ημερομηνία Αναφοράς:	Αριθμός Αναφοράς:
Έχει ενημερωθεί ο: <input type="checkbox"/> Κατασκευαστής ή παρασκευαστής <input type="checkbox"/> Fax <input type="checkbox"/> Ταχυδρομικά <input type="checkbox"/> E-mail <input type="checkbox"/> Προμηθευτής <input type="checkbox"/> Ενημερωμένος <input type="checkbox"/> Προφορικά		
Ημερομηνία Ενημέρωσης Κατασκευαστή ή παρασκευαστή:		

Στοιχεία Κατασκευαστή ή παρασκευαστή/Εξουσιοδοτημένου αντιπροσώπου στην Ε.Ε.			
Όνομα:			
Πρόσωπο για επικοινωνία:			
Οδός-Αριθμός:	Πόλη:	Τ.Κ.	Χώρα:
Τηλέφωνο:	Fax:		
E-mail:			

Στοιχεία Ασθενή:	
Όνομα ή Κωδικός Αναγνώρισης Ασθενή:	
Φύλο:	<input type="checkbox"/> Άρσεν <input type="checkbox"/> Θήλυ
Ηλικία/Ημερομηνία Γέννησης:	

Στοιχεία Ιατροτεχνολογικού Προϊόντος:
Κατηγορία Προϊόντος(1)

Ομάδα Προϊόντος(2):	Κωδικός(3):
Εμπορικό Όνομα/Τύπος(4):	
Αριθμός Σειράς/Παρτίδας:	Ημερομηνία Λήξης:
Ημερομηνία Παραγωγής (Ι.Π.):	
Συμπεράσματα Προϊόντα/Εξαρτήματα:	
Λογισμικό:	
Υπαρξη Σήμανσης CE: <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	Επι-παραγγελία Προϊόν: <input type="checkbox"/>
Ταξινόμηση <input type="checkbox"/>	
Αριθμός Αναγνώρισης Κοινωνισμένου Οργανισμού(5):	
Κατάσταση Λειτουργίας Προϊόντος:	

Στοιχεία Περιστατικού
Είδος Περιστατικού(6):
Περιγραφή Περιστατικού:
Αποτέλεσμα Περιστατικού(7):
Συμπεράσματα/ Διορθωτικές Ενέργειες(Συμπεραίνονται από την υπηρεσία)

Η υποβολή της παρούσας αναφοράς δεν συνεπάγεται κανένα συμπέρασμα από τον κατασκευαστή/εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο ή την Αρχή/Δια Αρχή ότι το περιεχόμενό της είναι πλήρες ή ακριβές, ότι το υπό εξέταση προϊόν απέτυχε κατά οποιοδήποτε τρόπο και /ή ότι το προϊόν προκάλυψε ή συνέβαλε στον επικείμενο θάνατο ή επιδείνωση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς ή άλλου προσώπου.
 Δηλώνω ότι οι πληροφορίες που επισυνάπτονται είναι σωστές.

Υπογραφή

Υλικοκοεπαγρύπνηση μετά την έγκριση κυκλοφορίας

Τι θα πρέπει να αναφέρεται:

- Όλες σοβαρές μη-αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν σε ασθενή, χρήστη ή τρίτο, ακόμη και ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού περιστατικού το οποίο απεφεύχθη λόγω έγκαιρης παρέμβασης. Συμπεριλαμβάνονται ανακριβή αποτελέσματα εξετάσεων που οδήγησαν σε λάθος κλινικό χειρισμό.

Υπευθυνότητα διανομέα, κατόχου σήματος-CE, αρμόδιας αρχής:

- Όπως και στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Συνέπειες αναφορών:

- Όπως και στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Σχετική νομοθεσία και οδηγίες:

- ΦΕΚ 542/11-05-2001 & κείμενο «Λευκής» Κάρτας ΕΟΦ
- Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union
- Guidelines on Medical Devices Vigilance System, MEDDEV 2.12-1 rev 4

(Φαρμακο-Υλικο) Επαγρύπνηση

- ❖ Η επαγρύπνηση αποτελεί ένα Παγκόσμιο σύστημα συλλογής αναφορών, καταγραφής και αξιολόγησης ανεπιθύμητων αναφορών με σκοπό τη λήψη κατάλληλων μέτρων.
- ❖ Το σύστημα της επαγρύπνησης βασίζεται στη συνεργασία παρά στη νομοθεσία.

Φάρμακο: Ασφάλεια

Τα φάρμακα εγκρίνονται για κυκλοφορία με δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές μελέτες. Ένα νέο δραστικό συστατικό για να κυκλοφορήσει, θα έχει δοκιμασθεί (με κλινικές μελέτες φάσης I, II & III) σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, που κυμαίνεται κατά μέσο όρο ανάμεσα στους 1000-5000 ασθενείς.

Η έρευνα για κάθε νέο φάρμακο **δεν** σταματάει με τη κυκλοφορία του. Το φάρμακο ελέγχεται καθ' όλη τη διάρκεια μέχρι την απόσυρσή του όσον αφορά τόσο στην αποτελεσματικότητα αλλά **κυρίως** στην ασφάλειά του.

Ο έλεγχος ασφάλειας οργανώνεται και καθοδηγείται από αρμόδιες αρχές με κινητήριο μοχλό τους επιστήμονες υγείας, τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους ασθενείς.

Η συνεχής παρακολούθηση της ασφάλειας ενός φαρμάκου γίνεται μέσω: του συστήματος της φαρμακοεπαγρύπνησης, **μη-παρεμβατικών μετεγκριτικών κλινικών μελετών**, αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών.

Μη-παρεμβατικές μετεγκριτικές κλινικές μελέτες

(Non interventional post marketing clinical studies)

Επιβεβαίωση της δράσης αλλά κυρίως της ασφάλειας ενός φαρμάκου κατά τη συνήθη χρήση και σύμφωνα με το εγκεκριμένο φύλλο οδηγιών (επιδημιολογικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, μελέτες Φάσης IV, κ.λ.π.)

Σύγκριση παρεμβατικών (Φάσεις I-III) και μετεγκριτικών μελετών παρατήρησης (μη παρεμβατικές)

Φάσεις I-III

- Αυστηρά επιλεγμένος πληθυσμός
- "Ιδανικές συνθήκες"
- Αποκλείονται ειδικές ομάδες ασθενών
- Υψηλό κόστος
- Μικρή περίοδος παρατήρησης
- Δύσκολα εφαρμόσιμες σε σπάνια νοσήματα ή σε νοσήματα με μακρά περίοδο εξέλιξης

Μελέτες Παρατήρησης

- Δεν γίνεται αυστηρή επιλογή πληθυσμού
- "Πραγματικές συνθήκες"
- Λίγοι ασθενείς αποκλείονται
- Χαμηλό κόστος
- Μεγάλη περίοδος παρατήρησης
- Εφαρμόσιμες σε σπάνια νοσήματα ή σε νοσήματα με μακρά περίοδο εξέλιξης

Σύγκριση παρεμβατικών (Φάσεις I-III) και μετεγκριτικών μελετών παρατήρησης (μη παρεμβατικές)

Φάσεις I-III

- Υψηλή εσωτερική εγκυρότητα (internal validity)
- Χαμηλή εξωτερική εγκυρότητα (external validity)
- Συμπεράσματα για «efficacy»
-δραστικότητα (:μέτρο ωφέλειας κάτω από συνθήκες ιδανικής κλινικής φροντίδας)
- Αδυναμία ανίχνευσης σπάνιων ΑΕ (<1%) και αλληλεπιδράσεων

Μελέτες Παρατήρησης

- Πιθανή χαμηλή εσωτερική εγκυρότητα (internal validity)
- Υψηλή εξωτερική εγκυρότητα (external validity)
- Συμπεράσματα για «effectiveness» -
αποτελεσματικότητα (:μέτρο ωφέλειας κάτω από συνθήκες συνήθους κλινικής φροντίδας)
- Δυνατότητα ανίχνευσης σπάνιων ΑΕ και αλληλεπιδράσεων

Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη διενέργεια μετεγκριτικών μελετών παρατήρησης (μη παρεμβατικές)

Μη-Παρεμβατικές Μετεγκριτικές Κλινικές Μελέτες (non-interventional post marketing studies) (αρ. 2γ, 2001/20/ΕΕ)

- Μελέτες όπου
 - η αγωγή συνταγογραφείται σύμφωνα με την εγκεκριμένη οδηγία χρήσης, οι ασθενείς δεν επιλέγονται με κάποια κριτήρια, δεν απαιτούνται επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις ή χειρισμοί.
- Συνήθεις ονομασίες (αρ. 1.15, 2001/83/ΕΕ)
 - μελέτες παρατήρησης, μετεγκριτικές ασφάλειας, φαρμακοοικονομίας, επιδημιολογικές, κ.λ.π.
- Τρόπος καταγραφής δεδομένων ασφάλειας
 - Περιγράφεται με σαφήνεια και ακρίβεια στο πρωτόκολλο χρήσης.
- Υπεύθυνος καταγραφής δεδομένων ασφάλειας (Εγκύκλιος ΕΟΦ 21.5.07)
 - Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι σοβαρές ΑΕς πρέπει να αναφέρονται εντός 24 ωρών.

Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη διενέργεια μετεγκριτικών μελετών παρατήρησης (μη παρεμβατικές)

Σύστημα αναφορών:

ο χορηγός της μελέτης είναι υπεύθυνος για τη παρακολούθηση, την επικοινωνία και την αναφορά στις αρμόδιες αρχές

- **Εσπευσμένες αναφορές** (Εγκ. ΕΟΦ 21.5.07 & Vol 9A EU Rules Governing Medicinal Products)
 - Οι σοβαρές ΑΕς αναφέρονται εντός 15 ημερών ηλεκτρονικά, EudraVigilance Post Authorisation Module (EVPM) σε χαρτί, έντυπα ΕΟΦ & CIOMS I
- **Περιοδικές αναφορές**
 - Εξαμηνιαίες και ετήσιες αναφορές προόδου
 - Τελική αναφορά εντός 60 ημερών από τη λήξη της μελέτης

Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη διενέργεια μετεγκριτικών μελετών παρατήρησης (μη παρεμβατικές)

Έντυπα ΕΟΦ & CIOMS I

ΠΡΟΣ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΤΟΥ Ε.Ο.Φ.	
<i>Αθήνα, ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ</i>	
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 (<i>χρησιμοποιήστε την ορολογία του αναφέροντος</i>)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ	
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:	
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ:	
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:	
ΤΗΛΕΦΩΝΟ:	

ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	
ΑΡΧΙΚΗ <input type="checkbox"/>	Αριθμός Παρακολούθησης: <i>1^η, 2^η κλπ</i>
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ <input type="checkbox"/>	Ημερομηνία αρχικής αναφοράς: <i>ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ</i>

ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΜΕ ΤΟ ΥΠΟΪΤΟ ΠΡΟΙΟΝ:		
Αρ. Πρωτ. Αιτ. Κλινικής Δοκιμής	Αριθμός EudraCT	Κωδικός ΕΟΦ
Η παρούσα αναφορά αποτελεί SUSAR για τις <input type="checkbox"/> Ναι <input type="checkbox"/> 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)*

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT	

I. REACTION INFORMATION										
1. PATIENT INITIALS <small>(last, first)</small>	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4a. REACTION ONSET			5-11 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERMANENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING <input type="checkbox"/> CONGENITAL ANOMALY <input type="checkbox"/> MEDICALLY SIGNIFICANT <input type="checkbox"/> OTHER
7-13 DESCRIBE REACTION(S) <small>(including relevant vital data)</small>										

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION			
14. SUSPECT DRUG(S) <small>(include generic name)</small>		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 <small>(from/to)</small>		19. THERAPY DURATION	

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

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"/> NP <input type="checkbox"/> OTHER
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP

Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη διενέργεια παρεμβατικών μελετών (Φάσεις I-III & IV)

Κατηγοριοποίηση Ανεπιθύμητων Συμβάντων

AEs

```
graph LR; AEs[AEs] --> S1[Σοβαρότητα  
✓ Σοβαρό ή μη-σοβαρό]; AEs --> S2[Συσχέτιση  
✓ Σχετικό ή μη-σχετικό]; AEs --> S3[Αναμενόμενη  
✓ Αναμενόμενη ή μη-αναμενόμενη]; AEs --> S4[Σοβαρότητα  
✓ Ελαφρά, Μέτρια, Βαριά];
```

Σοβαρότητα

✓ Σοβαρό ή μη-σοβαρό

Συσχέτιση

✓ Σχετικό ή μη-σχετικό

Αναμενόμενη

✓ Αναμενόμενη ή μη-αναμενόμενη

Σοβαρότητα

✓ Ελαφρά, Μέτρια, Βαριά

Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη διενέργεια παρεμβατικών μελετών (Φάσεις I-III & IV)

- **Τρόπος καταγραφής δεδομένων ασφάλειας**

Περιγράφεται με σαφήνεια και ακρίβεια στο πρωτόκολλο χρήσης.

Γίνεται στο Έντυπο Καταγραφής Περιστατικού (CRF)

- **Υπεύθυνος καταγραφής δεδομένων ασφάλειας (Εγκύκλιος ΕΟΦ 21.5.07)**

Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι σοβαρές ΑΕς πρέπει να αναφέρονται στο χορηγό εντός 24 ωρών.

- **Διαδικασία αναφορών (Εγκύκλιος ΕΟΦ 21.5.07, Art. 17 2001/20/EC)**

Εσπευσμένες αναφορές:

Σχετιζόμενες, μη-αναμενόμενες σοβαρές ΑΕς (SUSARs) αναφέρονται εντός 15 ημερών εκτός αν σχετίζονται με θάνατο/απειλή για τη ζωή, οπότε 7 ημέρες, με έντυπο CIOMS I & ηλεκτρονικά (Eudravigilance EVCTM)

Περιοδικές αναφορές:

Όλες οι σοβαρές ΑΕς σε ετήσια αναφορά ασφάλειας (ASR).

Όλα τα SUSARs σε εξαμηνιαία έκθεση.

Φάρμακο: Ασφάλεια

Τα φάρμακα εγκρίνονται για κυκλοφορία με δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από κλινικές μελέτες. Ένα νέο δραστικό συστατικό για να κυκλοφορήσει, θα έχει δοκιμασθεί (με κλινικές μελέτες φάσης I, II & III) σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, που κυμαίνεται κατά μέσο όρο ανάμεσα στους 1000-5000 ασθενείς.

Η έρευνα για κάθε νέο φάρμακο **δεν** σταματάει με τη κυκλοφορία του. Το φάρμακο ελέγχεται καθ' όλη τη διάρκεια μέχρι την απόσυρσή του όσον αφορά τόσο στην αποτελεσματικότητα αλλά **κυρίως** στην ασφάλειά του.

Ο έλεγχος ασφάλειας οργανώνεται και καθοδηγείται από αρμόδιες αρχές με κινητήριο μοχλό τους επιστήμονες υγείας, τις φαρμακευτικές εταιρείες και τους ασθενείς.

Η συνεχής παρακολούθηση της ασφάλειας ενός φαρμάκου γίνεται μέσω: του συστήματος της φαρμακοεπαγρύπνησης, μη-παρεμβατικών μετεγκριτικών κλινικών μελετών, **αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής** και μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών.

Αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής

- **Αναλύσεις Πληθυσμιακής Φαρμακοκινητικής (Φαρμακοδυναμικής):**
 - ❖ Εκτιμούν την έκταση κατά την οποία διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν τη σχέση δόσης-συγκέντρωσης (και κατά συνέπεια το κλινικό αποτέλεσμα), και έχουν ως στόχο τη σωστή αναπροσαρμογή της δόσης

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

- ❖ Αν όλοι οι ασθενείς ήταν πανομοιότυποι, τότε το ίδιο δοσολογικό σχήμα θα ήταν το ιδανικό σε όλους.
- ❖ Εν τούτοις, οι ασθενείς διαφέρουν σε σημείο που να απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αν οι δια-ατομικές διαφορές είναι σημαντικές.
- ❖ Κάποια χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως ηλικία, νεφρική λειτουργία, βάρος, μεταβολικές διεργασίες, συγχορηγούμενα φάρμακα κ.α., πιθανόν να προκαλούν μόνιμες αλλαγές στη σχέση δόσης-συγκέντρωσης.
- ❖ Για την χορήγηση του σωστού δοσολογικού σχήματος (άρα και για την επίτευξη του αναμενόμενου φαρμακολογικού αποτελέσματος) σε ασθενή, θα πρέπει να γνωρίζουμε τις τυπικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους των σταθερών (δηλ. Cl , V_D) σε σχέση με το φύλο, την ηλικία, το βάρος, τη λειτουργικότητα μεταβολικών και απεκκριτικών οργάνων, κ.α.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

- Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μελετά της πηγές και τους συσχετισμούς της μεταβλητότητας των συγκεντρώσεων φαρμάκου, ανάμεσα σε ασθενείς που αποτελούν κάποιον ομοιογενή υποπληθυσμό.
- Οι παράμετροι της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ποσοτικοποιούν τις πληροφορίες που είναι βασικές για το σχεδιασμό της δοσολογίας, δηλαδή:
 - ✓ τη μέση κινητική στο πληθυσμό,
 - ✓ τη δια-ατομική μεταβλητότητα,
 - ✓ τα σφάλματα (συμπεριλαμβανομένου και της ενδο-ατομικής μεταβλητότητας, των σφαλμάτων στην επιλογή του μοντέλου, κ.λ.π.).

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

- «Παραδοσιακές» φαρμακοκινητικές μελέτες επικεντρώνονται σε επιλεγμένους ασθενείς/υγιείς, με στόχο της συλλογή της μέσης κινητικής σε αυτήν την ομάδα, με ταυτόχρονη μείωση της ενδο-ατομικής μεταβλητότητας μέσω ελεγχόμενων μελετών και αυστηρών κριτηρίων ένταξης. Επομένως, η «διαφορετικότητα» που αναμένεται κατά τη συνήθη κλινική χρήση καλύπτεται από τους περιορισμούς μίας κλινικής μελέτης.
- Σε αντίθεση, η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική προσφέρει τη δυνατότητα της συλλογής ολοκληρωμένων πληροφοριών σχετικών με τη κινητική σε υποομάδες ασθενών, χρησιμοποιώντας, συσχετίζοντας και αξιολογώντας δεδομένα τα οποία δεν λαμβάνονται υπόψη στις «τυπικές» φαρμακοκινητικές μελέτες, όπως:
 - ✓ διάσπαρτα και τυχαία δεδομένα
 - ✓ δεδομένα από διάφορους μη-εξισορροπημένους σχεδιασμούς κλινικών μελετών
 - ✓ μικρός αριθμός δεδομένων σε υποπληθυσμούς όπως παιδιά, ηλικιωμένοι, κ.α.
 - ✓ μη αναμενόμενη μεταβλητότητα, η οποία πιθανόν να οδηγεί σε διαφορετικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα, π.χ. ανοσογονικότητα.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική

- Η σημασία της ανάπτυξης του βέλτιστου δοσολογικού σχήματος για υποπληθυσμούς, έχει σήμερα οδηγήσει σε μια κατακόρυφη άνοδο της χρήσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής
 - ερευνητικά
 - κατά τη κλινική ανάπτυξη νέων προϊόντων
 - κατά τη διαδικασία έγκρισης ως τροποποιήσεις Τύπου II για εγκεκριμένα προϊόντα ή για επεκτάσεις άδειας κυκλοφορίας.
- Οι αρμόδιες αρχές εκδίδουν οδηγίες και κατευθυντήριες γραμμές:
 - ✓ “Guidance for Industry: population pharmacokinetics”, FDA, Febr. 1999
 - ✓ “Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses”, EMEA, CHMP/EWP/185990/06, 21 June 2007
 - ✓ “Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in paediatric population”, EMEA, CHMP/EWP/147013/04corr., 28 June 2006
 - ✓ “Reflection paper on the use of pharmacogenetics in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products” EMEA, 128517/06, 25 May 2007

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

- ❖ Η βασική υπόθεση στηρίζεται στο ότι γίνεται «ένα πείραμα», όπου επιλέγεται μία ομάδα με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό (π.χ. βαρύτητα νόσου, νεφρική ανεπάρκεια, κ.α.), στους οποίους χορηγείται μία δόση φαρμάκου, και μετρώνται τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα σε κάποιους χρόνους μετά τη χορήγηση.
- ❖ Τα δομικά κινητικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, δεν διαφέρουν από αυτά που εφαρμόζονται στη κλασική κινητική μεμονωμένων ασθενών.
- ❖ Για τις αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, απαιτείται ανάπτυξη μοντέλου, το οποίο να περιγράφει επαρκώς τη σχέση συγκέντρωσης-δόσης-χρόνου. Η σχέση αυτή, είναι ανεξάρτητη από τις δια- ή/και ενδο-ατομικές αλλαγές των παραμέτρων των σταθερών.
- ❖ Οι παράμετροι της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, οι μέσες τιμές των σταθερών και η μεταβλητότητα, υπολογίζονται συνηθέστερα με τις εξής μεθόδους
 - μέθοδος απλής συλλογής δεδομένων (naïve pooled data method)
 - μέθοδος 2 σταδίων (2-stage method)
 - μέθοδος μη-γραμμικού μικτού μοντέλου (nonlinear mixed-effect modeling method, NONMEM)

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

- μέθοδος απλής συλλογής δεδομένων (naïve pooled data method)
 - Συνιστά την απλούστερη μέθοδο. Εκτιμά σε ικανοποιητικό βαθμό τις πληθυσμιακές παραμέτρους. Συνδυάζει όλα τα δεδομένα σαν να έχουν ληφθεί από ένα ασθενή. Οι δόσεις συχνά κανονικοποιημένες ώστε τα δεδομένα να είναι συγκρίσιμα.

Πλεονεκτήματα

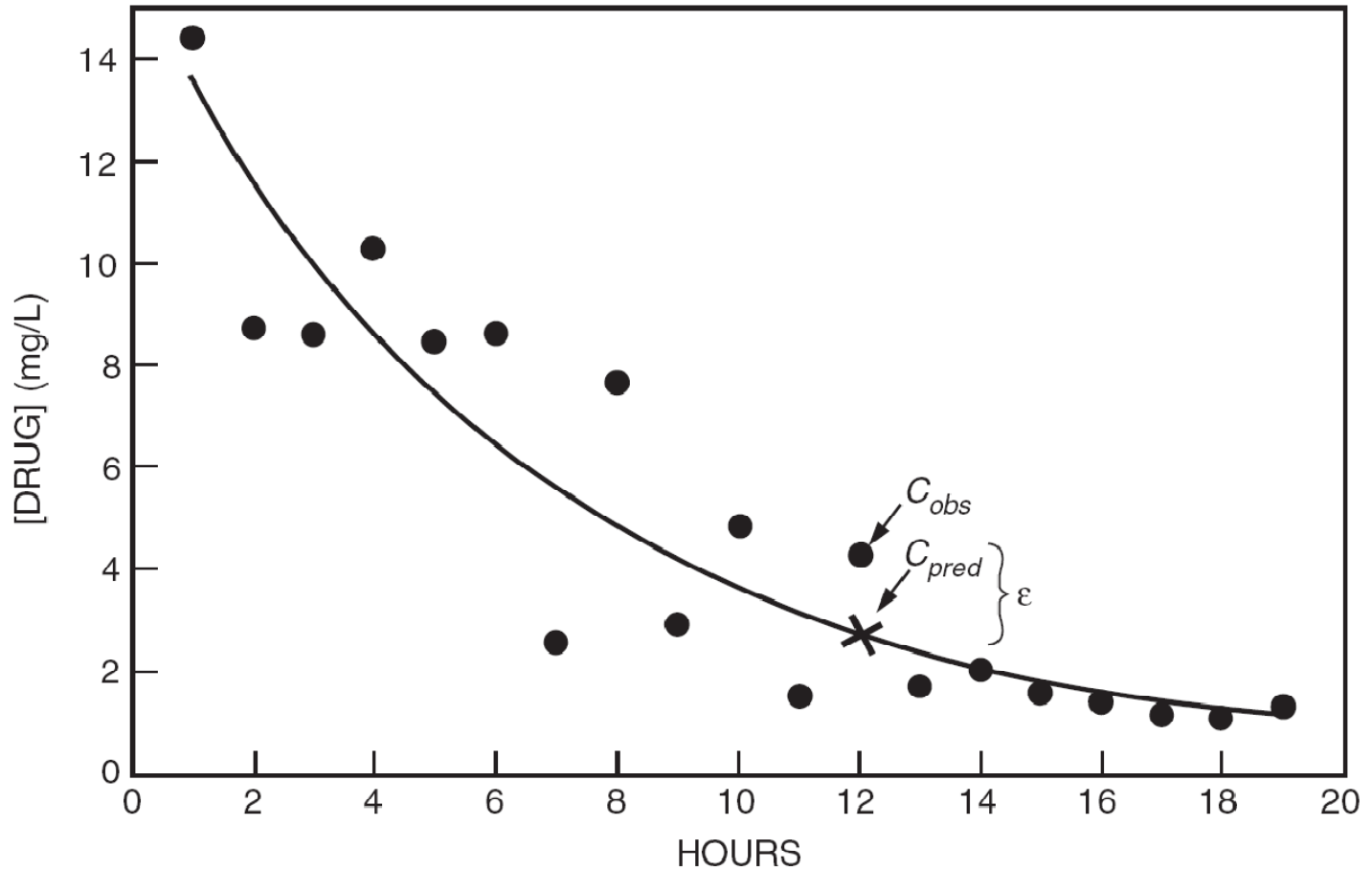
Απλή μέθοδος. Εφαρμόζεται και με διάσπαρτα δεδομένα.

Μειονεκτήματα

Δεν αναγνωρίζει ενδο- και δια-ατομική μεταβλητότητα.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

➤ μέθοδος απλής συλλογής δεδομένων (naïve pooled data method)



Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

➤ μέθοδος 2-σταδίων (2-stage method)

▪ Συνιστά τη παραδοσιακή προσέγγιση, όπου η ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων γίνεται σε 2 στάδια:

- Προσαρμογή καμπύλης, με τη χρήση ελάχιστων τετραγώνων, των σημείων συγκέντρωσης-χρόνου για κάθε ασθενή
- Εκτίμηση των παραμέτρων της πληθυσμιακής κινητικής, υπολογισμός του μέσου κάθε παραμέτρου, της διακύμανσης και της συνδιακύμανσης. Η σχέση μεταξύ παραμέτρων των σταθερών και συμμεταβλητών μπορούν να εξετασθούν με αναλύσεις παλινδρόμησης.

Πλεονεκτήματα

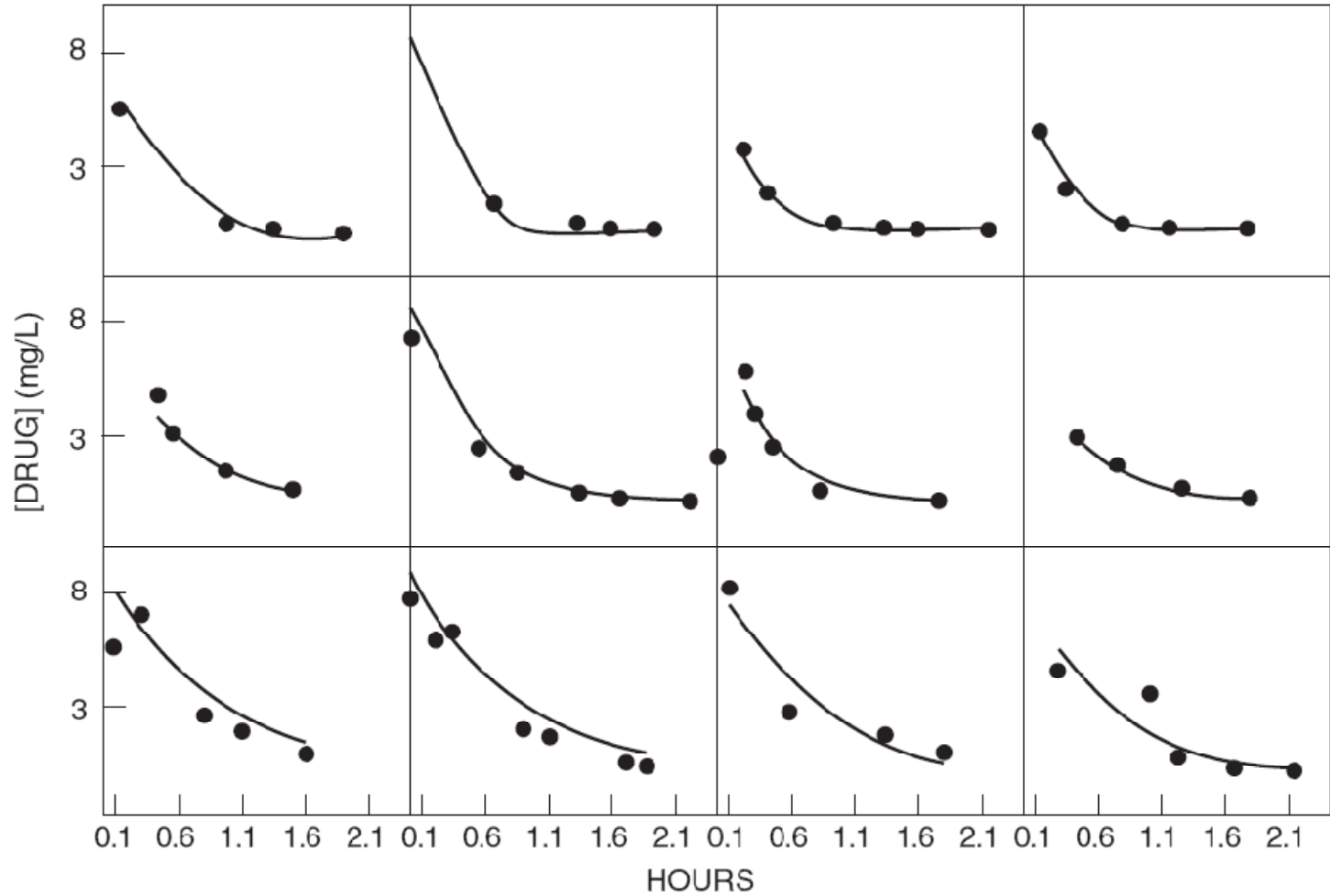
Απλή μέθοδος. Η μεροληψία είναι μικρή. Επιτρέπει την εφαρμογή PK/PD μοντέλων διότι λαμβάνει υπόψη ατομικές διαφορές. Συμμεταβλητές μπορεί να συμπεριληφθούν στο μοντέλο.

Μειονεκτήματα

Θα πρέπει να έχει χρησιμοποιηθεί το ίδιο δομικό μοντέλο για όλους τους ασθενείς. Απαιτείται σημαντικός αριθμός δεδομένων για το στάδιο 1. Διακύμανση και συνδιακύμανση ανάμεσα στους ασθενείς περιέχουν: ενδο- και δια-ατομική μεταβλητότητα, σφάλμα μεθόδου, σφάλμα στη μοντελοποίηση, σφάλμα στη διαδικασία παραμετροποίησης στο στάδιο 1.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

➤ μέθοδος 2-σταδίων (2-stage method)



Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

➤ μέθοδος μη-γραμμικού μικτού μοντέλου (nonlinear mixed-effect modeling method, NONMEM)

- Βασίζεται στην αρχή ότι οι ατομικές φαρμακοκινητικές παράμετροι κάποιου ασθενή είναι μέρος μιας κατανομής η οποία περιγράφεται μαθηματικά από το μέσο όρο του πληθυσμού και από τη δια-ατομική μεταβλητότητα.
- Κάθε ατομική κινητική παράμετρος μπορεί να εκφρασθεί ως ένας πληθυσμιακός μέσος και μία απόκλιση, τυπική για κάθε άτομο. Η απόκλιση παριστά τη διαφορά μεταξύ πληθυσμιακού μέσου και ατόμου, για μια κινητική παράμετρο, και υποθέτει ότι είναι τυχαία μεταβλητή με αναμενόμενη μηδενική μέση τιμή και διακύμανση ω^2 . Αυτή η διακύμανση περιγράφει τη βιολογική μεταβλητότητα του πληθυσμού. Το τυχαίο σφάλμα στις μετρήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα (ϵ), εκφράζει την απόκλιση μεταξύ της πραγματικής και τιμής που μετρήθηκε. Κάθε ϵ υποθέτει ότι έχει μηδενική μέση τιμή και διακύμανση σ^2 .
- Η NONMEM είναι μέθοδος ανάλυσης 1 σταδίου, η οποία ταυτοχρόνως υπολογίζει μέσες κινητικές παραμέτρους, τις παραμέτρους των σταθερών, τη δια-ατομική μεταβλητότητα και τα σφάλματα.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

➤ μέθοδος μη-γραμμικού μικτού μοντέλου (nonlinear mixed-effect modeling method, NONMEM)

- Η NONMEM μέθοδος ανάλυσης είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνηθέστερα από φαρμακευτικές εταιρείες, και απαιτείται από τις αρμόδιες αρχές εγκρίσεων φαρμάκων.

Πλεονεκτήματα

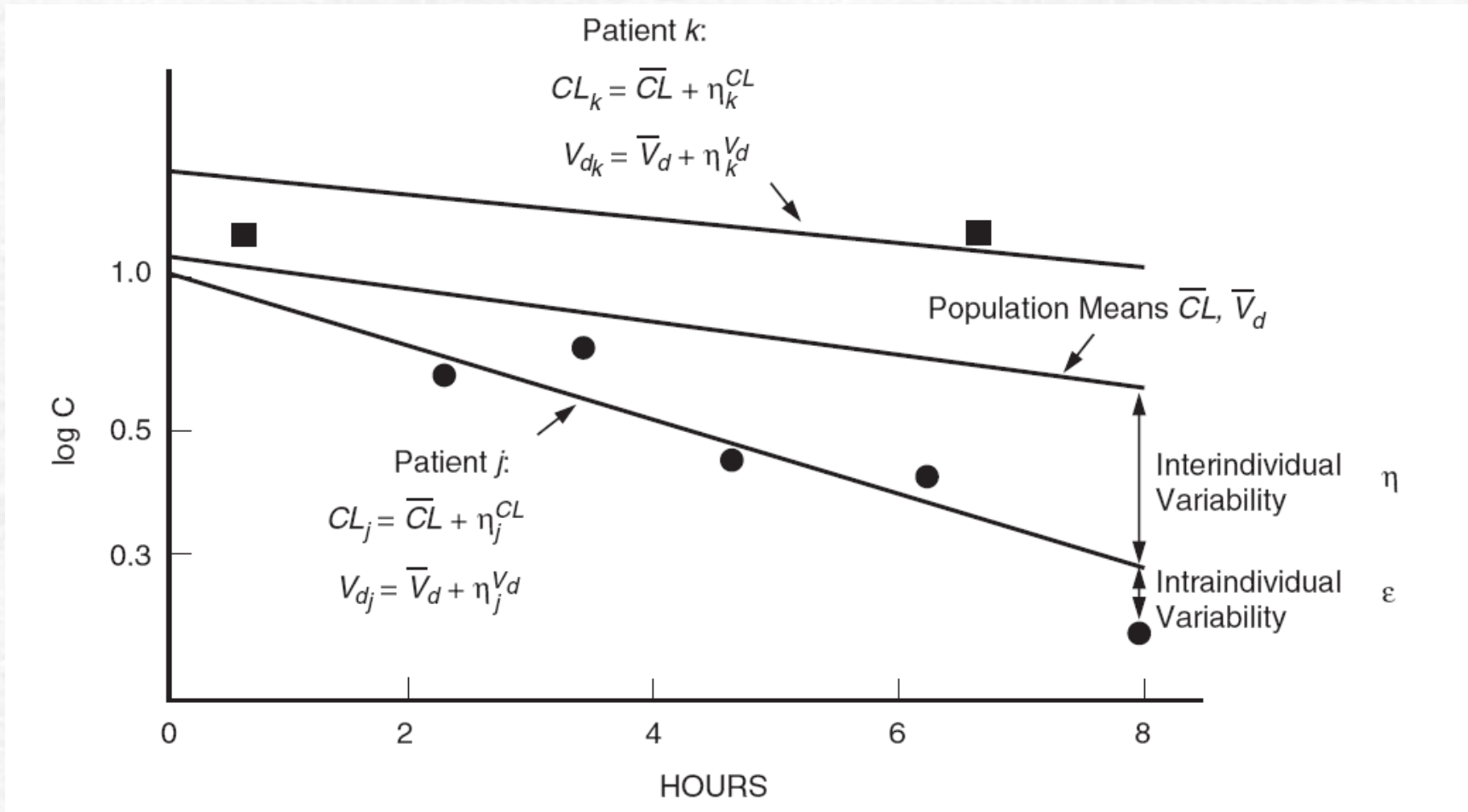
Υπολογίζει τη δια-ατομική μεταβλητότητα και το σφάλμα. Συμπεριλαμβάνει στο μοντέλο συμμεταβλητές. Χρησιμοποιείται για μοντέλα PK/PD πληθυσμιακής ανάλυσης. Επιτρέπει τον υπολογισμό ατομικών κινητικών χαρακτηριστικών. Λειτουργεί και με διάσπαρτα και μη-εξισορροπημένα δεδομένα. Είναι ευέλικτο μοντέλο, διότι επιτρέπει την ανάλυση δεδομένων από διαφορετικές μελέτες.

Μειονεκτήματα

Πολύπλοκο σύστημα στατιστικών αναλύσεων. Χρονοβόρο. Στα υπόλοιπα πιθανόν να επιδρούν συγχητικοί δια- και ενδο-ατομικοί παράγοντες και σφάλματα από τη γραμμική παλινδρόμηση.

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: μέθοδοι ανάλυσης

- μέθοδος μη-γραμμικού μικτού μοντέλου (nonlinear mixed-effect modeling method, NONMEM)



Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: παιδιά

- Τα παιδιά έχουν τα ίδια δικαιώματα με τους ενήλικες για ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση.
- Εν τούτοις, η παιδιατρική κλινική έρευνα και ιδιαίτερα στο τομέα της φαρμακοκινητικής με στόχο το καθορισμό του ιδανικού δοσολογικού σχήματος, είναι σήμερα ανεπαρκής.
- Φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό παρουσιάζουν ιδιομορφίες σχετικές με:
 - ✓ χορήγηση, δοσολογία, ανάλυση
 - ✓ ηλικιακές υποομάδες
 - πρόωρα
 - νεογέννητα (0-27 ημερών)
 - βρέφη (28 ημερών-23 μηνών)
 - παιδιά (2-11 ετών)
 - έφηβοι (12-17 ετών)
- Αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής πιθανόν σήμερα να παρέχουν το μόνο τρόπο για επέκταση κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από ενήλικές σε παιδιά ή ανάμεσα στις διάφορες παιδιατρικές υποομάδες

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: φαρμακογενετική

- Η δια-ατομική μεταβλητότητα όσον αφορά στα γονίδια που σχετίζονται με μεταφορά φαρμάκων, μεταβολικά ένζυμα, στόχους φαρμάκων, παίζει ρόλο στην αναμενόμενη αποτελεσματικότητα μιας θεραπευτικής αγωγής και στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.
- Ο πληθυσμιακός γενετικός πολυμορφισμός επηρεάζει τη φαρμακοκινητική, κυρίως στο επίπεδα του μεταβολισμού:
 - Μεταβολισμός Φάσης I, πολύμορφα ενζύμων κυττοχρώματος P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9)
 - Μεταβολισμός Φάσης II, γενετική μεταβλητότητα ενζύμων (UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράση, N-ακετυλοτρανσφεράση-2, μεθυλοτρανσφεράσες)
- Αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής παρέχουν τον τρόπο:
 - ✓ να συσχετισθούν γενετικές διαφορές με τη σωστή δοσολογία (μονοθεραπεία ή συγχορήγηση/αλληλοεπιδράσεις)
 - ✓ να αναγνωρισθούν νέοι πολυμορφικοί τόποι που επηρεάζουν τη κινητική

Πληθυσμιακή Φαρμακοκινητική: ηλικιωμένοι

- Το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα σε ηλικιωμένους είναι προβληματικό, και είναι σύνηθες το φαινόμενο όπου η θεραπευτική αγωγή εμφανίζει περισσότερο κίνδυνο από τα αναμενόμενα οφέλη.
- Ηλικιωμένοι (>65 ετών):
 - πάσχουν σε μεγαλύτερη συχνότητα από χρόνιες παθήσεις, και υποφέρουν από κάποια μορφή ανικανότητας ή/και εξάρτησης
 - χρησιμοποιούν ταυτόχρονα πολλά διάφορα φάρμακα
 - η κινητική αλλάζει σημαντικά με την ηλικία (μείωση μάζας σώματος και νερού, αύξηση λιπώδους ιστού, μείωση ηπατικής μάζας, ηπατικής ροής και ενζυμικής δράσης, κ.α.)
 - έχουν σήμερα αναγνωρισθεί ηλικιακές υποομάδες (ώριμοι μεσήλικες, ηλικιωμένοι, υπερήλικες)
- Αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής παρέχουν τον τρόπο:
 - ✓ για επέκταση κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από ενήλικές σε ηλικιωμένους ή ανάμεσα στις διάφορες ηλικιακές υποομάδες
 - ✓ για αναγνώριση και μελέτη φαρμακευτικών αλληλοεπιδράσεων

Η εφαρμογή της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής στις ενδείξεις φαρμάκων

- J.Z. Duan, FDA, J.Clin.Pharm.Therapeutics, 32: 57-79, 2007
- Από τις 2500 εισαγωγές στο PDR, οι 88 αναφερόντουσαν σε ενδείξεις/δοσολογικό σχήμα, οι οποίες είχαν προκύψει από μελέτες πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (φαρμακοδυναμικής).
- Οι πληροφορίες περιελάμβαναν γενικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους (gen), καθώς και επίδραση φύλου (sex), ηλικίας (age), φυλής (race), αλληλοεπιδράσεων φαρμάκων (d-d i), καπνίσματος (smk), κατανάλωσης αλκοόλ (alc), κατάστασης νόσου (dis), νεφρικής δυσλειτουργίας (ren), και μεταβολισμού (met), στη φαρμακοκινητική και κατά προέκταση στη προσαρμογή της δόσης και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

<u>Σύνολο</u>	<u>gen</u>	<u>sex</u>	<u>age</u>	<u>race</u>	<u>d-d i</u>	<u>smk</u>	<u>alc</u>	<u>dis</u>	<u>ren</u>	<u>met</u>
88	23	27	34	20	19	9	1	4	7	1
+		8	12	0	9	4	0	0	3	1
-		19	22	20	10	5	1	4	4	0

Η εφαρμογή της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής στις ενδείξεις φαρμάκων

- J.Z. Duan, FDA, J.Clin.Pharm.Therapeutics, 32: 57-79, 2007
- Παραδείγματα προσαρμογής στο φύλλο οδηγιών φαρμάκων:
 - Humira (adalimumab, Abbott), arthritis, + age
 - ReFacto (antihaemophilic factor VIII, Wyeth), haemorrhagic episodes, gen PK
 - Avastin (bevacizumab, Genentech/Roche), met. Ca-colorectal, gen PK
 - Erbitux (cetuximab, Merck), Ca-colorectal, + sex
 - Ciproxin (ciprofloxacin, Bayer), antibacterial, - age
 - Taxotere (docetaxel, Aventis), Ca-breast, NSCLC, Ca-prostate, gen PK
 - Enbrel (etanercept, Amgen/Wyeth), arthritis, - age
 - Neurontin (gabapentin, Pfizer), epilepsy, post-herpetic neuralgia, + age
 - Gemzar (gemcitabine, Lilly), Ca-breast, NSCLC, Ca-pancreatic, gen PK, +sex/age
 - Gleevec (imatinib, Novartis), CML, GIST, gen PK
 - Zofron (ondansetron, GSK), prevention of nausea and vomiting, gen PK, - age
 - Pegasys (IFN-a2a, Roche), hepatitis C, + age
 - Viagra (sildenafil, Pfizer), erectile dysfunction, - alc
 - Risperdal (risperidone, Janssen-Cilag), schizophrenia, - sex, - race

Η εφαρμογή της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής: χαρακτηριστικά παραδείγματα από τη βιβλιογραφία

- N. L. Dirks et al., J.Clin.Pharmacol., 48: 267-278, 2008
- Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα του λαιμού και τραχήλου στους οποίους χορηγήθηκε cetuximab, σχετικά με:
 - ❖ θεραπευτικό αποτέλεσμα και
 - ηλικία, επιφάνεια σώματος (BSA), ιδανικό βάρος (IBW)
 - WBC, BUN, sCr, Cr Cl, Alb, χολερυθρίνη, τρανσαμινασες, Karnofsky score
 - διάρκεια θεραπείας
- Βρέθηκε ότι κανένας παράγοντας δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, εκτός από:
 - ✓ βαθειά λευκοπενία (κλινικά σπάνια), όπου απαιτείται αύξηση της δόσης
 - ✓ σε αδύνατους ασθενείς όπου ο υπολογισμός πρέπει να γίνεται με βάση το ιδανικό βάρος και όχι την επιφάνεια (αλλιώς υποδοσολογούμε).

Η εφαρμογή της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής: χαρακτηριστικά παραδείγματα από τη βιβλιογραφία

- K. Bendtzen et al., *Arthritis & Rheumatism*, 54(12): 3782-3789, 2006
- Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε infliximab, σχετικά με:
 - ❖ θεραπευτικό αποτέλεσμα
 - και
 - επίπεδα φαρμάκου πριν από κάθε χορήγηση
 - ανάπτυξη αντι-infliximab αντισωμάτων
- Βρέθηκε ότι:
 - ✓ χαμηλά επίπεδα infliximab πριν από κάθε χορήγηση καθώς και ανάπτυξη αντι-infliximab αντισωμάτων, σχετίζονται με αυξήσεις στη δοσολογία και αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής
 - ✓ χαμηλά επίπεδα infliximab πριν από κάθε χορήγηση καθώς και ανάπτυξη αντι-infliximab αντισωμάτων, είναι ικανοί δείκτες για αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής σε άλλες αντι-TNFα αγωγές (π.χ. etanercept)

Η Ασφάλεια των προϊόντων στο χώρο της υγείας: Συμπεράσματα

- Πρωταρχικό μέλημα της κοινωνίας είναι η ασφάλεια σε ό,τι αφορά σε θέματα προϊόντων υγείας (φαρμάκων, ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού κ.λ.π.)
- Η ασφάλεια των φαρμάκων μελετάται κατά τη φάση της κλινικής έρευνας αλλά και επιβεβαιώνεται σε όλη της διάρκεια της «ζωής» του φαρμάκου, μέσω:
 - ✓ μετεγκριτικών κλινικών μελετών
 - ✓ του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης
 - ✓ αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (φαρμακοδυναμικής) με τις οποίες επιτυγχάνεται ιδανική προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος σε διάφορους υποπληθυσμούς
 - ✓ μετα-αναλύσεων κλινικών μελετών
- Οι επιστήμονες της υγείας έχουν χρέος να παρακολουθούν τις εξελίξεις, να ενημερώνονται και να εκπαιδεύονται όσον αφορά στη παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων.