



Εγχειρίδιο  
**Φαρμακοεπαγρύπνησης**



# Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης

## Συγγραφική ομάδα:

Σ. Σκαφιδά  
Ε. Γιαννούλα  
Α. Παπαπαύλου  
Α. Μαρούδα  
Σ. Μπέλση  
Γ. Αγκυραλίδης  
Β. Μπαρούτσου

## Επιμέλεια:

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Το έντυπο δεν μπορεί να ανατυπωθεί ή φωτοτυπηθεί  
μερικώς ή πλήρως χωρίς την έγκριση του ΣΦΕΕ.

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

*Διονύσιος Φιλιώτης*..... **σελ. 07**

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

*Τ. Ζερβακάκης*..... **σελ. 09**

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

*Βαρβάρα Μπαρούτσου*..... **σελ. 11**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**..... **σελ. 21**


**ΟΡΙΣΜΟΙ**..... **σελ. 27**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**..... **σελ. 64**



### **Διαρκής Επαγρύπνηση για την ποιότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων**

Η επιστήμη της Φαρμακοεπαγρύπνησης, εφαρμοζόμενη με μεθοδικότητα και υψηλού επιπέδου επαγγελματισμό στην Ελλάδα, θα συμβάλει στη μεγίστη θωράκιση της δημοσίας υγείας της χώρας. Η φαρμακοβιομηχανία, σε συνεργασία με τον ΕΟΦ και τους επαγγελματίες υγείας, στηρίζει ολόπλευρα τις δομές φαρμακοεπαγρύπνησης και εργάζεται για την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων, με συναίσθηση του χρέους και της ευθύνης της απέναντι στους πολίτες. Πέρα από τις αρχές και τις μεθόδους φαρμακοεπαγρύπνησης που έχουν υιοθετήσει και εφαρμόζουν όλα τα μέλη του ΣΦΕΕ, ο Σύνδεσμός μας έχει θέσει την ποιότητα των φαρμάκων ως κύρια παράμετρο του οράματός του και επαγρυπνεί ώστε να παραμένουν ενεργές όλες οι δομές και οι παράμετροι που συγκροτούν ένα σύγχρονο και αποτελεσματικό σύστημα θωράκισης της ποιότητας των φαρμάκων. Ιδιαίτερα σε μια εποχή που το εμπόριο πλαστών φαρμάκων ανθεί σε πολλές χώρες του κόσμου, μέσα από τις «οδούς» του ηλεκτρονικού εμπορίου, θεωρούμε ότι η διαφύλαξη του δοκιμασμένου ελληνικού συστήματος εγκρίσεως και συνταγογράφησης φαρμάκων είναι εκ των ων ουκ άνευ. Διότι, όπως έχει αποδειχθεί, υπάρχουν ορισμένες κύριες προϋποθέσεις, οι οποίες πρέπει απαραίτητα να τηρούνται: πρώτον, κύρια προϋπόθεση και ισχυρότατη εγγύηση για την ποιότητα των φαρμάκων είναι η κυκλοφορία επωνύμων πρωτοτύπων ή ουσιαδώς ομοίων και, δεύτερον, η συνταγογράφησή τους με την εμπορική ονομασία τους, με αποκλειστική ευθύνη του θεράποντος ιατρού. Ασφαλώς, κυρίαρχη είναι η



συμβολή του ΕΟΦ στη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των φαρμάκων. Η εφαρμογή της ταινίας γνησιότητας και του διπλού barcode με τον μοναδικό σειριακό αριθμό είναι ένα ισχυρό μέτρο έναντι των πλαστών φαρμάκων, που τοποθετεί την Ελλάδα στην πρωτοπορία ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ. Κύριο μέλημά μας είναι να κυκλοφορούν στην αγορά αποκλειστικά και μόνον φάρμακα εγγυημένης ποιότητας. Σε ότι αφορά τη διασφάλιση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και της αποφυγής κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας από τα φάρμακα, οι εταιρείες – μέλη του ΣΦΕΕ, σε συνεργασία με τον ΕΟΦ και τους επαγγελματίες υγείας, μεριμνούν για την προστασία της υγείας των πολιτών. Με την επαγρύπνηση ενάντια στα πλαστά φάρμακα και την έγκαιρη αναφορά και παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, συμβάλλουμε καθοριστικά στη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων και στην προαγωγή της δημοσίας υγείας. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζουν συγχαρητήρια στη Δρ. Βαρβάρα Μπαρούτσου και στους υπεύθυνους φαρμακοεπαγρύπνησης συνεργάτες της, καθώς έχουν ολοκληρώσει μια άκρως σημαντική και περιεκτική εργασία στο εγχειρίδιο που κρατάτε στα χέρια σας, το οποίο αποτελεί μια έγκυρη, συστηματική και υψηλού επιπέδου παρουσίαση της επιστήμης της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Διονύσιος Φιλώτης  
Πρόεδρος ΣΦΕΕ





Η ασφάλεια των ασθενών αποτελεί υπέρτερης σημασίας προτεραιότητα για τον ΣΦΕΕ και τις εταιρείες μέλη του.

Στο πλαίσιο της επιδίωξης αυτής, ο Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος αναγνωρίζει τη σημασία και εφαρμογή των συστημάτων Φαρμακοεπαγρύπνωσης ως συμβολή στη δημόσια υγεία.

Για το λόγο αυτό, υποστηρίζει τις εξελίξεις στο επιστημονικό και ρυθμιστικό επίπεδο με τη λειτουργία της ομάδας εργασίας Φαρμακοεπαγρύπνωσης στην Επιτροπή Θεμάτων ΕΟΦ.

Η ομάδα Φαρμακοεπαγρύπνωσης του ΣΦΕΕ εργάζεται με σκοπό την αναζήτηση και καταγραφή των πλέον έγκυρων πρακτικών για την εφαρμογή της Φαρμακοεπαγρύπνωσης στην Ελλάδα, προς όφελος του Έλληνα πολίτη/ ασθενή, αλλά και του υγειονομικού συστήματος.

Για την επίτευξη αυτού του στόχου, η ομάδα Φαρμακοεπαγρύπνωσης συνεργάζεται στενά με τον ΕΟΦ, το Εθνικό Σύστημα Υγείας, αλλά και με τους ακαδημαϊκούς φορείς, ενισχύοντας τη διεξόδυση της νέας γνώσης γύρω από τη Φαρμακοεπαγρύπνωση, για την ορθή χρήση των φαρμάκων και την καλή υγεία των πολιτών.

Στην κατεύθυνση αυτή, ο ΣΦΕΕ εκδίδει το Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνωσης, προβάλλοντας τη θέση του για φάρμακα ασφαλή, ποιοτικά και αποτελεσματικά.

Το εγχειρίδιο της Φαρμακοεπαγρύπνωσης περιγράφει τις βασικές έννοιες, όρους και πρακτικές

Φαρμακοεπαγρύπνησης, ενώ τονίζει την αναγκαιότητα και τη σημασία της.

Το Εγχειρίδιο της Φαρμακοεπαγρύπνησης συνθέτει μια ολοκληρωμένη αλλά και συμπυκνωμένη πληροφόρηση, που πιστεύουμε ότι θα αποτελέσει ένα χρήσιμο οδηγό για την κατατόπιση όλων των υγειονομικών στις βασικές αρχές της ασφαλούς χορήγησης φαρμάκων.

Για την εκπόνηση του εγχειριδίου θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συντονίστρια της ομάδας Φαρμακοεπαγρύπνησης (Δρ. Β. Μπαρούτσου) και τη συγγραφική ομάδα των Σ. Σκαφιδά, Ε. Γιαννούλα, Α. Παπαπαύλου, Α. Μαρούδα, Σ. Μπέλση και Γ. Αγκυραλίδη, οι οποίοι αποτελούν μέλη της ευρύτερης ομάδας Εργασίας Φαρμακοεπαγρύπνησης του ΣΦΕΕ.

Με φιλικούς χαιρετισμούς

**Τάκης Ζερβακάκης**  
Αντιπρόεδρος ΣΦΕΕ



## Φαρμακοεπαγρύπνησης

Φάρμακα, ασφαλή και αποτελεσματικά, χάρις στις προσπάθειες των υγειονομικών, των αρχών υγείας και των ειδικών επιστημόνων της φαρμακοβιομηχανίας.

Η Φαρμακοεπαγρύπνηση αποτελεί το πλαίσιο της επιτήρησης και αξιολόγησης των δευτερογενών επιδράσεων των φαρμάκων (πέραν των επιδιωκόμενων δράσεών τους) - των ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιδράσεών τους.


Η Φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ) αποτελεί μια νέα επιστήμη, που στόχο έχει την ανίχνευση, διερεύνηση και πρόληψη των ανεπιθύμητων δράσεων των φαρμάκων.

Με τη φαρμακοεπαγρύπνηση, όλοι οι παράγοντες της υγείας, μέσω της συνεργασίας τους, επιδιώκουν:

- α) τη φροντίδα και το καλώς έχειν των ασθενών,**
- β) την ορθή & ασφαλή χρήση των φαρμάκων,**
- γ) την ενημέρωση γύρω από την αντιμετώπιση και πρόληψη των ενδεχόμενων κινδύνων των φαρμάκων.**

Ο όρος «ανεπιθύμητη αντίδραση» ADR (adverse drug reaction) είναι ένας ευρύς όρος, ο οποίος περιλαμβάνει μη επιδιωκόμενες, μη ανεκτές ή και επιβλαβείς δράσεις που μια ουσία μπορεί να έχει.

Στην ελληνική γλώσσα επικράτησε ο όρος ανεπιθύμητη ενέργεια, αντί αντίδρασης, ως συνώνυμη



του ADR και έτσι θα τη συναντήσετε να χρησιμοποιείται ισοδύναμα στο κείμενο, ενώ στη διεθνή ορολογία και βιβλιογραφία υφίστανται και οι δύο όροι με διαφορετική σημασία. Η ακριβής διάκριση των όρων περιγράφεται στο γλωσσάριο. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να εκληφθούν ως μορφή τοξικότητας, αν και η τοξικότητα είναι συνήθως αποτέλεσμα είτε τυχαίας ή ηθελημένης υπερδοσολογίας ή αυξημένων επιπέδων του φαρμάκου στα πλαίσια της θεραπευτικής του χρήσης, είτε περιστασιακής αναστολής του μεταβολισμού του από κάποια διαταραχή ή άλλο φάρμακο.

Ο όρος παρενέργεια (side effect) είναι μη ακριβής όρος, που αναφέρεται σε μη επιδιωκόμενες δράσεις εντός του θεραπευτικού εύρους ενός φαρμάκου.

Επειδή το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών υφίσταται για όλα τα φάρμακα, επιβάλλεται να προηγείται της συνταγογράφησης τους η εκτίμηση του λόγου οφέλους έναντι κινδύνου για κάθε ασθενή.

Από επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ γνωρίζουμε ότι:

**α) το 3 - 7% των εισαγωγών σε νοσοκομεία οφείλεται σε Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ADRs),**

**β) το 10 - 20% των νοσηλευομένων θα εμφανίσει ADRs, εκ των οποίων το 10 - 20% είναι σοβαρές.**

Η επίπτωση και η βαρύτητα των ΑΕ εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς (ηλικία, φύλο, συννοσηρότητες, γενετικούς παράγοντες κ.λπ.) και από παράγοντες που σχετίζονται με το φάρμακο (ουσία, οδός χορήγησης, δόση, διάρκεια, βιοδιαθεσιμότητα).

Η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των ΑΕ είναι υψηλότερες στα ηλικιωμένα άτομα, αν και η ηλικία αυτή καθαυτή δεν αποτελεί πρωτογενή αιτία.

Λάθη στη συνταγογράφηση, αλλά και στη χρήση των φαρμάκων, μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση Ανεπιθύμητων Ενεργειών.

Μια πρόσφατη μελέτη του Πανεπιστημίου Reading του Ηνωμένου Βασιλείου υποστηρίζει ότι πολλές ADRs θα μπορούσαν να προληφθούν εάν υπήρχε η δυνατότητα βελτίωσης της επικοινωνίας, της ενημέρωσης και της κατανόησης μεταξύ ασθενών, γιατρών & φαρμακοποιών, κυρίως όσον αφορά στις οδηγίες λήψης και παρακολούθησης της θεραπείας.

Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 18 περιπτώσεις που η εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ADR θα μπορούσε να αποφευχθεί και οφειλόταν σε προβλήματα:

- α) κατανόησης χρήσης των φαρμάκων από τους ασθενείς & φροντιστές τους κατά τη συνταγογράφηση,**
- β) λήψης ελλιπούς ιατρικού & φαρμακευτικού ιστορικού του ασθενούς κατά τη συνταγογράφηση,**
- γ) επικοινωνίας μεταξύ ιατρού & ασθενή - ελλιπούς πληροφόρησης από τον ιατρό προς τον ασθενή ή και μη ορθή αντίληψη των οδηγιών από τον ασθενή, λόγω προβλημάτων ακοής / όρασης ή και μνήμης, τα οποία αρκετά συχνά επιβαρύνονταν από έλλειψη χρόνου και πίεση όγκου εργασίας από πλευράς του θεράποντα ιατρού.**

## Αιτιολογία

Οι περισσότερες ADRs είναι δοσοεξαρτώμενες, ενώ οι υπόλοιπες είναι αλλεργικού ή ιδιοσυγκρασιακού τύπου.

Οι δοσοεξαρτώμενες ADRs συνήθως μπορούν να προληφθούν. Οι μη δοσοεξαρτώμενες ADRs απασχολούν ιδιαίτερα στην περίπτωση φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. αιμορραγίες με από του στόματος αντιπηκτικά).

ADRs μπορούν να προκύψουν από μειωμένη κάθαρση των φαρμάκων σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή και σε περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.

Οι αλλεργικού τύπου ADRs δεν είναι δοσοεξαρτώμενες και προϋποθέτουν προηγούμενη έκθεση στην ουσία, η οποία ενεργεί ως αντιγόνο ή αλλεργιογόνο.

Το ιατρικό ιστορικό και οι κατάλληλες δερματικές δοκιμασίες μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη αλλεργικών ADRs.

Ιδιοσυγκρασιακού τύπου ADRs χαρακτηρίζονται εκείνες που δεν είναι δοσοεξαρτώμενες ή αλλεργικού τύπου και όπου θεωρείται ότι λόγω γενετικής προδιάθεσης εμφανίζεται μη φυσιολογική αντίδραση στο φάρμακο. Βέβαια, όλες αυτές οι ADRs δεν έχουν φαρμακογενετική αιτία και ίσως ο τύπος αυτών να μην ισχύει, εφόσον ο μηχανισμός των ΑΕ αναγνωρίζεται.

## Σημεία & συμπτώματα

Οι ADRs ταξινομούνται κανονιστικά σε σοβαρές, μη σοβαρές και απροσδόκητες, οι ορισμοί των οποίων αναφέρονται εκτενώς στο εγχειρίδιο, στο ενότητα ορισμών.

Από πλευράς εντάσεως, κατατάσσονται σε ήπιες, μέτριες και έντονες.

Τα συμπτώματα ή σημεία των ADRs μπορούν να εμφανισθούν είτε μετά την 1η χορήγηση είτε στη διάρκεια της χρόνιας χρήσης.

Οι αλλεργικές ADRs εκδηλώνονται γενικά σύντομα μετά τη λήψη των φαρμάκων, αλλά όχι μετά την 1η δόση· συνήθως έχει προηγηθεί προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο. Τα συμπτώματα σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνουν κνησμό, οίδημα ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού, δύσπνοια και υπόταση.

Οι ιδιοσυγκρασιακές ADRs μπορούν να εκδηλωθούν με οποιοδήποτε σύμπτωμα ή σημείο, τα οποία δεν μπορούν να προβλεφθούν.

## Διάγνωση

Η εμφάνιση των συμπτωμάτων με τη λήψη του φαρμάκου οδηγεί εύκολα σε συσχέτιση με τη χρήση του.

Σε χρόνια λήψη, η συσχέτιση δεν είναι τόσο ευχερής και απαιτεί διερεύνηση της σχετικής υποψίας. Η διακοπή του φαρμάκου βοηθά στην αντιμετώπιση της κατάστασης και μπορεί να διευκολύνει την ενδεχόμενη συσχέτιση, εφόσον η διακοπή είναι εφικτή

και η εν λόγω θεραπεία δεν είναι απαραίτητη ή αναντικατάστατη.

Εάν η θεραπεία είναι σημαντική και αναντικατάστατη, η επαναχορήγηση του ύποπτου φαρμάκου για την πρόκληση της ADR μπορεί να εξετασθεί, **με απόλυτη αντένδειξη βέβαια τις περιπτώσεις όπου οι ADRs είναι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.**

Οι γιατροί, όπως και οι νοσηλευτές, οι οδοντίατροι και οι φαρμακοποιοί, πρέπει να αναφέρουν τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες με την Κίτρινη Κάρτα στον ΕΟΦ.

Η κίτρινη κάρτα του ΕΟΦ υπάρχει μέσα στο Εθνικό Συνταγολόγιο, είναι αναρτημένη στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ ([www.eof.gr](http://www.eof.gr)), στην ιστοσελίδα του ΣΦΕΕ ([www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)), ενώ διατίθεται και από τον ΕΟΦ, Μεσογείων 284, τηλ 2106507 200.

Από το 2005, το σύνολο των ADRs στην ΕΕ συγκεντρώνεται στη βάση του EMEA Eudravigilance.

## Πρόληψη & Θεραπεία

Η πρόληψη απαιτεί καλή γνώση των φαρμάκων και των πιθανών ΑΕ. Έλεγχος για πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις πρέπει να προηγείται της συνταγογράφησης και να επαναλαμβάνεται, όταν τα θεραπευτικά σχήματα τροποποιούνται.

Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στην έναρξη ή την επιλογή δοσολογίας σε ηλικιωμένους.

Ένα πλήρες ιατρικό & φαρμακευτικό ιστορικό του ασθενούς βοηθά σημαντικά στην πρόληψη, κυρίως



των δόσοεξαρτώμενων ADRs, οι οποίες, εάν εμφανισθούν, μπορούν να αντιμετωπισθούν, κατ' αρχάς με μείωση της δόσολογίας ή και διακοπή της ή με χορήγηση φαρμάκων άλλης κατηγορίας.


Σε αλλεργικού ή ιδιοσυγκρασιακού τύπου ADRs, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μην γίνεται επαναχορήγηση του.

Σε περίπτωση αλλεργικού τύπου ADRs, πρέπει να χορηγούνται φάρμακα άλλης θεραπευτικής κατηγορίας και ουδέποτε άλλο φάρμακο της ίδιας τάξεως.

### **Στατιστικά δεδομένα Τμήματος ΦΕ/ΕΟΦ**

Τη δεκαετία 1986 - 1995, οι κίτρινες κάρτες δεν ξεπέρασαν τις 1.000, ενώ το διάστημα 1996 – 2000 έφτασαν στον ΕΟΦ μόλις 1.869 κίτρινες κάρτες. Από το 2001, η εικόνα γίνεται εμφανώς καλύτερη, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης.

Το 2001 έγιναν 794 αναφορές, το 2002 ο αριθμός τους ανήλθε στις 1.104, το 2003 αυξήθηκαν κατά 170, φθάνοντας δηλαδή τις 1.274. Το 2004 ο αριθμός των αναφορών για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων δεν παρουσίασε αξιόλογη μεταβολή, ενώ 1.319 και 1.309 ήταν οι κίτρινες κάρτες που έλαβε ο ΕΟΦ για τα έτη 2004 και 2005, αντιστοίχως. Σημαντική άνοδος των αναφορών καταγράφεται για το 2006, με τον ΕΟΦ να λαμβάνει 1.460 αναφορές, αλλά και το 2007, με 1.591 κίτρινες κάρτες.



Πηγές του ΕΟΦ, ωστόσο, επισημαίνουν ότι η όποια πρόοδος «πιστώνεται» περισσότερο στις φαρμακοβιομηχανίες, παρά στους Έλληνες γιατρούς.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι εκείνες που στέλνουν τις περισσότερες αναφορές και όχι οι γιατροί και οι φαρμακοποιοί, παρότι οι τελευταίοι βρίσκονται μέσα στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Εκτιμάται ότι τουλάχιστον έξι στις δέκα αναφορές γίνονται από τις φαρμακοβιομηχανίες.

Αλλά και από τους γιατρούς, περισσότερο ζήλο στη συμπλήρωση των κίτρινων καρτών δείχνουν κυρίως οι νοσοκομειακοί, για τους οποίους είναι ευλόγως πιο εύκολη η παρακολούθηση των ασθενών μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου.

Ωστόσο, η ανταπόκριση του υγειονομικού κόσμου της Ελλάδας στη συμπλήρωση της κίτρινης κάρτας δεν κρίνεται από τους αρμοδίους ικανοποιητική.

**Αν και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, κάθε χώρα θα πρέπει να έχει τουλάχιστον 200 κίτρινες κάρτες ανά εκατομμύριο πληθυσμού, η Ελλάδα απέχει αρκετά ακόμη από το να συγκεντρώσει τις 2.000 κάρτες που της αναλογούν.**

Για να επιτευχθεί η δέουσα ευαισθητοποίηση στην αποστολή αναφορών μέσω κίτρινων καρτών, θα πρέπει να εξετασθεί η βελτιστοποίηση της εξοικείωσης των υγειονομικών σε προπτυχιακό, μεταπτυχιακό αλλά και συνεχιζόμενη εκπαίδευσης επίπεδο σε θέματα έρευνας & ανάπτυξης και ΦΕ, στις φαρμακευτικές & ιατρικές σχολές.

## Η αναγκαιότητα της Φαρμακοεπαγρύπνησης


Η Φαρμακοεπαγρύπνιση, ως σύστημα επιτήρησης και αξιολόγησης των στοιχείων ασφάλειας των φαρμάκων, είναι ένα διεθνές πλαίσιο εργασίας και συνυπευθυνότητας όλων των εταιριών της υγείας:

- των υγειονομικών (ιατρών, φαρμακοποιών, νοσηλευτών, οδοντιάτρων)
- των αρχών φαρμάκων
- της πολιτικής και των συστημάτων υγείας
- των πανεπιστημίων &
- της φαρμακοβιομηχανίας.

Κάθε εκπαιδευτική & ερευνητική πρωτοβουλία στο πεδίο της φαρμακοεπαγρύπνησης και φαρμακοεπιδημιολογίας θα συμβάλει ουσιαστικά στην παροχή καλύτερων και ασφαλέστερων φαρμάκων.

Η υποχρέωση - δέσμευση αυτή ασκείται κατ' αρχάς στην προεγκριτική φάση, κυρίως με τη συλλογή και ανάλυση των προκλινικών & κλινικών δεδομένων ασφαλείας, τα οποία αξιολογούνται από τις εγκριτικές αρχές φαρμάκων FDA/EMEA/ΕΟΦ κ.λπ., προκειμένου να εγκριθούν, εφόσον το όφελος υπερτερεί των ενδεχόμενων κινδύνων.

Κατά την έγκρισή τους, συμφωνείται ή οριστικοποιείται το εγκεκριμένο κείμενο οδηγιών χρήσεώς τους [SmPC - PPI - Περίληψη Χαρακτηριστικών (ΠΧΠ) για τους υγειονομικούς και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) για τους ασθενείς], βάσει των οποίων πρέπει να γίνεται η συνταγογράφηση και η χρήση τους.



Επιπρόσθετα, συμφωνείται και εγκρίνεται από τις αρχές το σχέδιο διαχείρισης κινδύνων (Risk Management Plan), το οποίο εφαρμόζεται κατά την κυκλοφορία κάθε νέου φαρμάκου και βάσει των δεδομένων του αναθεωρείται η ΠΧΠ και το ΦΟΧ στη διάρκεια της μετεγκριτικής φάσης των φαρμάκων.

Επειδή η ασφάλεια και το καλώς έχειν των ασθενών αποτελεί υψίστης σημασίας προτεραιότητα για τη φαρμακοβιομηχανία που βασίζεται στην έρευνα και ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ο ΣΦΕΕ, υποστηρίζοντας την καλλιέργεια και ενίσχυση κουλτούρας συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στα ζητήματα φαρμακοεπαγρύπνησης, μέσω της ειδικευμένης ομάδος επιστημόνων των εταιρειών μελών του, συνεργάζεται με τις αρχές και αναλαμβάνει πρωτοβουλίες, όπως η παρούσα, με την έκδοση του ανά χείρας εγχειριδίου.

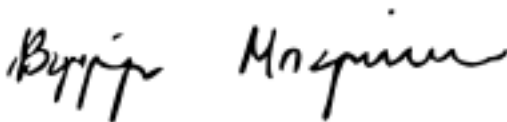
Με την πεποίθηση ότι στο πεδίο της Φαρμακοεπαγρύπνησης απαιτείται υπεύθυνα συνεργασία για την ευθυγράμμιση και υλοποίηση των προσδοκιών όλων των εταίρων της υγείας για ασφαλή φάρμακα για το κοινωνικό σύνολο,

**Δρ. Βαρβάρα Μπαρούτσου**


*Παθολόγος*

*Συντονίστρια Ομάδος Φαρμακοεπαγρύπνησης*

*ΣΦΕΕ*



Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως Φαρμακοεπαγρύπνηση ορίζεται η επιστήμη και οι αντίστοιχες δραστηριότητες που αφορούν στην ανίχνευση, στην εκτίμηση, στην κατανόηση και στην πρόληψη των ανεπιθύμητων επιδράσεων των φαρμάκων ή οποιωνδήποτε άλλων πιθανών προβλημάτων σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων<sup>(1)</sup>. Σήμερα διαπιστώνεται μια έντονη κινητοποίηση τόσο εκ μέρους των Υγειονομικών Αρχών παγκοσμίως όσο και εκ μέρους της φαρμακοβιομηχανίας σχετικά με τη Φαρμακοεπαγρύπνηση, αν και οι πρώτες σχετικές ενέργειες καταγράφονται αρκετά παλαιότερα. Το 1848 στην Αγγλία, η 15χρονη Hannah Greener, αφού υπεβλήθη σε αναισθησία με χλωροφόρμιο, το οποίο μόλις είχε εισαχθεί στη θεραπευτική ως αναισθητικό, για μια επέμβαση ρουτίνας, κατέληξε, πιθανώς εξαιτίας ενός επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής. Με αφορμή το γεγονός αυτό, το περιοδικό *Lancet* συνέστησε μια επιτροπή η οποία καλούσε τους ιατρούς στη Βρετανία και στις αποικίες της να αναφέρουν θανάτους σχετιζόμενους με χορήγηση αναισθητικών, κάτι που αποτέλεσε τον πρόδρομο των αυθόρμητων αναφορών για ύποπτες συσχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ευρήματα που προέκυψαν δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό το 1893<sup>(2)</sup>. Το 1906 ιδρύθηκε στις ΗΠΑ ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων FDA (Food and Drug Administration) και θεσπίστηκε η σχετική νομοθεσία, με σκοπό την εποπτεία των αρχών στην παρασκευή των φαρμάκων<sup>(3)</sup>. Ωστόσο, το 1937 διαπιστώθηκαν 107 θάνατοι από τη χρήση διαιθυλενογλυκόλης ως διαλύτη για το σουλφανιλαμίδιο, κάτι που οδήγησε σε τροποποίηση της σχετικής νομο-



θεσίας της χώρας το 1938, ώστε να εμποδιστεί η χρήση μη ασφαλών συστατικών στην παρασκευή φαρμάκων ή αναληθών διαφημιστικών ισχυρισμών<sup>[2]</sup>. Το πιο καθοριστικό όμως γεγονός για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση συνέβη το 1961, όταν ο Αυστραλός γυναικολόγος William McBride ανέφερε μια αύξηση κατά 20% στις δυσμορφίες των νεογνών και την εμφάνιση μιας έως τότε σπάνιας δυσμορφίας, της φωκομελίας, σχετιζόμενης με τη χρήση του φαρμάκου θαλιδομίδη κατά την κύηση. Το φάρμακο αυτό δεν είχε ελεγχθεί επαρκώς για τερατογόνες επιδράσεις, αν και παρόμοιες δυσμορφίες παρατηρήθηκαν κατόπιν στον κόνικλο και, σε υψηλές δόσεις, στον επίμου. Οι συνέπειες ήταν ιδιαίτερα οδυνηρές στην τότε Δυτική Γερμανία (πάνω από 4000 άτομα, ενώ συνολικά ο αριθμός των παιδιών που γεννήθηκαν με σοβαρές δυσμορφίες παγκοσμίως υπολογίζεται μεταξύ 6000 και 12000), όπου το φάρμακο ήταν μη συνταγογραφούμενο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η εταιρεία που διακινούσε το φάρμακο να το αποσύρει από την αγορά στις 25 Νοεμβρίου του 1961<sup>[2,3]</sup>. Η περίπτωση της θαλιδομίδης αποτέλεσε το κίνητρο για την ανάπτυξη διαφόρων συστημάτων αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, μέσω της θέσπισης σχετικής νομοθεσίας, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ (όπως τροποποίηση του US Federal Food and Drugs Act, το 1962, εισαγωγή της «κίτρινης κάρτας» στην Αγγλία, το 1964). Το 1983 δε, στην Αγγλία, μετά από ενοχοποίηση και επακόλουθη απόσυρση του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους βενοξαπροφαίνη, λόγω πρόκλησης φωτοευαισθησίας και σοβαρής ηπατοτοξικότητας, καθώς

και του υπογλυκαιμικού παράγοντα υδροχλωρική φαινφορμίνη, λόγω 50 θανάτων από γαλακτική οξείδωση, συστάθηκε από την αρμόδια επιτροπή για την ασφάλεια των φαρμάκων μια ομάδα εργασίας, η οποία κατέληξε στη διατύπωση 29 συστάσεων, η πλειονότητα των οποίων αφορούσε στη μειωμένη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών και ενθάρρυνε την ενίσχυση της χρήσης της κίτρινης κάρτας, ενώ ακολούθως συνιστούσε οι μελέτες ασφάλειας πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά να είναι επαρκούς μεγέθους και προέτρεπε τις εταιρείες για τη διεξαγωγή μελετών παρακολούθησης της ασφάλειας των φαρμάκων μετά την κυκλοφορία τους<sup>[2]</sup>. Τα προαναφερθέντα αποκτούν ιδιαίτερη βαρύτητα αν ληφθεί επίσης υπ' όψιν η μετα-ανάλυση των Lazarou et al που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Journal of American Medical Association* το 1998, σύμφωνα με την οποία 6,7% των ασθενών που νοσηλεύονται στα νοσοκομεία των ΗΠΑ εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>[4]</sup>. Σημαντικό ρόλο για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση παίζει επίσης η βάση δεδομένων που έχει ιδρύσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στην Ουψάλα της Σουηδίας και είναι γνωστή ως Collaborating Center For International Drug Monitoring ή ως Uppsala Monitoring Center (UMC), η οποία συγκεντρώνει πληροφορίες Φαρμακοεπαγρύπνησης από μεγάλο αριθμό χωρών παγκοσμίως και δέχεται κατά μέσον όρο 150.000 αναφορές ετησίως<sup>[5]</sup>. Ιδιαίτερα δε καταλυτική για την εξέλιξη στον τομέα της Φαρμακοεπαγρύπνησης είναι η δημιουργία της βάσης δεδομένων Eudravigilance και η ηλεκτρονική αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.

## Αίτια ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>(6)</sup>

### *Φαρμακευτικά αίτια ανεπιθύμητων ενεργειών:*

το σπουδαιότερο φαρμακευτικό αίτιο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών τύπου Α (βλ. κατωτέρω) είναι η αλλαγή στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, που μπορεί να αλλάξει τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου, με δυσάρεστα μερικές φορές αποτελέσματα. Για παράδειγμα, όπως συνέβη στην Αυστραλία, όπου η αλλαγή ενός εκδόχου (αντί θειικού ασβεστίου χρησιμοποιήθηκε λακτόζη) σε δισκία φαινυτοΐνης, αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής του στο αίμα και τα επακόλουθα από αυτή δυσάρεστα αποτελέσματα. Στον τύπο Β ανεπιθύμητων ενεργειών, ως φαρμακευτικό αίτιο μπορεί να είναι καταρχάς οι προσμίξεις. Είναι γνωστό ότι στα φάρμακα, εκτός από το καθαρό προϊόν, μπορεί να υπάρχουν προσμίξεις, είτε ως παραπροϊόντα που παράγονται κατά τη σύνθεση της πρώτης ύλης είτε ως υπολείμματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν κατά την παρασκευή ενός προϊόντος. Όλα αυτά μπορεί να εμφανίζουν κάποια τοξικότητα ή να προκαλούν κάποια αλλεργική αντίδραση που δεν έχει καμιά σχέση με το κύριο προϊόν. Άλλα αίτια είναι τα προϊόντα αποικοδόμησης. Ορισμένα φάρμακα κατά την παραμονή τους μπορεί να διασπασθούν και να οδηγήσουν σε τοξικά προϊόντα (όπως π.χ. οι τετρακυκλίνες). Αλλά και τα έκδοχα μπορεί να έχουν κάποια υπαιτιότητα, όπως π.χ. η αιθυλενογλυκόλη που είναι τοξική ή τα έκδοχα που τροποποιούν τη βιοδιαθεσιμότητα. Τα βελτιωτικά της γεύσης ή οι χρωστικές και οτιδήποτε άλλο προστίθεται στη φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη



ενέργεια τύπου Β, όπως π.χ. κάποια αλλεργική αντίδραση.

***Φαρμακοκινητικά αίτια ανεπιθύμητων ενεργειών:***

αφορούν σε οποιαδήποτε μεταβολή στην απορρόφηση, στην κατανομή, στη βιομετατροπή ή στην απέκκριση ενός φαρμάκου και συνήθως οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α.

***Φαρμακοδυναμικά αίτια ανεπιθύμητων ενεργειών:***

ορισμένα φάρμακα που εμφανίζουν διαφορές ως προς την ευαισθησία των υποδοχέων μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α. Παρόλο που γίνεται συχνά αναφορά σε υποδοχείς και σε ουσίες που η στερεοχημική δομή τους επιτρέπει να αντιδρούν με τους υποδοχείς αυτούς, λίγα είναι γνωστά για την ποσοτική αντίδραση με τον υποδοχέα. Άλλοι αντιδρούν με πιο έντονο τρόπο και άλλοι με πιο υποεργική δράση. Ακόμη, οι διαταραχές της ομοιόστασης, μπορεί να οδηγήσουν σε τύπου Α ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι γνωστό ότι εάν διαταραχθεί η γενική κατάσταση του οργανισμού, η διαταραχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία αλλιώς δεν θα εμφανιζόταν. Αυτό π.χ. μπορεί να εμφανισθεί στους καρδιοπαθείς που παίρνουν δακτυλίτιδα, με τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών, οπότε η τοξικότητα της δακτυλίτιδας αυξάνεται. Επίσης, η εμφάνιση του εξωπυραμιδικού συνδρόμου με τη λήψη φαινοθειαζινών έχει παρατηρηθεί ότι είναι πιο συχνή σε ψυχικά ασθενείς, ο οποίοι εμφανίζουν γενικότερες διαταραχές της ομοιόστασης του οργανισμού τους. Φαρμακοδυναμικά αίτια που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Β είναι η έλλειψη του ενζύμου G6PD,

η ιδιοσυγκρασία και η αλλεργία. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μια αιμολυτική κρίση, η πορφυρία, η κακοήθης υπερπυρεξία και η περιοδική παράλυση που συμβαίνει σε διαταραχές του καλίου μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Β.

**Πίνακας 1:**  
**Αίτια πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών τύπου Α και Β<sup>(6)</sup>**

Φαρμακευτικά	Τύπος Α	Τύπος Β
	Αλλαγή στη σύνθεση	Παραπροϊόντα κατά την παρασκευή  Έκδοχα Βελτιωτικά γεύσης Χρώματα
<b>Φαρμακοκινητικά (Μεταβολές)</b>		
	Απορρόφηση Κατανομή Βιομετατροπή Απέκκριση	
<b>Φαρμακοδυναμικά</b>		
	Ευαισθησία υποδοχέων Διαταραχές ομοιόστασης	Έλλειψη G6PD Αιμοσφαιρινοπάθειες Πορφυρία  Κακοήθης υπερπυρεξία  Περιοδική παράλυση  Ανοσολογικές αντιδράσεις

### ***Αλληλεπίδραση φαρμάκων:***

Η ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσότερων φαρμάκων που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα συνήθως την ελάττωση της αποτελεσματικότητας ή την αύξηση της τοξικότητας ενός εκάστου των φαρμάκων του συνδυασμού<sup>[7]</sup>.

Επίσης, στις αλληλεπιδράσεις υπάγονται και οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά, φαρμάκων με περιβαλλοντικούς ή βιομηχανικούς ρυπαντές και φαρμάκων με κάπνισμα, καθώς και οι επιδράσεις διαφόρων φαρμάκων σε εργαστηριακές εξετάσεις. Οι καταστάσεις εκείνες που εμφανίζουν ιδιαίτερη επικινδυνότητα για εκδήλωση ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων είναι: οι πολλοί θεράποντες ιατροί, οι πολλές φαρμακολογικές δράσεις κάθε φαρμάκου, η σύγχρονη λήψη συνταγογραφούμενων και μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, η μη συμμόρφωση του ασθενούς με τις οδηγίες χρήσης του φαρμάκου, η σύγχρονη λήψη φαρμάκου με οινόπνευμα ή άλλα εξαρτησιογόνα φάρμακα και ο αριθμός των λαμβανόμενων φαρμάκων<sup>[8]</sup>.

### ***Αναγνώριση:***

Αποτελεί το πρώτο στάδιο για τη διερεύνηση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος, ώστε να χαρακτηριστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια.

Είναι δηλαδή το στάδιο εκείνο κατά το οποίο θα πρέπει να επιλεγούν τα συμβάντα εκείνα που θέτουν στον επαγγελματία υγείας την υπόνοια ότι μπορεί να οφείλονται σε ένα φάρμακο. Η επιλογή αυτή θα πρέπει να γίνεται κατά τρόπο αντικειμενικό, με

βάση ορισμένα κριτήρια που πηγάζουν από τον ορισμό της ανεπιθύμητης ενέργειας<sup>(6)</sup>.

### ***Ανεπιθύμητη Ενέργεια (επιστ.):***

Κάθε μεταβολή της νοσολογικής κατάστασης ενός ασθενούς προς το χειρότερο, μεταβολή για την οποία πιστεύεται ότι θα μπορούσε να οφείλεται σε ένα φάρμακο που χορηγήθηκε σε συνήθεις δόσεις και για την ανάταξη της οποίας απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση η οποία -μπορεί επίσης να- επιβάλλει την ελάττωση των δόσεων ή τη διακοπή της θεραπείας. Είναι ακόμα δυνατό να εξασφαλιστεί μια πρόβλεψη παρουσίας ενός ασυνήθιστου κινδύνου για τον ασθενή, σε περίπτωση μεταγενέστερης θεραπείας με το ίδιο φάρμακο<sup>(7)</sup>.

- Τύπου A (Augmented) Ανεπιθύμητες Ενέργειες: είναι εκείνες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που εκδηλώνονται ως υπέρβαση της κύριας ή κάποιας δευτερεύουσας, γνωστής όμως, ενέργειας ενός φαρμάκου και ως εκ τούτου είναι προβλέψιμες<sup>(7,9)</sup>.
- Τύπου B (Bizarre) Ανεπιθύμητες Ενέργειες: είναι εκείνες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που δεν έχουν σχέση με την ή τις φαρμακολογικές ενέργειες μιας ουσίας, όπως π.χ. συμβαίνει με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας<sup>(7,9)</sup>.
- Τύπου C (Chronic) Ανεπιθύμητες Ενέργειες: είναι εκείνες οι αντιδράσεις που οφείλονται σε μακροχρόνια έκθεση στο φάρμακο, όπως η νεφροπάθεια από αναλγητικά ή ο σακχαρώδης διαβήτης από ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά<sup>(9)</sup>.
- Τύπου D (Delayed) Ανεπιθύμητες Ενέργειες: είναι

εκείνες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που εμφανίζονται όψιμα, μετά τη χρήση του φαρμάκου, όπως η τερατογένεση και η καρκινογένεση<sup>(9)</sup>.

- Τύπου E (Ending) Ανεπιθύμητες Ενέργειες: είναι εκείνες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που εμφανίζονται με την αιφνίδια διακοπή χρονίως χορηγούμενων φαρμάκων, όπως οι αντιδράσεις στέρσης από τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών ή η ταχυκαρδία από τη διακοπή των β- αναστολέων<sup>(9)</sup>.

#### ***Ανεπιθύμητη ενέργεια (κανονιστικά):***

Κάθε δυσάρεστη και μη επιδιωκόμενη αντίδραση σε υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν, σχετιζόμενη με οποιαδήποτε χορηγηθείσα δόση<sup>(19)</sup>.

#### ***Ανεπιθύμητο συμβάν:***

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<sup>(19)</sup>.

#### ***Αλλεργικές αντιδράσεις/αναφυλακτικό σοκ:***

Πρόκειται για αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες έχουν τις εξής ιδιαιτερότητες: α) δεν υπάρχει καμία ιδιαίτερη συσχέτιση μεταξύ της χημικής δομής ή του είδους ή του μηχανισμού της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου και της εκδήλωσης υπερευαισθησίας σε ένα άτομο, β) απαιτείται ελάχιστη δόση του φαρμάκου για να εμφανισθούν, γ) πρέπει να προϋπήρξε προευαισθητοποίηση του ατόμου από την ίδια ή κάποια άλλη ουσία, δ) τα αλλεργικά συμπτώματα, παρόλο που μπορούν να προκληθούν

από τελείως διαφορετικές ουσίες, είναι κατά βάση όμοια, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι μπορεί να εκδηλώνονται σε όλες τις περιπτώσεις και ε) ο μηχανισμός εκδήλωσής τους είναι σχεδόν πάντοτε ο ίδιος<sup>(10)</sup>.

### **Ανοσολογικές αντιδράσεις:**

Ταξινομούνται σε τέσσερις τύπους κατά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας<sup>(9)</sup>:

- Τύπου I (αναφυλαξία, άμεση υπερευαισθησία): αναπτύσσεται αντίδραση μεταξύ του φαρμάκου ή ενός μεταβολίτη του και των IgE ανοσοσφαιρινών της επιφάνειας των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων, με αποτέλεσμα απελευθέρωση φαρμακολογικών μεταβιβαστών, όπως ισταμίνης, 5-υδροξυτρυπταμίνης, κινινών, παραγώγων αραχιδονικού, και πρόκληση αλλεργικής απάντησης με κνίδωση, ρινίτιδα, βρογχικό άσθμα, αγγειοοίδημα, αναφυλακτικό shock. Οι υπεύθυνες ουσίες μπορεί να είναι πενικιλίνη, στρεπτομυκίνη, τοπικά αναισθητικά, ιωδιούχα σκιαγραφικά.
- Τύπου II (κυτταροτοξικές): κυκλοφορούντα IgG, IgM, ή IgA αντισώματα ενώνονται με τα απένια (φάρμακο) και πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. Το σύμπλεγμα απένιο-πρωτεΐνη-αντίσωμα ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και επέρχεται λύση του κυττάρου. Στον τύπο αυτό ανήκουν η θρομβοκυταροπενία που προκαλείται από την κινιδίνη ή την κινίνη, η ουδετεροπενία της ριφαμπικίνης, της φαινυλβουταζόνης, της καρβιμαζόλης και η αιμολυτική αναιμία των πενικιλινών.

- Τύπου III (ανοσοσυμπλεγμάτων): το σύμπλεγμα απενίου-πρωτεΐνης ενώνεται με τα κυκλοφορούντα IgG αντισώματα και εναποτίθεται στους ιστούς, όπου ενεργοποιείται το συμπλήρωμα και επέρχεται βλάβη του ενδοθηλίου των τριχοειδών. Προκαλείται ορονοσία, κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα από πενικιλίνες, στρεπτομυκίνη και σουλφοναμίδες, οξεία διάμεση νεφρίτιδα από πενικιλίνες, ΜΣΑΦ, διουρητικά.
- Τύπου IV (κυτταρική ή όψιμη υπερευαισθησία: το αντιγονικό σύμπλεγμα απενίου-πρωτεΐνης ευαισθητοποιεί T-λεμφοκύτταρα, η αντίδραση αντιγόνου-λεμφοκυττάρων προκαλεί φλεγμονή, όπως δερματίτιδα εξ επαφής των τοπικών αναισθητικών, αντιισταμινικών, αντιβιοτικών και αντιμυκητιασικών.

#### **Αποστολή:**

Η εργασία της συσκευασίας για αποστολή και η αποστολή παραγγελθέντων φαρμάκων για κλινικές δοκιμές<sup>(14)</sup>.

#### **Αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία της Ετήσιας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών:**

Η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως<sup>(15)</sup>.

#### **Αρχική (γενέθλιος) ημερομηνία της Εξαμηνιαίας Έκθεσης Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών:**

Η ημερομηνία της πρώτης έγκρισης της πρώτης παρεμβατικής κλινικής δοκιμής με το συγκεκριμένο ερευνητικό προϊόν, παγκοσμίως<sup>(15)</sup>.

### ***Απροσδόκητη ανεπιθύμητη ενέργεια:***

Ανεπιθύμητη ενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμφωνεί με τις υπάρχουσες πληροφορίες για το προϊόν<sup>(19)</sup>.

### ***Αυθόρμητη αναφορά επαγγελματιών υγείας (spontaneous report):***

Κάθε αναφορά που έρχεται στην αντίληψη του ΚΑΚ από επαγγελματία του τομέα της υγείας<sup>(15)</sup>.

### ***Βλαπτικότητα:***

Η ικανότητα ενός φυσικού ή χημικού παράγοντα, γενικότερα, να προκαλεί βλάβη της υγείας ή θάνατο<sup>(11)</sup>.

### ***Δευτερογενείς επιδράσεις:***

Αφορούν στις έμμεσες συνέπειες της κυρίας δράσης του φαρμάκου, όπως η υποβιταμίνωση Κ, από την αλλοίωση της χλωρίδας του εντέρου από τα αντιβιοτικά<sup>(9)</sup>.

### ***Δηλητήριο:***

Ως δηλητήριο θεωρείται κάθε ουσία, η οποία μπορεί να προκαλέσει βλάβη της υγείας ή θάνατο στον άνθρωπο ή/και στους απογόνους του<sup>(6)</sup>.

### ***Δοσοεξαρτώμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες:***

Πρόκειται για ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται σε φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική επίταση μιας γνωστής φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου.

Μπορεί να είναι ίδια με τη θεραπευτική (ινσουλίνη - υπογλυκαιμία) ή άλλη, παράλληλη της θεραπευτικής (αντιχολινεργική δράση των τρικυκλικών αντικατα-



θλιπτικών, ξηροστομία, επίσχεση). Συμβαίνουν εξαιτίας διαφορών στις φαρμακευτικές, φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμακευτικού προϊόντος, συχνά δε λόγω πάθησης ή φαρμακογενετικών χαρακτηριστικών του ασθενούς<sup>(9)</sup>.

#### ***Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ, PSUR):***


Είναι το μέσο δια του οποίου γνωστοποιούνται στον ΕΟΦ και τις υπόλοιπες αρμόδιες αρχές όλα τα δεδομένα ασφάλειας που έχουν έλθει στην αντίληψη της Εταιρείας από την παγκόσμια εμπειρία κατά τη διάρκεια μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου μετά την έγκριση ενός φαρμακευτικού προϊόντος<sup>(15)</sup>.

#### ***Εκτός ΕΟΧ:***

Το SUSAR εκδηλώθηκε σε χώρα εκτός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ)<sup>(15)</sup>.

#### ***Εκτατική Φαρμακοεπαγρύπνιση:***

Είναι η ανακοίνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στην έκταση και στο μέτρο που εμφανίζονται υπό τις συνθήκες συνθήκες χρησιμοποίησης των φαρμάκων. Αφορά κυρίως στην κίτρινη κάρτα, η οποία αποστέλλεται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων στους ιατρούς, οι οποίοι και απαντούν. Η εκτατική Φαρμακοεπαγρύπνιση βασίζεται σε τρία στάδια: το πρώτο είναι η λήψη των δεδομένων, κυρίως από τους επαγγελματίες υγείας. Το δεύτερο είναι οι περιορισμοί. Αφορούν στην οριοθέτηση του όρου ανεπιθύμητη ενέργεια με βάση τον οποίο συλλέγονται, καταγράφονται και αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις Υγειονομικές Αρχές.



Το τρίτο στάδιο είναι ο τρόπος καταγραφής και διαβίβασης.

Αφού η αναφορά αποσταλεί στον παραλήπτη (Υγειονομικές Αρχές, Υπεύθυνος κυκλοφορίας του φαρμάκου, Χορηγός κλινικής μελέτης), θα πρέπει να γίνει επικύρωση των στοιχείων.

Ακολουθεί, δηλαδή, το στάδιο της απόδειξης της ενοχοποίησης του συγκεκριμένου φαρμάκου. Δηλαδή απομένει στον αρμόδιο παραλήπτη της αναφοράς η χρησιμοποίηση των συλλεχθέντων στοιχείων και η αξιοποίησή τους.

Τα πλεονεκτήματα του τρόπου αυτού συλλογής ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ότι είναι μια πολύ απλή μέθοδος, με χαμηλό κόστος, αφορά στο σύνολο του πληθυσμού και στο σύνολο των φαρμάκων σε μια χώρα. Καταγράφει σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες και παρακολουθεί επί μακρύ χρονικό διάστημα την πορεία ενός φαρμάκου για κάποια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εκδηλωθεί πολύ καιρό μετά την κυκλοφορία του.

Τα μειονεκτήματά της είναι το ενδεχόμενο μη αναφοράς ήδη γνωστών ανεπιθυμητών ενεργειών, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστή η συχνότητά τους, ότι δεν αντικατοπτρίζει την πραγματικότητα διότι επαφίεται στη διάθεση του κάθε επαγγελματία υγείας να αναφέρει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, κάτι που πολύ συχνά δεν συμβαίνει. Επίσης, σχετίζεται με την κατανάλωση ενός φαρμάκου σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό που ενδιαφέρει, όμως, από άποψης επιδημιολογικής διερεύνησης είναι ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανάλογα με

τη γενική κατανάλωση του φαρμάκου. Η διαπίστωση ότι εμφανίστηκε ένας αριθμός από ανεπιθύμητες ενέργειες από ένα συγκεκριμένο φάρμακο δεν εξυπηρετεί, αν αυτή δεν συσχετισθεί με την κατανάλωση του φαρμάκου, ώστε να διαπιστωθεί η συχνότητα εμφάνισής της. Τέλος, αποτελεί πρόβλημα η έλλειψη συνεργασίας μεταξύ των ειδικών. Για παράδειγμα σ' ένα νοσοκομείο που θα εμφανισθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να συζητηθεί από ένα επιτελείο ειδικών ιατρών και φαρμακολόγων και να τεκμηριωθεί έτσι μια σωστότερη σχέση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος, ένα σωστότερο συμπέρασμα. Υπάρχει, επίσης, καθυστέρηση επιβεβαίωσης, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι και κάποια χρόνια<sup>[6]</sup>.

#### ***Ελαφρές ανεπιθύμητες ενέργειες:***

Αυτές οι οποίες δεν απαιτούν θεραπεία ή εισαγωγή σε νοσοκομείο<sup>[6,7]</sup>.

#### ***Εμβρυοτοξικότητα:***

Αναφέρεται γενικά στην ιδιότητα ορισμένων παραγόντων να επηρεάζουν δυσμενώς το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης, επήρεια η οποία εμφανίζεται ως το αποτέλεσμα της τοξικής δράσης ενός φαρμάκου ή μιας άλλης, γενικότερα, δράσης ενός φαρμάκου ή μιας άλλης, γενικότερα, χημικής ουσίας<sup>[7]</sup>.

#### ***Ενοχοποίηση:***

Κατά το στάδιο αυτό, η παρατήρηση που έλαβε χώρα κατά το στάδιο της αναγνώρισης (βλ. ανωτέρω) θα πρέπει να υποβληθεί σε κάποια δοκιμασία επιβεβαίωσης, ώστε αφενός μεν να επιβεβαιώσει ότι το

ανεπιθύμητο συμβάν είναι πράγματι κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, αφετέρου δε να εκτιμηθεί η πιθανότητα της σχέσης «αιτίου-αιτιατού» μεταξύ της λήψης ενός συγκεκριμένου φαρμάκου και της εμφάνισης μια συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας<sup>(6)</sup>.

### ***Εντατική Φαρμακοεπαγρύπνηση:***

Είναι η μελέτη του προβλήματος σε περιορισμένο χρόνο ή και χώρο. Αυτό μπορεί να γίνει κατά ασθενή, κατά φάρμακο ή κατά ανεπιθύμητη ενέργεια.

- α) Μελέτη κατά ασθενή: καταγράφονται για ορισμένο χρονικό διάστημα όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε έναν αριθμό ασθενών που πάσχουν από το ίδιο νόσημα και παίρνουν διάφορα φάρμακα. Μ' αυτόν τον τρόπο, μπορεί να βρεθεί η συχνότητα εμφάνισης μιας ανεπιθύμητης ενέργειας, η βαρύτητά της, αλλά και να προσδιορισθούν οι ευαίσθητες ομάδες.
- β) Μελέτη κατά φάρμακο: καταγράφονται για ορισμένο χρονικό διάστημα όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε έναν αριθμό ασθενών που παίρνουν το ίδιο φάρμακο.
- γ) Μελέτη κατά ανεπιθύμητη ενέργεια: καταγράφονται για ορισμένο χρονικό διάστημα οι περιπτώσεις εμφάνισης ενός τύπου ανεπιθύμητης ενέργειας σε έναν αριθμό ασθενών που παίρνουν διάφορα φάρμακα. Υπολογίζονται π.χ. οι ίκτεροι οι οποίοι εμφανίστηκαν σ' έναν ορισμένο πληθυσμό και διερευνάται σε πόσους από αυτούς είχε χορηγηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο ή ποιο φάρμακο χορηγήειτο σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κατά την εντατική Φαρμακοεπαγρύπνηση χρησιμοποιούνται μέθοδοι ακριβείας ή μέθοδοι υπολογισμού.

Στις μεθόδους ακριβείας ανήκουν οι **Προοπτικές** και οι **Αναδρομικές** έρευνες. Η αναδρομική έρευνα δίνει γρήγορα και εύκολα στοιχεία από τα οποία μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα, αλλά πολλές φορές λείπουν στοιχεία χρήσιμα και απαραίτητα για την αξιολόγηση και μπορεί έτσι να οδηγηθούμε σε λανθασμένα συμπεράσματα. Αντίθετα, οι προοπτικές έρευνες είναι σωστά σχεδιασμένες, υπάρχει ένα σωστό πρωτόκολλο και μπορούν να εξαχθούν ορθότερα συμπεράσματα. Υπάρχει, όμως, το πρόβλημα ότι είναι χρονοβόρες. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται πολύ καιρό, ώστε να έχουμε τα συμπεράσματά μας.

Στις μεθόδους υπολογισμού ανήκουν η καταγραφή νοσηρότητας και θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό και οι μέθοδοι υπολογισμού της επικινδυνότητας<sup>[6]</sup>.

#### **Επικινδυνότητα:**

Η πιθανότητα ο φυσικός ή χημικός παράγων να εκδηλώσει τη βλαπτικότητά του κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες<sup>[11]</sup>.

#### **Επιστολή "Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας" ή "Αγαπητέ Ιατρέ" (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC):**

Ειδική επιστολή που αποστέλλεται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος στους γιατρούς μετά από αίτημα του ΕΟΦ, του ΕΜΕΑ ή της Αρμόδιας Αρχής Χώρας Αναφοράς, σε περίπτωση νέων στοιχείων ασφαλείας<sup>[15]</sup>.

### ***Ερευνητής:***

Ιατρός ή πρόσωπο με επάγγελμα αναγνωρισμένο ως κατάλληλο για τη διεξαγωγή έρευνας, λόγω επιστημονικής κατάρτισης και εμπειρίας στη φρονίδα ασθενών. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης σε συγκεκριμένο κέντρο. Εάν η μελέτη στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο επικεφαλής υπεύθυνος για την ομάδα και μπορεί να αποκαλείται «κύριος ερευνητής»<sup>[19]</sup>.

### ***Εγχειρίδιο του ερευνητή:***

Η συγκέντρωση των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν στο/στα υπό έρευνα φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο<sup>[19]</sup>.

### ***Επιτροπή Δεοντολογίας:***

Ανεξάρτητο όργανο, το οποίο απαρτίζεται από επαγγελματίες υγείας και από μη ιατρικά μέλη, των οποίων καθήκον είναι να προστατεύουν τα δικαιώματα, την ασφάλεια και την υγεία των ανθρώπων που συμμετέχουν σε μια μελέτη και να παρέχουν δημόσια διασφάλιση αυτής της προστασίας, εκφέροντας, μεταξύ άλλων, γνώμη για το πρωτόκολλο της μελέτης, την καταλληλότητα των ερευνητών και την επάρκεια των εγκαταστάσεων, καθώς και για τις μεθόδους και τα έγγραφα που χρησιμοποιούνται για την ενημέρωση των συμμετεχόντων προκειμένου να ληφθεί η μετά από ενημέρωση συγκατάθεσή τους<sup>[19]</sup>.

### **Εσπευσμένη διαδικασία:**

Η αναφορά μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στον ΕΟΦ εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την αρχική λήψη των πληροφοριών<sup>(15)</sup>.

### **Θανατηφόρες Ανεπιθύμητες Ενέργειες:**

Αυτές που οδηγούν σε θάνατο του ασθενούς<sup>(7)</sup>.

### **Θεραπευτικός δείκτης:**

Είναι ο αριθμός που προκύπτει από το κλάσμα  $LD_{50}/ED_{50}$  για ένα φάρμακο.

Επίσης εκφράζεται ως  $LD_1/ED_{99}$ , όπου  $LD_1$  αντιπροσωπεύει εκείνη τη δόση του φαρμάκου με την οποία αποθνήσκει το 1% των πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκε και  $ED_{99}$  αντιπροσωπεύει τη δόση εκείνη στην οποία ανταποκρίνεται θετικά το 99% των πειραματοζώων που πήραν το φάρμακο.

Ο θεραπευτικός δείκτης είναι ενδεικτικός του πόσο ακίνδυνο είναι ένα φάρμακο κατά τη χρήση του και αποτελεί κριτήριο για το αν υπάρχουν περιθώρια να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος να εμφανισθούν τοξικά φαινόμενα τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο. Ένα φάρμακο θεωρείται τόσο περισσότερο ασφαλές όσο μεγαλύτερο θεραπευτικό δείκτη διαθέτει<sup>(10)</sup>.

### **Ιατροτεχνολογικά προϊόντα:**

Είναι όργανα, συσκευές, εξοπλισμός και υλικά που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο για διάγνωση, πρόληψη, παρακολούθηση, θεραπεία, ανακούφιση ή επανόρθωση τραύματος ή αναπηρίας, έλεγχο της σύλληψης κ.λπ., τα εμφυτεύσιμα προϊόντα, καθώς και τα προϊόντα που προορίζονται για τη διάγνωση *in vitro*<sup>(16)</sup>.

### ***Κλινική δοκιμή (επιστ.):***

Με τον όρο κλινική δοκιμή περιγράφεται η αξιοποίηση κάθε θεραπευτικής μεθόδου. Κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να περάσει από 4 φάσεις για την αξιοποίηση οποιασδήποτε θεραπευτικής μεθόδου και την αξιολόγηση ενός φαρμάκου.

### ***Κλινική δοκιμή (κανονιστικά):***

Κάθε έρευνα σε ανθρώπους με σκοπό να εξακριβωθούν ή να επαληθευθούν οι κλινικές φαρμακολογικές και/ή άλλες φαρμακοδυναμικές ενέργειες υπό έρευνα προϊόντος(-ων) και/ή να εντοπιστούν τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σ' αυτό(-α) και/ή να μελετηθούν η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του(των) προϊόντος(-ων) αυτού(-ών), ώστε να εξακριβωθεί η ασφάλεια και/ή η αποτελεσματικότητά του(-ς)<sup>[14]</sup>.

### ***Φάση I:***

Η φάση της κλινικής φαρμακολογίας και τοξικότητας. Η φάση αυτή γίνεται σε εθελοντές.

Αφορά στην ασφάλεια και όχι τη δραστηριότητα και έχει σκοπό την ανεύρεση της δόσης του φαρμάκου για τη Φάση II και τη διαπίστωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Περιλαμβάνει επίσης τη μελέτη του μεταβολισμού και της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων. Σ' αυτή τη φάση απαιτείται η συμμετοχή 20-80 ατόμων.

### ***Φάση II:***

Γίνεται για την ανεύρεση της δραστηριότητας του φαρμάκου. Σκοπός είναι επίσης ο διαχωρισμός μιας σειράς ενώσεων ενός φαρμάκου για τη διάκριση



των γνήσιων από τα ανενεργά ή τα τοξικά. Ο απαιτούμενος αριθμός συμμετοχής είναι 100-200 ασθενείς.

#### ***Φάση III:***

Για πολλούς ερευνητές, ο όρος κλινική δοκιμή είναι συνώνυμος με την τρίτη φάση. Η φάση αυτή γίνεται για τη σύγκριση π.χ. ενός φαρμάκου προς την υπάρχουσα κλασική θεραπεία, γι' αυτό και θεωρείται η πιο σημαντική φάση. Ο αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιούνται γι' αυτήν είναι σημαντικός.

#### ***Φάση IV:***

Η φάση αυτή γίνεται σε μεγάλους αριθμούς ασθενών για τη διαπίστωση ανεπιθύμητων ενεργειών, νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και για να γίνει γνωστό το νέο φάρμακο σε μεγάλο αριθμό κλινικών ιατρών.

Από τις φάσεις I και II προκύπτουν πρώιμες παρατηρήσεις, με επιστημονικές και δεοντολογικές επιπτώσεις, που θα πρέπει να διευκρινιστούν και να επιλυθούν πριν αρχίσει η φάση III. Σε κάθε κλινική δοκιμή και ειδικά στη φάση III απαιτείται σχεδιασμός με τυχαιοποιημένη επιλογή ασθενών και ομάδας ελέγχου που να εκπληρώνουν επιστημονικές, δεοντολογικές και οργανωτικές απαιτήσεις. Προϋπόθεση είναι ο ικανός αριθμός ασθενών για σωστό προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία και η εφαρμογή στατιστικών μεθόδων για αποφυγή της προκατάληψης<sup>[12]</sup>.

## Κριτήρια ενοχοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>(6)</sup>

### *Χρονικά κριτήρια:*

Αφορούν καταρχήν στον χρόνο εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας.

Ο χρόνος αυτός θα πρέπει να συσχετίζεται με τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου (πότε το φάρμακο εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα) ή, προκειμένου για μια αλλεργική αντίδραση, με το χρόνο της προηγούμενης έκθεσης στο συγκεκριμένο φάρμακο.

Άλλα χρονικά κριτήρια είναι η διακοπή του φαρμάκου και το αν οδηγεί σε εξαφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας (dechallenge), καθώς και το αν η επαναχορήγησή του οδηγεί σε επανεμφάνιση (rechallenge).

Αυτό είναι ένα ισχυρό κριτήριο, αλλά δυστυχώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί πάντοτε στην καθ' ημέρα πράξη. Για παράδειγμα αν ένα άτομο εμφάνισε κάποια αναφυλαξία από πενικιλίνη, δεν επιτρέπεται η επαναχορήγηση του φαρμάκου για την επιβεβαίωση της εμφάνισης αλλεργίας σε αυτό.

Η επαναχορήγηση στις περισσότερες περιπτώσεις αντίκειται στους κανόνες βιοηθικής.

### *Κλινικά κριτήρια:*

Αφορούν στη διερεύνηση του αν η συγκεκριμένη αντίδραση που εμφανίζει ο ασθενής πρέπει να αποδοθεί στο φάρμακο ή μπορεί να οφείλεται στο νόσημα από το οποίο πάσχει ο ασθενής (ένδειξη χορήγησης του υπόπτου φαρμάκου) ή σε κάποια

επιβάρυνση ή επιπλοκή αυτού ή σε κάποιο άλλο νέο νόσημα που εισβάλλει.

#### ***Εργαστηριακά κριτήρια:***

Σε αυτά ανήκει ο προσδιορισμός του φαρμάκου στο αίμα για να διαπιστωθεί αν υπάρχει κάποια φαρμακοκινητική διαταραχή που έχει οδηγήσει σε άθροιση του φαρμάκου στον οργανισμό και σε τοξικά επίπεδα στο αίμα και, επομένως, σε τοξική αντίδραση. Στα εργαστηριακά κριτήρια ανήκουν και διάφορες άλλες εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργούνται για να διαπιστωθεί αν ένα άτομο εμφανίζει αλλεργία ή ιδιοσυγκρασία, όπως π.χ. διάφοροι προσδιορισμοί ενζύμων.

#### ***Βιβλιογραφικά κριτήρια:***

Είναι μεν χρήσιμα, αλλά δεν θα πρέπει να είναι δεσμευτικά. Πιο συγκεκριμένα, η απουσία του κριτηρίου αυτού δεν αποκλείει το συγκεκριμένο ανεπιθύμητο συμβάν να είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια του υπόπτου φαρμάκου, ενώ αντίθετα η ύπαρξή του ενισχύει αυτή την άποψη.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ως άνω κριτήρια, μπορούμε να έχουμε μια κλίμακα αξιολόγησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι, μια ανεπιθύμητη ενέργεια, ανάλογα με το πόσα από αυτά τα κριτήρια πληροί, χαρακτηρίζεται ως ***βέβαιη, πιθανή, ενδεχόμενη ή αμφίβολη***. Είναι επίσης δυνατό να αριθμηθούν τα κριτήρια αυτά και να έχουμε μια αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης.

Σημαντικοί, επίσης, παράγοντες που θα πρέπει να διερευνώνται είναι οι εξής: α) Η σωστή αναγνώριση

του φαρμάκου. Πολλές φορές ο ασθενής αναφέρει προφορικά στον ιατρό το ύποπτο φάρμακο, χωρίς να υπάρχει τρόπος επιβεβαίωσης. β) Ο προσδιορισμός του χρόνου εμφάνισης των συμπτωμάτων (συνά να εκδήλωση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας μπορεί να βραδύνει πολύ, οπότε θα πρέπει να μπορεί να συσχετισθεί με τη χορήγηση, πολύ καιρό πριν, κάποιου φαρμάκου). γ) Η λήψη μεγάλης ποσότητας, σε περιπτώσεις κατάχρησης φαρμάκου, λήψης μεγαλύτερης δόσης ή σε μεγαλύτερη συχνότητα ή επί μακρύτερο χρονικό διάστημα από τη συνιστώμενη. δ) Να διαπιστωθεί αν πρόκειται για αλλεργική αντίδραση. Τέλος, ένα άλλο πρόβλημα που τίθεται είναι το ποια θα είναι η ομάδα σύγκρισης, όπως πρέπει να γίνεται στην επιδημιολογία. Ποια θα μπορούσε να είναι όμως η ομάδα σύγκρισης, όταν είναι γνωστό ότι συμπτώματα οποία χαρακτηρίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται συχνά και σε άτομα που δεν έχουν πάρει κανένα φάρμακο;

***Μέση δραστική ή θεραπευτική δόση (ED<sub>50</sub>):***

Είναι εκείνη η δόση του φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνεται το μισό από το μέγιστο φαρμακολογικό αποτέλεσμα<sup>(10)</sup>.

***Μέση θανατηφόρα δόση (LD<sub>50</sub>):***

Εκείνη η δόση του φαρμάκου με την οποία το 50% των πειραματοζώων στα οποία χορηγήθηκε αποθνήσκει<sup>(10)</sup>.

***Μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες:***

Αυτές που απαιτούν θεραπεία ή εισαγωγή ή παράταση της παραμονής σε νοσοκομείο<sup>(6,7)</sup>.

### ***Μη Δοσοεξαρτώμενες Ανεπιθύμητες Ενέργειες:***

Πρόκειται για ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από ανοσολογικούς ή φαρμακογενετικούς μηχανισμούς<sup>(9)</sup>.

### ***Μη παρεμβατική μελέτη:***

Μελέτη κατά την οποία το ή τα φαρμακευτικά προϊόντα συνταγογραφούνται ως συνήθως, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας. Η ένταξη του ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, η δε απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη. Στους ασθενείς δεν πρέπει να εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης, για την ανάλυση δε των συλλεγόμενων δεδομένων πρέπει να εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι<sup>(17)</sup>.

### ***Μετεγκριτικά:***

Όταν υπάρχει άδεια κυκλοφορίας σε τουλάχιστον μία χώρα του ΕΟΧ<sup>(15)</sup>.

## **Μηχανισμοί πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>(6)</sup>**

### ***Βιοχημικές διαταραχές/τοξικές βλάβες:***

Για παράδειγμα ο σχηματισμός τοξικών μεταβολιτών, ο σχηματισμός ελευθέρων ριζών, η αναστολή διαφόρων συνθέσεων που μπορεί να συμβεί με ορισμένα κυτταροστατικά φάρμακα, η φωτοτοξικότητα, η επίδραση στον φυσιολογικό μεταβολισμό και η ένδοια βιταμινών.

### ***Λειτουργικές ή φαρμακοδυναμικές επιδράσεις σε υποδοχείς ή σε λειτουργικές μονάδες:***

(Βλ. και φαρμακοδυναμικά αίτια ανεπιθύμητων ενεργειών). Σε αυτές εντάσσονται διάφορες επιδράσεις, όπως π.χ. η επίδραση που μπορεί να έχει ένα φάρμακο πάνω στη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου και να οδηγήσει σε διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος.

### ***Άλλοι μηχανισμοί:***

Άλλοι μηχανισμοί πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μια υπο- ή υπερ-εργική αντίδραση, μια αλλεργική αντίδραση, μια αντίδραση ιδιοσυγκρασίας ή μια «εναπόθεση». Είναι γνωστό ότι ορισμένα φάρμακα, κυρίως μέταλλα, εναποτίθενται στον οργανισμό (παλαιότερα το βισμούθιο) και μπορεί κάποτε να μετακινηθούν από τα σημεία αποθήκευσής τους και να οδηγήσουν σε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

### ***Παράγοντες επικινδυνότητας:***

Αφορούν στο φάρμακο (δραστικό συστατικό, καθα-

ρότητα πρώτης ύλης, μορφοποίηση, συσκευασία, αφού π.χ. ακόμα και το κόψιμο χεριού κατά το άνοιγμα κάποιου φιαλιδίου έχει θεωρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια, οδός χορήγησης -π.χ. η παρεντερική οδός χορήγησης είναι πάντοτε η πιο επικίνδυνη για την εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας), τον ασθενή (φυλή, φύλο, ηλικία- π.χ. στην τρίτη ηλικία, λειτουργίες του οργανισμού όπως η νεφρική ελαττώνονται, με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται ο ρυθμός απέκκρισης των φαρμάκων, ενώ κατά τη νεογνική και βρεφική ηλικία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας, λόγω της ανωριμότητας των ενζυμικών κυρίως συστημάτων του οργανισμού), την ιδιοσυγκρασία του ατόμου (γενετικό υπόστρωμα), ή καταστάσεις όπως η κύηση και γαλουχία. Επίσης, οι παράγοντες επικινδυνότητας αφορούν στο νόσημα (γενική κατάσταση του οργανισμού, πιθανή διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας ή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας ή των ηλεκτρολυτών, πιθανές προφυλάξεις ή ειδική παρακολούθηση οι οποίες δεν λαμβάνονται υπ' όψιν).

Άλλοι παράγοντες ύπαρξης κινδύνου είναι οι παράγοντες που αφορούν στο περιβάλλον, όπως ο τρόπος ζωής (π.χ. χορήγηση κατασταλτικών του ΚΝΣ σε άτομο που εργάζεται πνευματικά), η διαίτα (π.χ. αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με συστατικά των τροφών), το «χημικό περιβάλλον» (π.χ. έκθεση σε εντομοκτόνα που προκαλεί επαγωγή στο μικροσωματικό κλάσμα του ηπατικού κυττάρου, γεγονός

που οδηγεί σε ταχύτερο μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων), το οικογενειακό και κοινωνικό περιβάλλον.

Γενικά, θα πρέπει να τονισθεί ότι οι σπουδαιότεροι παράγοντες επικινδυνότητας είναι η μεγάλη ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια, το κακόηθες νόσημα, καθώς και το ιστορικό εμφάνισης κατά το παρελθόν κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας από τη χορήγηση έστω και κάποιου άλλου φαρμάκου<sup>(6)</sup>.

### ***Παρενέργεια:***

Κάθε φάρμακο εμφανίζει μια κύρια ενέργεια και περισσότερες δευτερεύουσες ενέργειες που ονομάζονται παρενέργειες. Συνήθως η κύρια ενέργεια του φαρμάκου είναι η επιθυμητή, ενώ μια δευτερεύουσα ενέργεια άλλες φορές είναι επιθυμητή και άλλες ανεπιθύμητη. (Για παράδειγμα, ένα άτομο που έχει κνησμό και παίρνει ένα αντιισταμινικό φάρμακο). Είναι γνωστό ότι τα αντιισταμινικά έχουν και κάποια κατασταλτική του ΚΝΣ δράση. Η χορήγηση ενός τέτοιου φαρμάκου το βράδυ θα βοηθήσει την επέλευση του ύπνου, μια δευτερεύουσα ενέργεια επιθυμητή σε αυτή την περίπτωση. Σε άλλες περιπτώσεις όμως -και πιθανόν στις περισσότερες- είναι ανεπιθύμητη. Ένα άλλο παράδειγμα είναι της μινοξιδίλης, η οποία ξεκίνησε από αντιυπερτασικό φάρμακο, αλλά επειδή εμφάνιζε ως ανεπιθύμητη ενέργεια την υπερτρίχωση, δοκιμάστηκε επιτυχώς σε τοπική εφαρμογή και σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της αλωπεκίας.

Επίσης, το σουλφοναμίδιο, όταν αρχικά χρησιμο-



ποιήθηκε ως αντιμικροβιακό φάρμακο, παρατηρήθηκε ότι αύξανε τον όγκο και το pH των ούρων. Αυτό οδήγησε στη διαπίστωση ότι προκαλεί αναστολή της καρβονικής ανυδράσης, κάτι που οδήγησε στη συνέχεια στη σύνθεση του ακεταζολαμιδίου και κατόπιν των θειαζιδών. Εκτός αυτού, η πτώση της γλυκόζης του αίματος που προκαλεί το σουλφοναμίδιο οδήγησε στη σύνθεση των αντιδιαβητικών σουλφοναμιδίων. Έτσι, μια ανεπιθύμητη ενέργεια οδήγησε στη σύνθεση κάποιου νέου φαρμάκου<sup>[6]</sup>.

#### ***Πολυκεντρική κλινική μελέτη:***

Κλινική μελέτη που διεξάγεται με βάση το ίδιο πρωτόκολλο, αλλά σε περισσότερα από ένα κέντρα και, ως εκ τούτου, από περισσότερους του ενός ερευνητές. Τα κέντρα μπορούν να βρίσκονται σε ένα μόνο κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε περισσότερα από ένα κράτη μέλη, αλλά και σε χώρες εκτός της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

#### ***Πρόβλεψη ανεπιθύμητων ενεργειών:***

Μπορεί να επιχειρηθεί με θεωρητικές υποθέσεις, με πειραματικές μελέτες σε ζώα και με κλινικές μελέτες. Οι θεωρητικές υποθέσεις περιλαμβάνουν τη μελέτη ενός φαρμάκου επί τη βάση της χημικής ή της στερεοχημικής δομής του, ώστε να μπορεί να προβλεφθεί η δυνατότητα εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας πριν ακόμα και από τις πειραματικές και κλινικές μελέτες. Πρόβλημα κατά τη διαδικασία αυτή αποτελεί το απρόβλεπτο γεγονός ότι κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να οφείλεται σε ένα παραπροϊόν της παρασκευής, σε ένα μετα-

βολίτη ή σε ένα προϊόν αποικοδόμησης. Οι πειραματικές μελέτες σε ζώα αφορούν στη χρησιμοποίηση μοντέλων πειραματοζώων πριν τη χορήγηση ενός φαρμάκου στον άνθρωπο. Τέλος, οι κλινικές δοκιμές βοηθούν στην επιβεβαίωση αναμενόμενων και συχνά εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά δεν βοηθούν στην ανίχνευση σπανίων και μη αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ διαπιστώνεται και αδυναμία μελέτης των αποτελεσμάτων συνδυασμού φαρμάκων, διότι οι μελέτες αυτές γίνονται είτε σε υγιείς είτε σε πάσχοντες στους οποίους όμως χορηγείται ένα μόνο φάρμακο<sup>[6]</sup>.

#### ***Παρηγορητική/Όνομαστική χορήγηση (compassionate /named patient use):***

Η σύνοψη παραπέμπει στον κανονισμό 726/2004EC για τον ορισμό<sup>[15]</sup>.

#### ***Προ-εγκριτικά:***

Όταν δεν υπάρχει καμία άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν, σε καμία χώρα του ΕΟΧ<sup>[15]</sup>.

#### ***Προστατευτικός δείκτης:***

Είναι ο αριθμός ο οποίος προκύπτει από το κλάσμα  $ED_{50}/ED_{50}$ , όπου  $ED_{50}$  είναι η μέση δόση του φαρμάκου που προκαλεί το μισό της μέγιστης τιμής μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή εκδηλώνεται στο 50% των ατόμων που λαμβάνουν αυτήν τη δόση, ενώ  $ED_{50}$  είναι η μέγιστη θεραπευτική δόση<sup>[10]</sup>.

#### ***Προϊόν για συγκριτική μελέτη:***

Υπό έρευνα ή κυκλοφορούν προϊόν (επί παραδείγματι ενεργό προϊόν-μάρτυρας) ή εικονικό φάρμακο

(placebo), χρησιμοποιούμενο ως προϊόν αναφοράς κατά την κλινική δοκιμή<sup>(14)</sup>.

#### ***Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (επιστ.):***

Αυτές που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς και απαιτούν νοσηλεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή αφήνουν μόνιμες βλάβες ή είναι θανατηφόρες<sup>(6,7)</sup>.

#### ***Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (κανονιστικά):***

Είναι κάθε Ανεπιθύμητη Ενέργεια που ικανοποιεί ένα από τα ακόλουθα κριτήρια<sup>(18)</sup>:

- Οδηγεί σε θάνατο
- Είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή
- Οδηγεί σε νοσηλεία ή παρατείνει τη νοσηλεία
- Οδηγεί σε μόνιμη λειτουργική βλάβη ή αναπηρία
- Αποτελεί συγγενή ανωμαλία ή βλάβη κατά τη γέννηση
- Συνιστά σημαντικό συμβάν

#### ***Συγγενείς ανωμαλίες ή διαμαρτίες:***

Νοούνται όλες οι μορφολογικές, βιοχημικές και λειτουργικές διαταραχές που εμφανίζονται πριν ή μετά τη γέννηση<sup>(7)</sup>.

#### ***Συγγενείς διαμαρτίες περί τη διάπλαση:***

Αναφέρεται κυρίως στην παρέκκλιση της ανατομικής ακεραιότητας και συνοχής από το κανονικό, κατάσταση αμέσως ορατή, αντίθετα με τις βιοχημικές και λειτουργικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να μην είναι εμφανείς κατά τη γέννηση, αλλά να διαπιστωθούν αργότερα<sup>(7)</sup>.

### ***Συνέργεια:***

Όταν η συγχορήγηση δύο φαρμάκων έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η δραστικότητα του ενός από αυτά, τότε τα δύο φάρμακα παρουσιάζουν συνέργεια.

Η συνέργεια μπορεί να είναι είτε Αθροιστική, οπότε η δραστικότητα ενός φαρμάκου προστίθεται στη δραστικότητα του άλλου φαρμάκου, είτε Δυναμική, δηλαδή τα δύο φάρμακα δίνουν δραστικότητα πολλαπλάσια του αθροίσματός τους.

Η γνώση της συνέργειας δύο ή περισσότερων φαρμάκων, όταν συγχορηγούνται, είναι θεμελιώδης γιατί τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ακόμα και θανατηφόρα<sup>(10)</sup>.

### ***Συμφωνητικό εκτέλεσης έργου (Contractual Agreement):***

Σαφής και λεπτομερής περιγραφή των διαδικασιών που ανατίθενται σε τρίτους<sup>(15)</sup>.

### ***Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου (Risk Management System):***

Ορίζεται ως το σύνολο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες σκοπεύουν στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό και την αποτροπή ή τη μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών<sup>(15)</sup>.

### ***Σχέση κινδύνου/οφέλους για τον άρρωστο:***

Η σχέση που προκύπτει από τη σύγκριση των ανεπιθύμητων συνεπειών για τον άρρωστο που μπορεί να παρουσιασθούν από τη χρήση της ουσίας αυτής με

αυτές που θα προκληθούν από την εξέλιξη της νόσου, αν δεν ληφθεί το φάρμακο<sup>(11)</sup>.

#### ***Τοξικότητα:***

Η ιδιότητα μιας ουσίας να επηρεάζει τις ζωτικές λειτουργίες ενός βιολογικού συστήματος ενός ζώντος οργανισμού<sup>(13)</sup>.

#### ***Τυφλή δοκιμή:***

Διαδικασία κατά την οποία ένας ή περισσότεροι από τους συμμετέχοντες στη δοκιμή αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή.

Η απλή τυφλή δοκιμή αναφέρεται συνήθως στο γεγονός ότι το(-α) άτομο(-α) στο(-α) οποίο(-α) διεξάγεται η δοκιμή αγνοεί την αγωγή, ενώ κατά τη διπλή τυφλή δοκιμή και το άτομο(-α) στο(-α) οποίο(-α) διεξάγεται η δοκιμή και ο(οι) ερευνητής(-ές), και ο υπεύθυνος παρακολούθησης και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο(οι) αναλυτής(-ές) δεδομένων αγνοούν την καθορισθείσα αγωγή<sup>(14)</sup>.

#### ***Υποβάλλον:***

Ο έχων ευθύνη για την εξασφάλιση της υποβολής των αναφορών στην κεντρική βάση της EudraVigilance και στα μέλη του ΕΟΧ<sup>(15)</sup>.

#### ***7/15 ημέρες:***

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

SUSAR, αρκεί η αρχική αποστολή να γίνει έως τη 15η ημερολογιακή ημέρα<sup>[15]</sup>.

***Υπηρεσίες φαρμακοεπαγρύπνησης:***

Υπηρεσίες που έχουν συσταθεί από κρατικούς οργανισμούς και από φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες ασχολούνται με τη συνεχή καταγραφή, ανάλυση, αξιολόγηση, εκτίμηση και παρακολούθηση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών<sup>[9]</sup>.

***Υπό έρευνα φάρμακο (κανονιστικά):***

Φαρμακοτεχνική μορφή δραστικού συστατικού ή εικονικού φαρμάκου (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά σε κλινική δοκιμή, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας εφόσον χρησιμοποιούνται ή διαμορφώνονται (σε φαρμακοτεχνική μορφή ή συσκευασία) με τρόπο διαφορετικό από εκείνον που έχει εγκριθεί ή εφόσον προορίζονται για μη εγκριθείσα ένδειξη ή εφόσον χρησιμοποιούνται για την απόκτηση περαιτέρω πληροφοριών για μια εγκριθείσα χρήση<sup>[14]</sup>.

***Υποστηρικτής:***

Ιδιώτης, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση κλινικής δοκιμής<sup>[14]</sup>.

***Φάκελος προδιαγραφών προϊόντος:***

Φάκελος αναφοράς που περιέχει το σύνολο των αναγκαίων πληροφοριών για τη σύνταξη των λεπτομερών εγγράφων οδηγιών σχετικά με την επεξεργασία, τη συσκευασία, τον ποιοτικό έλεγχο,

την αποδέσμευση της παρτίδας και την αποστολή<sup>[14]</sup>.

### ***Φαρμακοδυναμικοί μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων:***

Διακρίνονται σε άμεσους και έμμεσους. Οι άμεσοι αναφέρονται στη συνέργεια ή τον ανταγωνισμό που μπορεί να υφίσταται μεταξύ δύο φαρμάκων. Οι έμμεσοι αναφέρονται σε διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως διαταραχές των ηλεκτρολυτών, μεταβολές της χλωρίδος του εντέρου κ.λπ.<sup>[7]</sup>

### ***Φαρμακοκινητικοί μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων:***

Αφορούν στις περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων κατά τις οποίες ένα φάρμακο επηρεάζει καθ' οιονδήποτε τρόπο την απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή ή την απέκκριση ενός άλλου φαρμάκου<sup>[7]</sup>.

### ***Φαρμακοεπαγρύπνιση:***

Κλάδος της Κλινικής Φαρμακολογίας: η κατά συστηματικό τρόπο κοινοποίηση, καταγραφή και αξιολόγηση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών των φαρμάκων που χορηγούνται με ή χωρίς ιατρική συνταγή (πρώτος ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Ο ορισμός τροποποιήθηκε λίγο αργότερα για να περιλάβει: κάθε δραστηριότητα που έχει ως σκοπό τη συγκέντρωση, κατά τρόπο συστηματικό, πληροφοριών για την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των φαρμάκων και των Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε έναν πληθυσμό<sup>[7]</sup>.

### **Χορηγός:**

Πρόσωπο, επιχείρηση, ινστιτούτο ή οργανισμός υπεύθυνος για την έναρξη, τη διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση κλινικής μελέτης<sup>(19)</sup>.

### **Χρόνος εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας:**

Ο χρόνος εμφάνισης καποιας ανεπιθύμητης ενέργειας είναι 1-11 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. Οι αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίζονται οπωσδήποτε μετά από 8-10 ημέρες από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου<sup>(6)</sup>.

### **Age Categories - Ηλικιακές Κατηγορίες:**

Νεογνό: 0-27 ημερών

Βρέφος: 28 ημερών έως 23 μηνών

Παιδί: 2 έως 11 χρονών

Έφηβος: 12 έως 18 χρονών

Ενήλικος: 18 έως 64 χρονών

Ηλικιωμένοι: 65 χρονών και άνω

*(ICH E7 and E11)*

### **Bridging Summary Report:**

Η αναφορά που συνοψίζει τα δεδομένα ασφάλειας της συνολικής περιόδου, στην περίπτωση υποβολής ετήσιας ή τριετούς ΕΠΠΑ που υποβάλλεται ως άθροισμα 2 ή περισσότερων εξαμηνιαίων ΕΠΠΑ<sup>(15)</sup>.

### **Company Core Data Sheet - Προτεινόμενο Πρότυπο Εταιρείας:**

Ένα έγγραφο το οποίο δημιουργείται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας και περιέχει, εκτός από πληροφορίες ασφάλειας, υλικό που αφορά στις ενδείξεις, τη δοσολογία, τη φαρμακολογία, καθώς και άλλες



πληροφορίες, που αφορούν στο εκάστοτε προϊόν.

*(ICH E2C)*

### ***Company Core Safety Information (CCSI) -***

#### ***Προτεινόμενο Πρότυπο Ασφάλειας της Εταιρείας:***

Όλες οι σχετικές πληροφορίες ασφάλειας που περιέχονται στο Company Core Data Sheet που έχει δημιουργηθεί από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και οι οποίες απαιτείται από τον ΚΑΚ να περιλαμβάνονται στα εγκεκριμένα στοιχεία του προϊόντος, σε όλες τις χώρες όπου το προϊόν βρίσκεται στην αγορά.

Αποτελεί το έγγραφο αναφοράς βάσει του οποίου καθορίζεται τι είναι εγγεγραμμένο και τι όχι για τους σκοπούς της συγγραφής και αξιολόγησης της ΕΠΠΑ για τα προϊόντα που βρίσκονται στην αγορά, αλλά όχι για τον καθορισμό του τι είναι αναμενόμενο και τι όχι για τον αξιολόγηση της εσπευσμένης αναφοράς.

*(ICH E2C)*

### ***Consumer - Καταναλωτής:***

Ένα άτομο το οποίο δεν είναι επαγγελματίας υγείας, όπως ασθενής, δικηγόρος, φίλος ή συγγενής του ασθενούς.

*(ICH E2D)*

### ***Data Lock Point:***

Η ημερομηνία η οποία καθορίζεται ως η καταληκτική για την εισαγωγή δεδομένων σε μια περιοδική έκθεση ασφάλειας ή σε άλλη αναθεώρηση/ αξιολόγηση πληροφοριών φαρμακοεπαγρύπνησης.

Για την ΕΠΠΑ: η καταληκτική ημερομηνία βασίζεται στην Διεθνή Γενέθλιο Ημερομηνία και ορίζεται συνήθως με εξάμηνα διαστήματα

*(ICH E2C)*

Για την ετήσια έκθεση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ASR): το DLP βασίζεται στην επέτειο της πρώτης έγκρισης της κλινικής μελέτης από μία από τις Ευρωπαϊκές Αρχές Υγείας σε οποιαδήποτε κράτο-μέλος

*(Directive 2001/20/EU)*

**EEA QPPV:**

Είναι ο κατ'έξοχήν υπεύθυνος για την ασφάλεια όλων των φαρμακευτικών προϊόντων του ΚΑΚ στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο και το πρόσωπο αναφοράς για οποιοδήποτε ζήτημα ασφάλειας προκύψει<sup>(15)</sup>.

**EVCTM:**

Η ηλεκτρονική διεύθυνση της κεντρικής βάσης δεδομένων της EudraVigilance (Clinical Trial Module)<sup>(15)</sup>.

**EVPM (EVHUMAN):**

Η ηλεκτρονική διεύθυνση της κεντρικής βάσης δεδομένων της EudraVigilance (Post-marketing Module)<sup>(15)</sup>.

**GREOF:**

Η ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ (production ID) για την υποβολή ατομικών περιστατικών στην EudraVigilance<sup>(15)</sup>.

### ***Healthcare Professional (HCP) - Επαγγελματίας Υγείας:***

Ένας επιστήμονας υγείας, όπως ιατρός, οδοντίατρος, φαρμακοποιός, νοσηλευτής, ιατροδικαστής ή όπως αλλιώς ορίζεται από την τοπική νομοθεσία.

*(ICH E2D)*

### ***Important Medical Event- Σημαντικό Ιατρικό Σύμβαμα:***

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία μπορεί να μην είναι άμεσα απειλητική για τη ζωή ή να οδηγήσει τον ασθενή στο νοσοκομείο ή τον θάνατο, αλλά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή ή να απαιτήσει μια παρέμβαση προκειμένου να αποφευχθεί κάποιο από τα αποτελέσματα της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.

Παραδείγματα αποτελούν: η εντατική θεραπεία στην αίθουσα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου ή στο σπίτι για αλλεργικό βρογχόσπασμο, οι αιματολογικές δυσκρασίες ή οι σπασμοί που δεν έχουν ως αποτέλεσμα το νοσηλεία του ασθενούς, η εξάρτηση ή η κατάχρηση φαρμάκου.

*(ICH E2A)*

### ***Investigational Product – Ερευνητικό Προϊόν:***

Μια φαρμακευτική μορφή ή μια δραστική ουσία ή εικονικό φάρμακο(placebo) το οποίο ερευνάται ή χρησιμοποιείται ως συγκριτικός παράγων σε μια μελέτη.

Ερευνητικό προϊόν μπορεί να είναι και εκείνο το οποίο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, αλλά στη

μελέτη χρησιμοποιείται ή παρασκευάζεται (συντίθεται ή συσκευάζεται) σε άλλη μορφή.

(ICH E6).

### **Listed ADR - Εγγεγραμμένη Ανεπιθύμητη Ενέργεια**

Η ανεπιθύμητη ενέργεια εκείνη της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή η έκβαση είναι σύμφωνη με τις πληροφορίες που αναγράφονται στο Προτεινόμενο Πρότυπο Ασφάλειας της Εταιρείας (Company Core Safety Information).

(ICH E2C)

#### ***PSUR addendum report:***

Η πρόσθετη αναφορά σε περίπτωση που υπάρχει χρονικό κενό μεταξύ της καταληκτικής ημερομηνίας (DLP) μιας ΕΠΠΑ και ενός μεταγενέστερου χρονικού σημείου όπου ο ΕΟΦ ζητεί έκτακτη υποβολή δεδομένων ασφάλειας<sup>(15)</sup>.

#### ***Solicited Reports - Οργανωμένες Αναφορές:***

Είναι οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών εκείνες οι οποίες προέρχονται από οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων, τα οποία περιλαμβάνουν κλινικές δοκιμές, μετεγκριτικά προγράμματα ονομαστικής χρήσης (post-approval named patient use programs), άλλα προγράμματα υποστήριξης ασθενών και προγράμματα διαχείρισης νόσου, εργασίες σε ασθενείς ή επαγγελματίες υγείας ή συλλογής πληροφοριών αποτελεσματικότητας ή συμμόρφωσης ασθενών. Οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

από αυτά τα συστήματα δεν πρέπει να θεωρούνται αυθόρμητες.

Οι οργανωμένες αναφορές πρέπει να κατατάσσονται ως αναφορές μελετών και γι' αυτό πρέπει να έχουν αξιολόγηση αιτιώδους σχέσης από έναν επαγγελματία υγείας ή από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

*(ICH E2D)*

## **Risk Management System - Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου**

Το σύνολο των δραστηριοτήτων της Φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες σκοπεύουν στην ανίχνευση, τον χαρακτηρισμό και την αποτροπή ή μείωση των κινδύνων που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων αυτών.

*(Requirements for Risk Management Systems – Vol. 9A. Jan 2007. Part I Chapter 3)*

### ***Risk Minimization - Ελαχιστοποίηση Κινδύνου:***

Το σύνολο των δραστηριοτήτων που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας ή της σοβαρότητάς της αν αυτή συμβεί.

*(Requirements for Risk Management Systems – Vol. 9A. Jan 2007. Part I Chapter 3)*

### ***Routine Pharmacovigilance – Συνήθης Φαρμακοεπαγρύπνηση:***

Οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως διευκρινίζονται στη Νομοθεσία (726/2004 και Directive 2001/83/EC), που πρέπει να εφαρμόζονται για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα.

*(Requirements for Risk Management Systems – Vol. 9A. Jan 2007. Part I Chapter 3)*

### ***Routine Risk Minimization Activities - Συνήθειες Δραστηριότητες Ελαχιστοποίησης Κινδύνου:***

Οι προειδοποιήσεις και οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και στο Φύλλο Οδηγιών και η επισήμανση της προσεκτικής χρήσης, που έχουν σκοπό τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας ή της σοβαρότητας της αν αυτή συμβεί.

*(Requirements for Risk Management Systems – Vol. 9A. Jan 2007. Part I Chapter 3)*

### ***Summary Bridging Report:***

Ένα συνοπτικό αρχείο που περιλαμβάνει τις πληροφορίες που παρουσιάστηκαν σε δύο ή περισσότερες ΕΠΠΑ, ώστε να καλύψει μία συγκεκριμένη περίοδο, πέρα από την οποία μία αναφορά καλύπτει ή έχει ζητηθεί από τις αρχές υγείας. Η αναφορά αυτή δεν πρέπει να περιλαμβάνει νέα στοιχεία, αλλά να δίνει μια σύντομη περίληψη, γεφυρώνοντας δύο ή περισσότερες ΕΠΠΑ.

*(ICH E2C)*

***Suspected Transmission of Infectious Agent via a Medicinal Product - Υποπτη Μετάδοση Μολυσματικού Παράγοντα μέσω φαρμακευτικού προϊόντος:***

Μολυσματικός παράγοντας ορίζεται κάθε οργανισμός, ιός ή μολυσματικό μόριο, παθογενές ή μη.

Υποψία για μετάδοση μόλυνσης μπορεί να τεθεί από τα κλινικά σημάδια και συμπτώματα ή από εργαστηριακά ευρήματα που δείχνουν μόλυνση του ασθενούς που έχει εκτεθεί σε κάποιο φάρμακο. Όπως στην περίπτωση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών και των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι όροι ύποπτη μετάδοση και μετάδοση θεωρούνται συνώνυμοι. Η επιβεβαίωση της μόλυνσης (συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς απενεργοποίησης/εξασθένησης των μολυσματικών παραγόντων ως δραστικών συστατικών) του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνει την απόδειξη για μετάδοση ενός μολυσματικού παράγοντα.

***Unlisted Adverse Event (AE) - Μη καταγεγραμμένη ΑΕ:***

Η ανεπιθύμητη ενέργεια εκείνη της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή η έκβαση δεν είναι σύμφωνη με τις πληροφορίες που αναγράφονται στο Προτεινόμενο Πρότυπο Ασφάλειας της Εταιρείας (Company Core Safety Information).

*(ICH E2C)*

## Βιβλιογραφία

1. WHO. The importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. Geneva: WHO 2002.
2. 150 Years of Pharmacovigilance. P. Routledge. The Lancet. 351, 1200-01. 1998.
3. The Dawn of Pharmacovigilance: a Historical Perspective. K. van Grootheest. Int J Pharm Med. 17(5-6), 195-200. 2003.
4. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. J. Lazarou, B.H. Pomeranz, P.N. Corey. JAMA 279 (15), 1200-05. 1998.
5. Φαρμακοεπαγρύπνηση: Μύθος ή Ανάγκη. Ν. Γαλανάκης. Πνεύμων. 15(2), 227-30, 2002.
6. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων. Λ. Πούλος. Στο: «Θέματα Τοξικολογίας». Επ. έκδοσης Αντ. Κουτσελίνης. 175-194, Αθήνα 1993.
7. Κουτσελίνης Α. Τοξικολογία Τόμος Α' Κεφάλαιο Γ' «Ανεπιθύμητες ενέργειες. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων».
8. Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων. Λ. Πούλος. Στο: «Θέματα Τοξικολογίας». Επ. έκδοσης Αντ. Κουτσελίνης. 168 -174, Αθήνα 1993.
9. Ιωάννης Αποστολάκης, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία: Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες των φαρμάκων; Ιατρική του σήμερα GSK; 44 (σελ.3-8).
10. Γενικές Αρχές Φαρμακολογίας. Μ.Γ. Μυκονιάτης. Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Αθήνα 1991.
11. Κουτσελίνης Α. Τοξικολογία Τόμος Α' Κεφάλαιο Β' «Δοκιμασίες τοξικότητας»
12. Γενικά περί Κλινικών Δοκιμών. Ν. Παπαδογιαννάκης. Στο: «Θέματα Τοξικολογίας». Επ. έκδοσης Αντ. Κουτσελίνης. 244 -249, Αθήνα 1993.
13. Κουτσελίνης Α. Τοξικολογία Τόμος Α' Κεφάλαιο Α' «Παράγοντες που προσδιορίζουν την τοξικότητα μιας ουσίας»
14. Εγκύκλιος ΕΟΦ 23224/7-7-1999.
15. Σύνοψη Υποχρεώσεων κατόχων άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και κορηγών κλινικών μελετών 30/05/2007.
16. Εγκύκλιος ΕΟΦ 25585/22-7-1999.
17. Εγκύκλιος ΕΟΦ 73784/23-12-2004.
18. Ηλεκτρονικό συνταγολόγιο του ΕΟΦ.
19. Κοινοτική Οδηγία 2000/20/EC και εναρμονισμένη προς αυτήν Ελληνική Νομοθεσία (ΔΥΓ3/89292, ΦΕΚ 1973/31-12-2003).



### **Κατάλογος όρων (δεν αναφέρεται ορισμός) που συναντώνται στη Σύνοψη Υποχρεώσεων**

- Αρχική αναφορά (initial report)
- Έντυπο CIOMS
- CRO ερευνητικοί οργανισμοί
- Διεθνής Γενέθλιος Ημερομηνία (International Birth Date)
- Εξαμηνιαία Έκθεση Υποπτων Απροσδόκπτων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών
- Εναρμονισμένη περιοδικότητα των ΕΠΠΑ (PSUR harmonization)
- Επίσκεψη ολοκλήρωσης της μελέτης (closeout visit)
- Ετήσια Έκθεση Υποπτων Απροσδόκπτων Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Annual Safety Report)
- Ευρωπαϊκή Γενέθλιος Ημερομηνία (European Birth Date)
- Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος, ΕΟΧ
- Καταληκτική ημερομηνία της έκθεσης (Data lock point)
- Καταληκτική ημερομηνία της μελέτης (study completion)
- Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας, ΚΑΚ
- Λεξικό Φαρμακευτικών Προϊόντων (EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, EVMPD)
- Λεπτομερής Περιγραφή του Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνωσης (Detailed Description of the Pharmacovigilance System)
- Λοιπές Μη παρεμβατικές που δεν ορίζονται ως μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης ασφάλειας, όπως π.χ. φαρμακοεπιδημιολογικές, φαρμακοοικονομικές, drug utilization studies, investigator sponsored non-interventional studies.
- Μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας (non-interventional Post Authorisation Safety Studies, PASS)
- Προϊόντα εγκεκριμένα με την Κεντρική, Αμοιβαία/Αποκεντρωμένη, Εθνική διαδικασία
- Συμπληρωματικές αναφορές παρακολούθησης (follow-up reports)
- Υπεύθυνος Φαρμακοεπαγρύπνωσης - τοπικός
- Υποπτη Σοβαρή Απροσδόκπτη Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Το έντυπο δεν μπορεί να ανατυπωθεί ή φωτοτυπηθεί  
μερικώς ή πλήρως χωρίς την έγκριση του ΣΦΕΕ.



[www.sfee.gr](http://www.sfee.gr)

**ΣfEE**  
ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Λ. Κηφισίας 280 & Αργινίου 3, 152 32 Χαλάνδρι  
τηλ.: +30 210 6891 101, fax: +30 210 6891 060  
[www.sfee.gr](http://www.sfee.gr), e-mail: [sfee@sfee.gr](mailto:sfee@sfee.gr)