

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

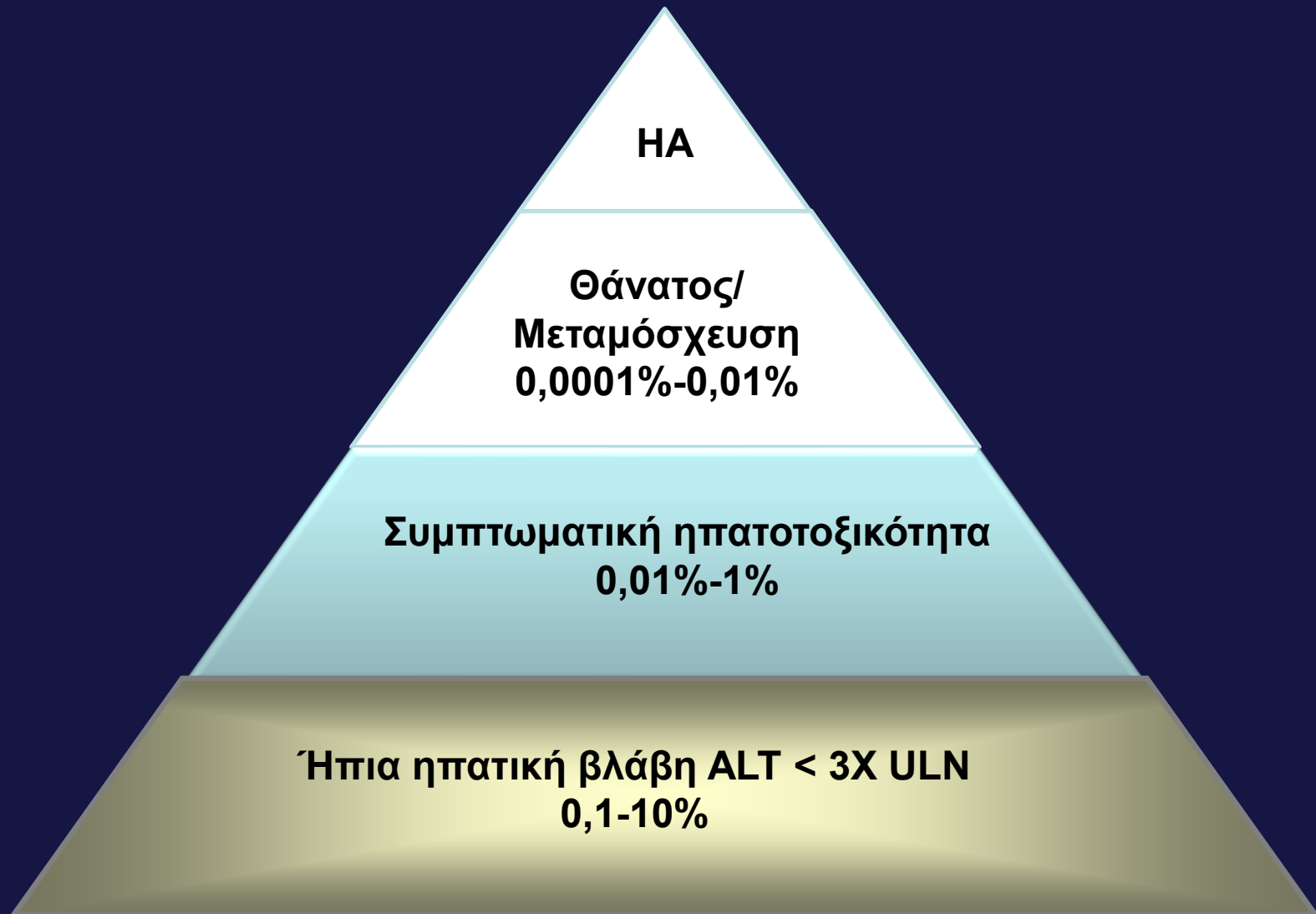
Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου
Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

*Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ*

ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

- Περίπου 1000 φάρμακα και 100.000 βότανα και συμπληρώματα διατροφής έχουν χαρακτηρισθεί ως ηπατοτοξικά
- Η ηπατοτοξικότητα από φάρμακα υπολογίζεται στο 4-10% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων
- Αποτελεί την συχνότερη αιτία απόσυρσης φαρμάκου από την αγορά

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ / Η ΚΟΡΥΦΗ ΤΟΥ ΠΑΓΟΒΟΥΝΟΥ



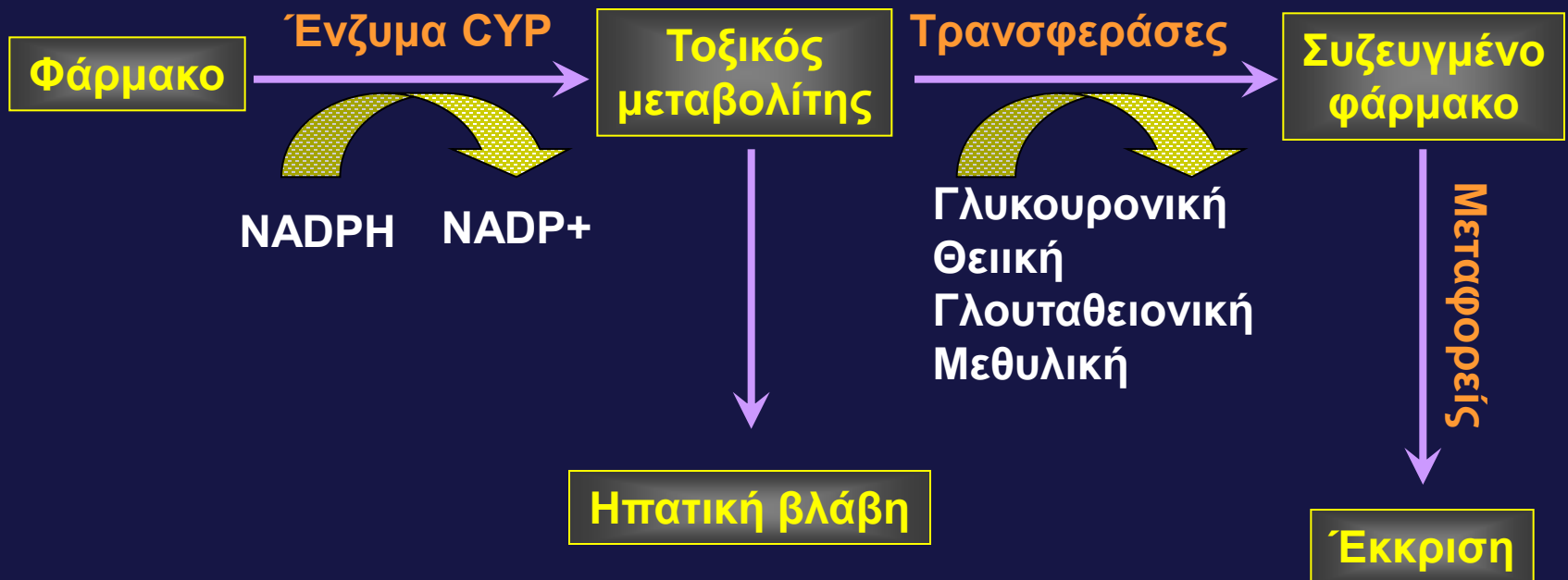
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Λιποδιαλυτό

Υδατοδιαλυτό

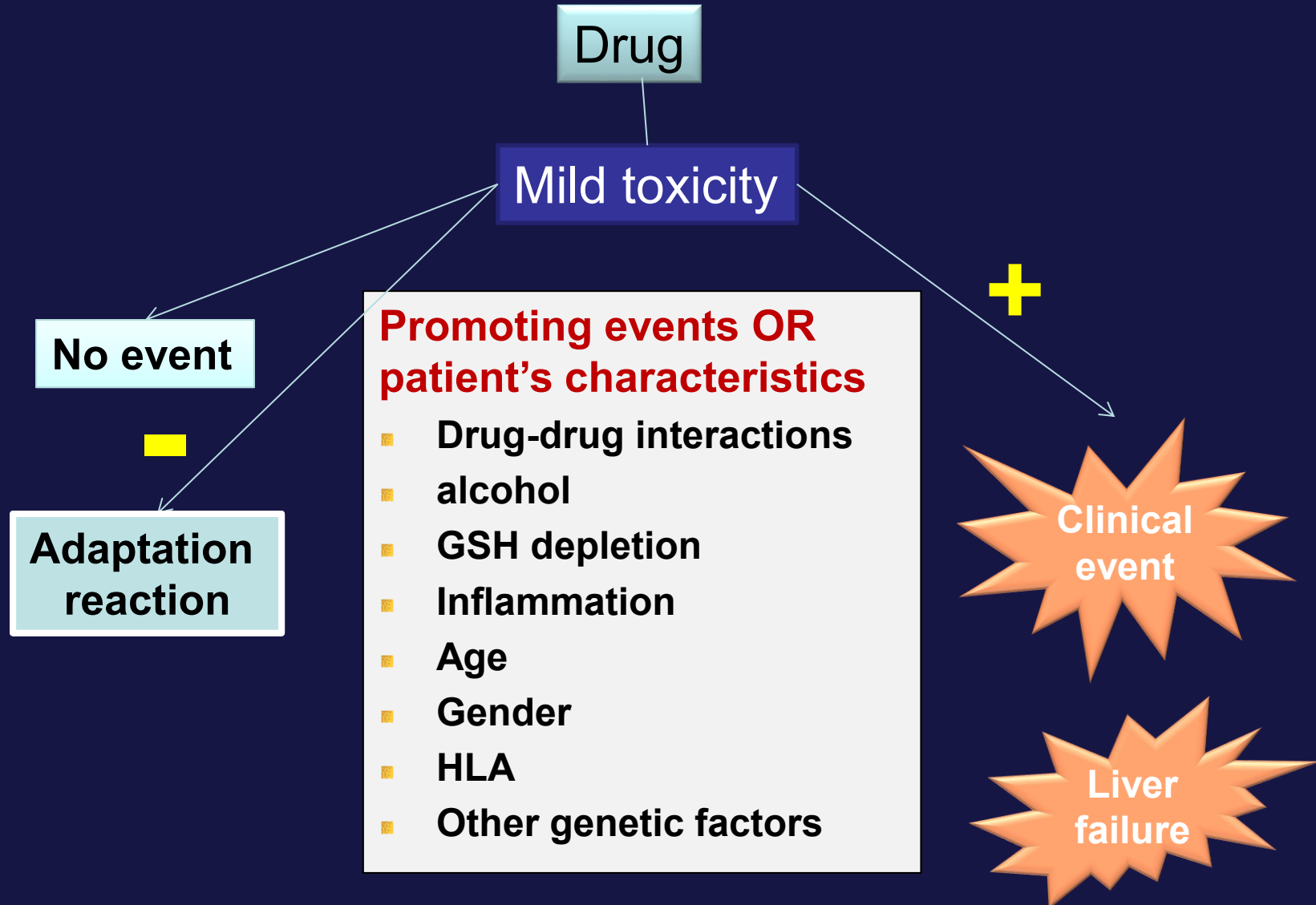
ΦΑΣΗ I

ΦΑΣΗ II



ΦΑΣΗ III

HEPATOTOXICITY MECHANISMS – MULTIPLE HITS



ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

- Τα βότανα συνηθέστερα στην **Κίνα, Κορέα**
27-62% των περιπτώσεων DILI
- Αμοξυκιλίνη – κλαβουλανικό στην **Δύση**
- Αντιφυματικά στην **Ασία**
- **Γυναίκες**: δικλοφενάκη, μακρολίδη, νιτροφουραντίνη, ιβουπροφένη, φλουκλοξασιλίνη
- **Άνδρες**: Αζαθειοπρίνη, αναβολικά, αμοξυκιλίνη – κλαβουλανικό
- **Αφρο-αμερικανοί** τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη
- **Λευκοί**: Αμοξυκιλίνη – κλαβουλανικό
- **Παχύσαρκοι-διαβητικοί**: Ταμοξιφένη προκαλεί NASH
- **Ηπατοπαθείς**: Μεθοτρεξατή και αντι-TB

ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Άμεση, ενδογενής ή ή προβλέψιμη

- Δοσοεξαρτώμενη
- Αναπαράγεται σε ζώα
- Ευκολότερη στην διάγνωση
- Μικρότερος χρόνος από την έκθεση στο φάρμακο μέχρι την εμφάνισή της

Πχ παρακεταμόλη επί υπερβασης της δόσης
εφάπαξ ή αθροιστικά
Παρεντερικά μεθοτρεξάτη

Ιδιοσυγκρασιακή ή μη προβλέψιμη

- Μη δοσοεξαρτώμενη
- Δεν αναπαράγεται σε ζώα
- Γενετική προδιάθεση
- Δύσκολη στην διάγνωση
- Μεγαλύτερος χρόνος από την έκθεση στο φάρμακο μέχρι την εμφάνισή της

Πχ AMX-CLA, TM-SMX,
αντι-TB, ΜΣΑΦ,
στατίνες

Έμμεση

- Μερικώς προβλεψιμη
- Μετά από διέγερση του ανοσιακού συστήματος
- Ανοσο-επαγόμενη ηπατίτιδα
- Ανεξαρτήτως δόσεως

Πχ checkpoint inhibitors
Αναστολείς των Janus
κινασών

Αναζωπύρωση της
ηπατίτιδας Β μετά από
rituximab ή
ανοσοκαταστολή

ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

ΜΟΡΦΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Σχεδόν κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων μιμούνται όλες τις μορφές οξείας και χρόνιας ηπατοπάθειας
- Μερικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν περισσότερα από ένα κλινικά σύνδρομα ηπατικής νόσου σε διαφορετικά άτομα
- Παράδειγμα αποτελεί οι στατίνες (οξεία Ηπατίτιδα ή μικτή χολοστατική/ηπατοκυτταρική βλάβη)

ΜΟΡΦΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΜΕ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΒΛΑΠΤΕΤΑΙ

Ηπατοκύτταρο

- Οξ. Ηπατίτιδα
- Χρ. Ηπατίτιδα
- Στεατοηπατίτιδα
- Φωσφολιπίδωση

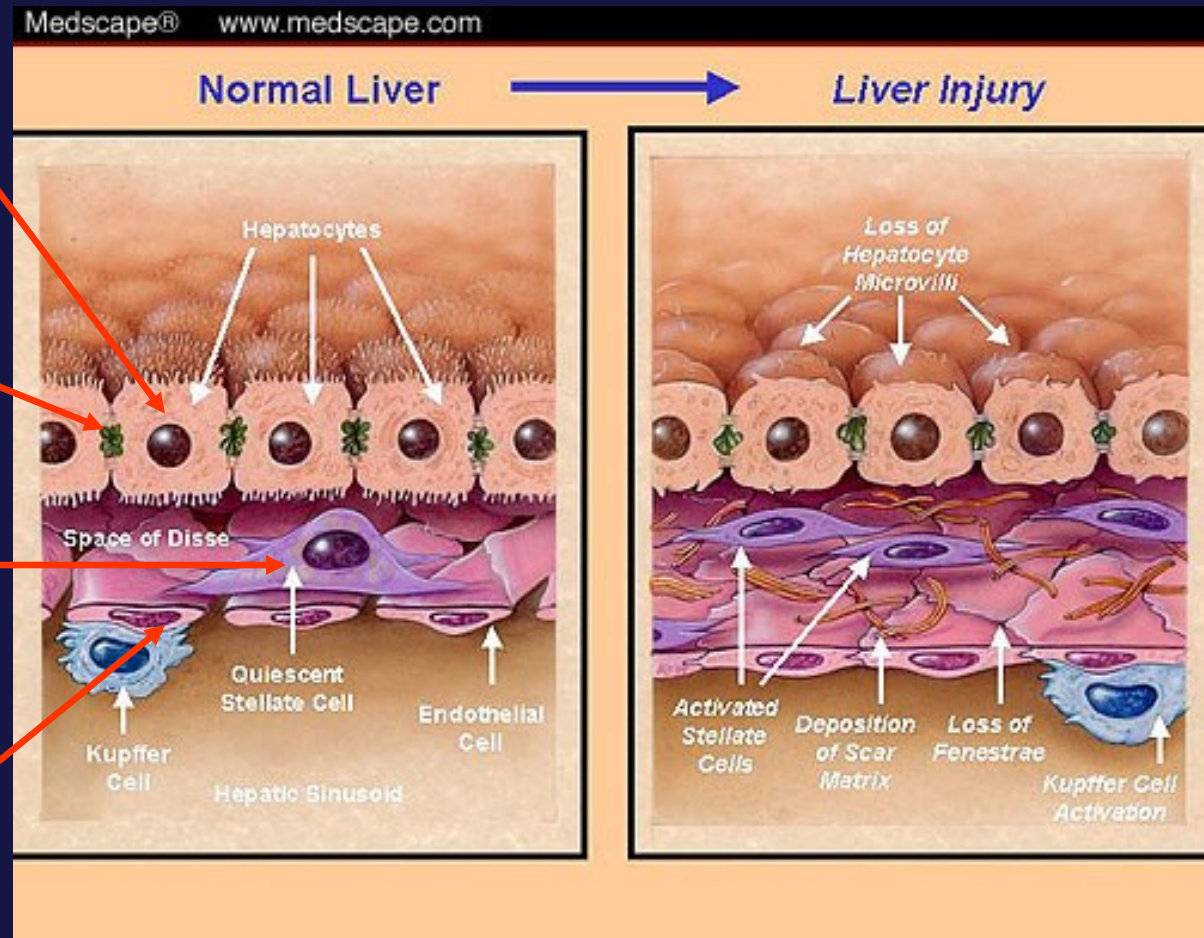
Χολαγγειοκύτταρο

Αστεροειδές

- ίνωση

Ενδοθηλιακό

- ΦΑΝ
- Budd-Chiari
- πελίωση



ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΗΣ ΤΥΠΟΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

<http://livertox.nih.gov>

12 κλινικοί
φαινότυποι

Typical

Common

Acute liver injury^a

- hepatocellular
- mixed
- cholestatic

Uncommon

Auto-immune hepatitis (minocycline, nitrofurantoin, atorvastatin)

Bland cholestasis (anabolic steroids)

Granulomatous hepatitis (allopurinol, trimethoprim sulfamethoxazole, hydralazine, diltiazem)

Vanishing bile duct syndrome (amoxicillin-clavulanate, carbamazepine, chlorpromazine)

Chronic liver injury or cirrhosis (nitrofurantoin, amiodarone, tamoxifen, methotrexate)

Isolated alkaline phosphatase elevations (anti-seizure medications)

Acute hepatic necrosis

Acute hepatitis

οξύ λιπώδες ήπαρ με γαλακτική οξύωση

Acute liver injury with other organ involvement (immune checkpoint inhibitors, DRESS syndrome with carbamazepine, abacavir, phenobarbitone, allopurinol)

Atypical

Uncommon

Drug-induced steatosis + steatohepatitis (amiodarone, valproic acid, tamoxifen, lomitapide, mipomersen, peg-asparagase)

Hepatic neoplasms (oral contraceptive pills, vinyl chloride, thorostat, danazol)

Hepatocellular deposits (amiodarone, hypervitaminosis A, phenobarbital)

Hepatoportal sclerosis (hypervitaminosis, vinyl chloride, arsenicals)

Peliosis hepatis (danazol, oxaliplatin, vinyl chloride)

Nodular regenerative hyperplasia (azathioprine, mercaptopurine, Trastuzumab emtansine, oxaliplatin, didanosine, some chemotherapy combinations)

Secondary sclerosing cholangitis (amoxicillin-clavulanic acid, sevoflurane)

Sinusoidal obstruction syndrome

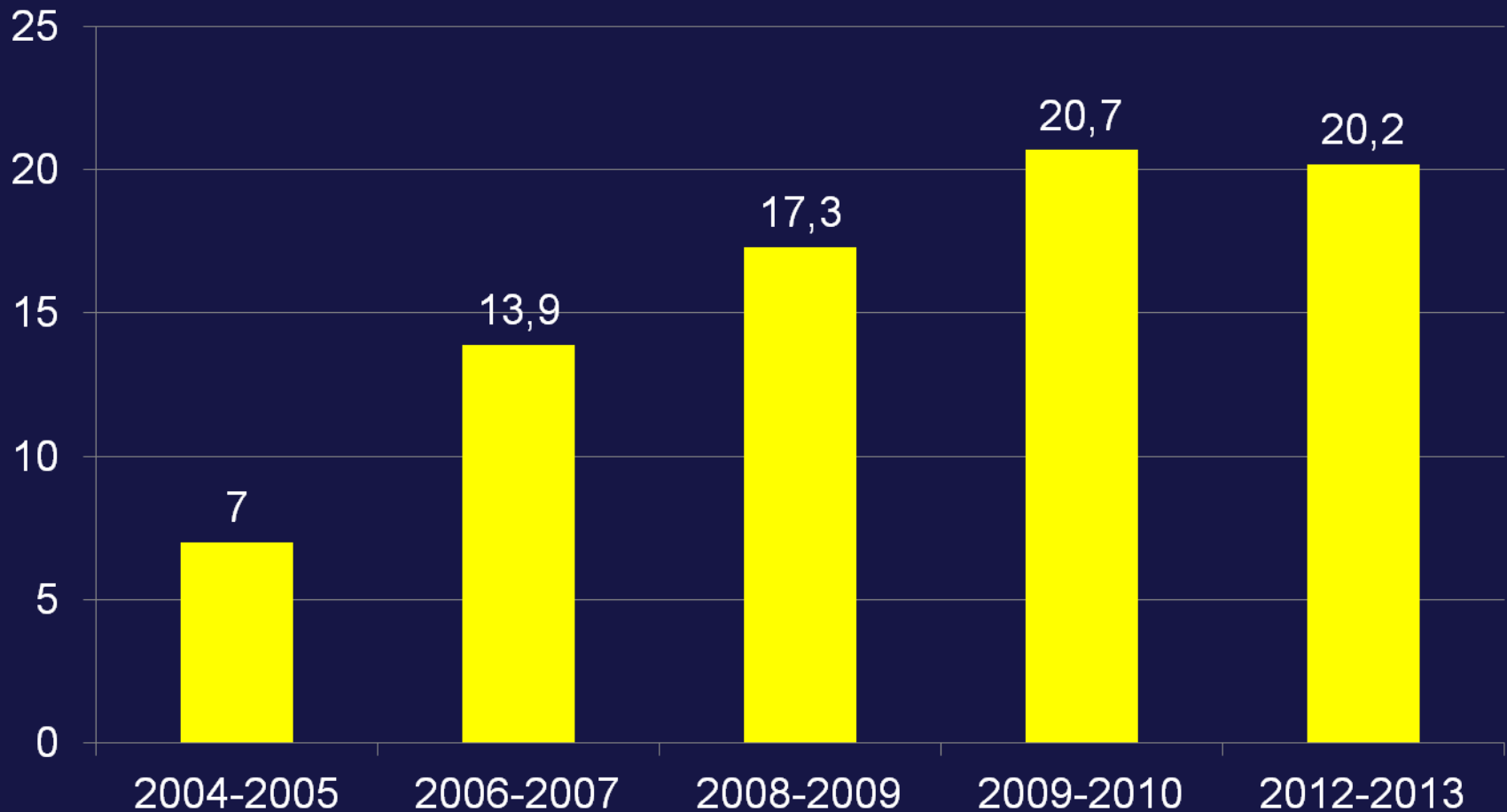
(busulfan, alkaloids, gemtuzumab, palbociclib)

Δυσκολία στην διάγνωση

- Πρέπει να αποκλεισθούν άλλες διαγνώσεις
- Μιμείται όλες τις μορφές ηπατοπάθειας
- Δεν υπάρχει διαγνωστικός βιοδείκτης
- Η διάγνωση είναι κλινική

ΒΟΤΑΝΑ – ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΌ ΒΟΤΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



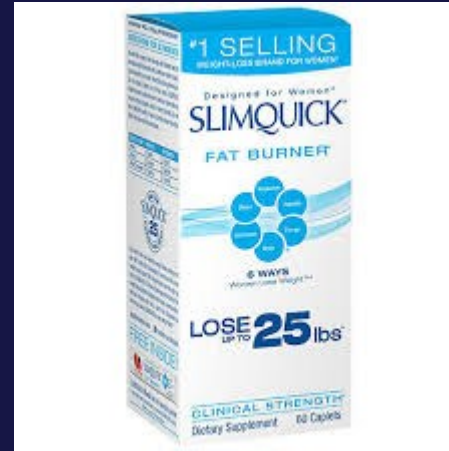
ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ (ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ)

- Αυξημένη χρήση
- Δύσκολα αναγνωρίσιμα προϊόντα
- Άλλα υπόσχονται απώλεια βάρους και άλλα εξαιρετικούς μυς
- Αναβολικά στεροειδή

143 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΜΕ ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΑ ΟΠΩΣ:

- Slim quick
- Herbalife
- Right approach
- Airborne
- More free



ΠΡΟΣΟΧΗ



**ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ**

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ DILI

Data field	Updated RUCAM ^[108] score	CDS ^[109] score	RECAM ^[113] score
1. Chronology (latency)			
1a. Drug start to liver injury onset ^a	+1 to +2		
1b. Drug discontinuation to liver injury onset ^a	+1	-3 to +3	-6 to 0
2. Dechallenge ^b	-2 to +3 hepatocellular; 0 to +2 cholestatic/ mixed	0 to +3	-6 to +4
3. Competing causes of liver injury	-3 to +2	-3 to +3	-6 to 0
4. Rechallenge	0 to +3	+3	0 or +6
5. Track record of drug/HDS hepatotoxicity	0 to +2	-3 to +2	0 to +3
<i>Risk factors</i>	0 to +1	N/A	N/A ^c
6. Concomitant medication	-3 to 0	N/A	N/A ^d
7. Extrahepatic manifestations	-	0 to +3	-
Range of scores	-9 to +14	-6 to 17	-6 to +20
DILI likelihood categories			
Definite	≥ 9	> 17	Highly likely/high probable ≥ 8
Probable	6-8	14-17	4-7
Possible	3-5	10-13	-3 to +3
Unlikely	1-2	6-9	Unlikely/excluded, < -4
Excluded	≤ 0	≤ 6	

<http://gihep.com/dili-recam>

ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ DILI

- Χρονολογικά κριτήρια
 - χρόνος έναρξης
 - χρόνος διακοπής
- Τι τύπος dili είναι (το R)
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων
- Άλλες αναφορές για το φάρμακο
- Άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις
- Επανεέκθεση?

ΤΥΠΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (INJURY PATTERN)

Ηπατοκυτταρική βλάβη

- ALT > 2x or **R**atio ALT/ULN to ALP/ULN > 5

Χολοστατική βλάβη

- ALP > 2x or **R**atio ALT/ULN to ALP/ULN < 2

Μικτή

- **R**atio ALT/ULN to ALP/ULN between 2 and 5

Συνοδές εκδηλώσεις

- Ανοσο-αλλεργικές (Πυρετός, ηωσινοφιλία, εξάνθημα)
- Αυτοάνοσες (ANA, SMA, IgG)

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΛΛΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Table 7. Exclusion of underlying diseases in DILI diagnosis.

Disease	Assessment
Hepatitis A, B, C, E	IgM anti-HAV; HBsAg, IgM anti-HBc, HBV DNA; anti-HCV, HCV RNA, IgM & IgG anti-HEV, HEV RNA
CMV, HSV, EBV infection	IgM & IgG anti-CMV, IgM & IgG anti-HSV; IgM & IgG anti-EBV
Autoimmune hepatitis	ANA & ASMA titres, total IgM, IgG, IgE, IgA
Alcoholic hepatitis	Ethanol history, GGT, MCV
Non-alcoholic steatohepatitis	Ultrasound or MRI
Hypoxic/ischaemic hepatopathy	Medical history: acute or chronic CHF, hypotension, hypoxia, hepatic venous occlusion. Ultrasound or MRI
Biliary tract disease	Ultrasound or MRI, ERCP as appropriate.
Wilson disease	Ceruloplasmin
Hemochromatosis	Ferritin, transferrin saturation
Alpha-1-antitrypsin deficiency	Alpha-1-antitrypsin

ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ Η ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- Η ηπατοτοξικότητα εμφανίζεται σε διάστημα από 4-5 ημέρες (σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας πχ σουλφοναμίδες, μακρολιδία) μέχρι 6 μήνες από την έναρξη του φαρμάκου
- Υπάρχουν φάρμακα που η DILI παρουσιάζεται μετά από 3-12 μηνες πχ ισονιαζίδη, φλουταμίδη ή μετά από χρόνια πχ μινοκυκλίνη, νιτροφουραντοίνη, αμιοδαρόνη)
- Από την στιγμή διακοπής του φαρμάκου η ηπατοτοξικότητα εμφανίζεται εντός 15 ημερών για τις αντιδράσεις ηπατοκυτταρικού τύπου και εντός 30 ημερών για τις χολοστατικού τύπου

ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΟΜΑΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

- Δοκιμασία απόσυρσης
- Σε χρονικό διάστημα που ποκίλλει βελτιώνονται οι βιοχημικές εξετάσεις του ήπατος
- Συνήθως μειώνονται στο μισό εντος 1-4 εβδομάδων
- Οι χολοστατικού τύπου αντιδράσεις απαιτούν περισσότερο χρόνο για να βελτιωθούν

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΠΑΝΕΚΘΕΣΗΣ

- Θεωρείται πολύ σημαντικό κριτήριο στην διάγνωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα
- Ωστόσο πολλοί κλινικοί γιατροί δεν διακινδυνεύουν να επαναχορηγήσουν το φάρμακο
- Προτιμούν να περιορίζονται στην δοκιμασία απόσυρσης
- Συνήθως αξιολογείται στην τυχαία επαναχορήγηση του φαρμάκου

ΤΥΠΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

1. Αναγνωρίζοντας το είδος της βλάβης που προκαλεί κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο (πχ οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη από ισονιαζίδη) και
 2. Συνδυάζοντας την πληροφορία για την λήψη συγκεκριμένου φαρμάκου
- Ο θεράπων μπορεί να κατευθυνθεί προς την σωστή διάγνωση

ΓΝΩΣΤΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Είναι σημαντικό να αναγράφεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ο συγκεκριμένος τύπος ηπατοτοξικότητας
- Ακόμη και αν δεν αναγράφεται αρκεί να υπάρχει καταγεγραμμένος σε βιβλιογραφικές αναφορές
- Αν το φάρμακο κυκλοφορεί πάνω από 5 έτη και δεν υπάρχει καταγεγραμμένη η συγκεκριμένη αντίδραση ηπατοτοξικότητας, τότε είναι πολύ πιθανόν να μην οφείλεται στο ύποπτο φάρμακο

ΗΠΑΤΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

- Δεν απαιτείται για να τεθεί η διάγνωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα
- Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο σε περιπτώσεις που δεν βελτιώνεται ο ασθενής ώστε να τεθεί εναλλακτική διάγνωση ή να διαπιστωθεί η χρονιότητα
- Γνωρίζοντας τον ιστολογικό τύπο της ηπατικής βλάβης που προκαλεί κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο θα αναζητηθεί ο συγκεκριμένος τύπος της βλάβης στην ηπατική βιοψία («υπογραφή» του φαρμάκου)
- Η παρουσία **ηωσινοφίλων** ή **κοκκιωμάτων** συνήθως υποδηλώνει φαρμακευτικό αίτιο

Περιπτώσεις που η ηπατική βιοψία είναι απαραίτητη

- Η **αυτοάνοση ηπατίτιδα** θεωρείται πιθανή διάγνωση
- Παρατηρείται **αύξηση** στις τιμές των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων ή **επιδείνωση** της ηπατικής λειτουργίας παρά την διακοπή του ύποπτου φαρμάκου
- Η **ALT δεν μειώνεται** πάνω από 50% μετά από δύο μήνες σε περιπτώσεις ηπατοκυτταρικής βλάβης ή η μέγιστη τιμή της **ALP δεν μειώνεται** πάνω από 50% μετά από έξι μήνες στις περιπτώσεις χολοστατικής βλάβης παρά την διακοπή του ύποπτου φαρμάκου
- Οι διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας **παραμένουν μετά από 180 ημέρες** από την διάγνωση της ηπατοτοξικότητας (ώστε να τεκμηριωθεί η χρόνια ηπατική βλάβη)

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Για να εντοπισθεί το ένοχο φάρμακο πρέπει να ληφθεί λεπτομερές και ακριβές ιστορικό ως προς τον χρόνο έναρξης όλων των πιθανών φαρμάκων
- Όλα τα πιθανά φάρμακα που μπορεί να ενέχονται για την ηπατική βλάβη πρέπει να διακοπούν και αν είναι απαραίτητο να επαναχορηγηθούν (πχ αντιφυματική αγωγή)
- Ο τρόπος επαναχορήγησης είναι ένα-ένα με διαφορά χρόνου το ένα από το άλλο.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία
- Η θεραπεία συνίσταται σε διακοπή του φαρμάκου και γενική υποστηρικτική θεραπεία
- Στενή παρακολούθηση και επαφή με το μεταμοσχευτικό Κέντρο σε σοβαρές περιπτώσεις

Navarro et al NEJM 2006;354:731

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

- Το πιθανώς ηπατοτοξικό φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται στενά
- Η συνέχιση χορήγησης του φαρμάκου σε περιπτώσεις οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης εκθέτει συχνότερα τον ασθενή στον κίνδυνο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

„Hy's law“



Hyman J. Zimmerman, MD
1914 - 1999

*Patients with
severe hepatocellular DILI
that develop jaundice
have ~10% fatality*

ALT > 3 ULN + bilirubin > 2 ULN

Zimmerman 1978, Bjornsson et al 2005, Andrade et al 2005

ΕΝΔΕΙΚΝΥΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ DILI

- Εξαιρέσεις αποτελούν οι:
 - N-ακετυλκυστεΐνη στην υπερβολική δόση παρακεταμόλης και
 - Καρνιτίνη στην μιτοχονδριακή βλάβη από βαλπροϊκό
 - Κορτικοειδή σε DRESS
 - Κορτικοειδή 1-3 μήνες σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα επαγόμενη από checkpoint inhibitors ή αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ή μινοκυκλίνη/νιτροφουραντοΐνη/στατίνες
 - Χολεστυραμίνη σε DILI από λεφλουνομίδα
 - Defibrotide για το σύνδρομο απόφραξης κολποειδών (SOS) μετά μεταμόσχευση μυελού

ΕΚΒΑΣΗ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Drug Induced Liver Injury Network

- Established in 2003 by the NIDDK
- Clinical Centers, Data Coordinating Center

DILIN



ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ DILIN

N=899 cases
definite, highly likely or probable

33% were hospitalized,
15% were considered
severe

N=56 (6%) died

Follow-up > 6 mo without LT
N= 720 (90%)

**N=33 (4%)
transplanted**

Chronic DILI
N=126 (17.5%)

RECOVERED
N=594 (82.5%)



LiverTox

Clinical and Research Information
on Drug-Induced Liver Injury

www.livertox.nih.gov

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272>

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η φαρμακευτική ηπατοπάθεια είναι συχνή
- Η διάγνωσή της είναι δύσκολη και απαιτεί σωστή λήψη φαρμακευτικού και λοιπού ιστορικού, μελέτη της βιβλιογραφίας, αποκλεισμό άλλων αιτίων και ίσως βιοψία ήπατος
- Η πρόγνωσή της εξαρτάται από πολλούς παράγοντες ακόμη όμως εν ισχύ ο νόμος του Hy
- Η θεραπεία είναι η διακοπή του φαρμάκου, η υποστήριξη και η στενή παρακολούθηση για πιθανή μεταμόσχευση ήπατος αν χρειασθεί
- Η μετάβαση σε χρονιότητα πρέπει να αξιολογηθεί
- Είναι απαραίτητη η λεπτομερής καταγραφή των αντιδράσεων στα φάρμακα

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las sospechas de reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos) también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien

- ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo ☐ Hombre ☐ Mujer Edad _____ Peso (kg) _____

(Cruce la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción)
(Indique el número de historia para los pacientes hospitalizados)

MEDICAMENTO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique el número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P.ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

NOTIFICADOR ☐ Médico ☐ Farmacéutico
(especialidad)

Nombre: _____ Lugar de trabajo: _____
Población: _____ Enfermera

Teléfono: _____ Fecha _____ Firma _____
Por favor, marque con una cruz si necesita más información ☐



LiverTox

Clinical and Research Information
on Drug-Induced Liver Injury

www.livertox.nih.gov



WHO definition of pharmacovigilance

Pharmacovigilance is
the science and activities
relating to the detection,
assessment, understanding
and prevention of adverse
effects or **any other
medicine-related problem**



World Health
Organization



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Ηπατοκυτταρική νέκρωση με ίκτερο
- Είδος φαρμάκων
 - Isoniazid, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, και HDSs (ΗΠΑ) και anti- TB, ibuprofen και flutamide στο Ισπανικό Registry
- Αυξημένο INR, χαμηλές αλβουμινες
- Μικροφυσσαλιδώδης στεάτωση
- Συν-νοσηρότητες και προϋπαρχουσα χρόνια ηπατική νόσος
- Δερματικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με φάρμακα (SCARs)
 1. Οξεία γενικευμένη εξανθηματική δοθιήνωση (AGEP)
 2. Ηωσινοφιλία με δερματίτιδα και συστηματικές εκδηλώσεις (DRESS)
 3. Stevens–Johnson’s syndrome (SJS)
 4. Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis-TEN)