



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΜΕΛΕΤΗ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΑΜΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ, 2016

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
**«ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ &
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

ΜΕΛΕΤΗ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΑΜΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

ΛΕΥΚΩΣΙΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ, 2016

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
2.ΦΑΡΜΑΚΟ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ).....	15
2.1.Διαδικασίες έγκρισης φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος) εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης	16
2.1.1 Εθνική Διαδικασία.....	17
2.1.2 Αμοιβαία Διαδικασία	19
2.1.3 Αποκεντρωμένη Διαδικασία	20
2.1.4 Κεντρική Διαδικασία	21
3. ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ) ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ	22
3.1. Συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής	22
3.2. Διαδικασίες ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας	24
3.3. Sunset clause	25
3.4 Φαρμακοεπαγρύπνηση.....	26
4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ).....	29
4.1 Προεγκριτικές μελέτες ασφαλείας.....	30
4.2 Μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας	31
4.2.1 Κλινικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας.....	33
4.2.2 Μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας	34
5. ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗΣ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	36
5.1 Ιατρική χρήση της Δομπεριδόνης	36
5.2 Λόγοι διεξαγωγής της μελέτης.....	39
6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	44
6.1. Ερευνητικό εργαλείο	45
6.2. Πληθυσμός μελέτης	49
6.3. Ηθικά θέματα	50
6.4. Ανάλυση δεδομένων	51
6.5. Χρονοδιαγράμματα	52
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	53
7.1. Δημογραφικά στοιχεία.....	54
7.1.1. Τομέας επαγγελματικής ενασχόλησης των φαρμακοποιών	54
7.1.2. Φύλο των φαρμακοποιών.....	55
7.1.3. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών	56

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

7.1.4 Ηλικία και έτη άσκησης επαγγέλματος.....	57
7.2 Χρήση (συνταγογράφηση) της Δομπεριδόνης.....	57
7.3 Εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου	59
7.4 Εξακρίβωση της μη αδειοδοτημένης χρήσης της δομπεριδόνης.....	61
7.5 Αντενδείξεις της Δομπεριδόνης	64
7.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες της δομπεριδόνης	68
7.7 Διάρκεια χρήσης της δομπεριδόνης	71
7.8 Δοσολογία	72
7.8.1 Ημερήσια δόση για ενήλικες.....	73
7.8.2 Παιδιατρική δοσολογία.....	75
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΤΥΠΟΥ ‘ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ’ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗ.....	100

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.1. Διαδικασία έρευνας, ανάπτυξης και αδειοδότησης πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος ^[9]	17
Εικόνα 5.1. Κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ^[39]	37
Εικόνα 8.1. Ποσοστό επιτυχούς συμμόρφωσης των φαρμακοποιών ανά τομέα	79
Εικόνα 8.2. Ποσοστό φαρμακοποιών που έλαβαν συνταγή μετά τον Αύγουστο του 2014	83

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1. Αρμόδιες αρχές κρατών - μελών υπεύθυνες για την έγκριση φαρμακευτικών προϊόντων ^[11]	18
Πίνακας 4.1. Δραστικές ουσίες για τις οποίες διενεργούνται ή είναι υπό αξιολόγηση μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας ^[32]	32
Πίνακας 5.1. Κάτοχοι άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη ^[42]	43
Πίνακας 6.1. Χρονοδιάγραμμα μελέτης	53
Πίνακας 7.1. Τομέας επαγγελματικής ενασχόλησης των φαρμακοποιών	55
Πίνακας 7.2. Φύλο των φαρμακοποιών	55
Πίνακας 7.3. Φύλο των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα	55
Πίνακας 7.4. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών	56
Πίνακας 7.5. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα	56
Πίνακας 7.6. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών αναλόγως του φύλου	56
Πίνακας 7.7. Συσχέτιση της λήψη συνταγών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	58
Πίνακας 7.8. Ενημέρωση για τις νέες συστάσεις ανά τομέα ενασχόλησης των φαρμακοποιών	60
Πίνακας 7.9. Συμπληρωματική παρακολούθηση ανά τομέα ενασχόλησης των φαρμακοποιών	60
Πίνακας 7.10. Συσχέτιση της συμπληρωματικής παρακολούθησης με τα έτη άσκησης του επαγγέλματος του φαρμακοποιού	61
Πίνακας 7.11. Συσχέτιση της γνώσης για τις αδειοδοτημένες ενδείξεις με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	62
Πίνακας 7.12. Συσχέτιση της λήψης συνταγής για μετεωρισμό και τυμπανισμό με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	63
Πίνακας 7.13. Συσχέτιση της γνώσης περί των αντενδείξεων με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	66
Πίνακας 7.14. Συσχέτιση της γνώσης περι των ανεπιθύμητων ενεργειών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	69
Πίνακας 7.15. Συσχέτιση της μέγιστης διάρκειας χρήσης της δομπεριδόνης με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	72
Πίνακας 7.16. Συσχέτιση της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε ενήλικες ασθενείς με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών	74

Πίνακας 7.17. Συσχέτιση της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά άνω των 12 ετών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών **75**

Πίνακας 7.18. Συσχέτιση της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά κάτω των 12 ετών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών **77**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Κυπριακή φαρμακοβιομηχανία Remedica Ltd, για την πολύτιμη βοήθεια που πρόσφερε καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.

Επίσης, ευχαριστίες στον φαρμακοποιό και ακαδημαϊκό Χρίστο Πέτρου για την πολύτιμη βοήθεια του στην ετοιμασία ενός αξιόπιστου και επικυρωμένου ερωτηματολογίου και μιας μεθοδολογίας, η οποία να πληροί τα Ευρωπαϊκά πρότυπα διεξαγωγής μετεγκριτικών μελετών ασφαλείας.

Τέλος ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μάμα Θεοδώρου, η καθοδήγηση του οποίου συνέβαλε στην ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η διενέργεια μελέτης χρήσης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη για να διαπιστωθεί αν οι φαρμακοποιοί, στις ελεγχόμενες από την Κυπριακή Δημοκρατία περιοχές, ακολούθησαν τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι από την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών. **Μεθοδολογία:** Η μελέτη διενεργήθηκε με την χρήση ερωτηματολογίου που περιείχε 5 θεματικές ενότητες (1. Δημογραφικά στοιχεία, 2. Χρήση, 3. Αντενδείξεις, 4. Ανεπιθύμητες Ενέργειες, 5. Δοσολογία). Πληθυσμός της μελέτης ορίστηκαν οι Κύπριοι φαρμακοποιοί (ιδιώτες και απασχολούμενοι στον δημόσιο τομέα). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων διενεργήθηκε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS. **Αποτελέσματα:** Λήφθηκαν 150 απαντημένα ερωτηματολόγια από τα οποία το 77,3% προέρχονταν από ιδιώτες φαρμακοποιούς ενώ το 22,7% από φαρμακοποιούς που απασχολούνταν στον δημόσιο τομέα. Το 16% των φαρμακοποιών είχε λάβει συνταγή για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη μετά τον Αύγουστο του 2014 για μη αδειοδοτημένες ενδείξεις με όλες τις συνταγές να προέρχονται από τον ιδιωτικό τομέα ($P=0,001$). Η συμμόρφωση των φαρμακοποιών στα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου έφτασε στο 76,7% όσο αφορούσε την ενημέρωση για τις νέες συστάσεις, το 62,68% όσο αφορούσε την ενημέρωση για την συμπληρωματική παρακολούθηση, για τις αντενδείξεις το 91,33%, για τις ανεπιθύμητες ενέργειες το 85,56%, για την μέγιστη διάρκεια θεραπείας το 87,33%, την δοσολογία στους ενήλικες το 95,33%, την παιδιατρική δοσολογία (άνω των 12 ετών) το 88,67% και 73,34% για κάτω των 12 ετών. **Συμπεράσματα:** Αν και μεγάλο ποσοστό των φαρμακοποιών είναι επαρκώς ενημερωμένο για τα τεκταινόμενα γύρω από τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, εντούτοις είναι επιτακτική η αλλαγή της μεθόδου ενημέρωσης τους, αφού η αποστολή γραπτών ενημερωτικών επιστολών στην Κύπρο από παρόχρα υπηρεσιών μέσω ταχυδρομείου δείχνει να αποτυγχάνει (23,4% δεν έλαβαν ή δεν θυμούνται να έλαβαν την σχετική ενημέρωση). Νέες μέθοδοι ενημέρωσης, όπως παραδείγματος χάριν τα ηλεκτρικά σεμινάρια (webinars), οι διαδικτυακές πύλες ενημέρωσης, η αποστολή απευθείας από τις κρατικές αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των επιστολών και η αποστολή ενημερωτικών εντύπων μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου πιθανόν να αυξήσει τη συμμόρφωση των

φαρμακοποιών και κατ' επέκταση των επαγγελματιών υγείας σε άριστα επίπεδα. Υπάρχει ανάγκη για διενέργεια μεγαλύτερης κλίμακας μελέτης χρήσης των φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) που περιέχουν δομπεριδόνη και η διεύρυνση του πληθυσμού της μελέτης και σε άλλους επαγγελματίες υγείας όπως για παράδειγμα τους ιδιώτες γιατρούς και τους γιατρούς που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα.

ABSTRACT

Objective: The undertaking of a drug utilization study aiming at medicinal products that contain domperidone in order to examine whether the pharmacists that are currently operating within the territory of the Republic of Cyprus, comply with the directions given by the European Medicines Agency as measures of eliminating the dangers that may occur from the usage of these medicinal products. **Methodology:** The study was held by issuing and submitting a questionnaire that contained 5 main topics (1. Demographics, 2. Usage, 3. Contraindications, 4. Adverse Reactions, 5. Dosage). The target group of the study was set to be a significant number of Cyprus registered pharmacists (either operating in the private or public sector). The statistical analysis of the results of this study was held with the assistance of the statistical program IBM SPSS. **Results:** There was a submission of 150 fully and correctly filled questionnaires from which a percentage of 77.3% was originated from pharmacists operating in the private sector while the remaining 22.7% from pharmacists working in the public sector. Moreover, the 16% of the pharmacists claimed that they received prescriptions that contained products consisted of domperidone post August 2014 for non-licensed indications (off the label use) with all of the prescriptions occurring from the private sector ($P=0,001$). Pharmacists' compliance by means of danger elimination reached a percentage of 76.7% as regards information and knowledge on new compositions, 62.68% as regards knowledge on additional monitoring, 91.33% for contraindications, a percentage of 85.56% for adverse reactions, a 87.33% for the maximum length of treatment, a percentage of 95.33% for dosage on adults, 88.67% for pediatric dosage (children above the age of 12) and finally a percentage of 73.34% for children under the age of 12. **Conclusions:** Even if a significant number of pharmacists possesses the required knowledge about the recent updates around

medicinal products that are consisted of or contain domperidone, it is however still necessary to alter or to give a new approach on the informative method on such matters since the current method of issuance and postage of informative letters seems to fail (23.4% claimed that they did not receive or they did not remember to receive any relevant information). New informative methods such for example the operation of webinars (web - seminars), the access on online information portals, the direct postage of these informative letters from the governmental pharmaceutical agency or the postage of electronic brochures could potentially increase the percentage on pharmacists' compliance on the required levels. There is of course an essential need of undertaking highest levels on drug utilization studies that contain domperidone and the expansion of such studies on other health professionals such as doctors that operate on either public or private sector.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φάρμακο ή φαρμάκι (δηλητήριο); Ένα δίλημμα που εδώ και χρόνια διχάζει την επιστημονική κοινότητα αλλά και το ευρύ κοινό. Ένα μέρος θεωρεί το φάρμακο ή το φαρμακευτικό προϊόν (όπως έχει επικρατήσει σαν όρος τα τελευταία χρόνια στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (European Economic Area (EEA)) και θα χρησιμοποιηθεί και σε αυτό το δοκίμιο) ως αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενειών, νοσημάτων και άλλων ιατρικά σχετικών καταστάσεων, ενώ ένα άλλο θεωρεί ότι τα προβλήματα που προκαλεί το φαρμακευτικό προϊόν είτε βραχυπρόθεσμα είτε μακροπρόθεσμα είναι περισσότερα από τα οφέλη του (για αυτό άλλωστε και το παρομοιάζει με φαρμάκι). Βέβαια η πραγματικότητα βρίσκεται κάπου στο μέσο, γι' αυτό και απαιτείται σε κάθε περίπτωση να πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις (π.χ. η δοσολογία, οι οδοί χορήγησης, η διάρκεια χορήγησης κ.τ.λ.) έτσι ώστε κάθε ουσία που χρησιμοποιείται ως δραστικό συστατικό σε ένα φαρμακευτικό προϊόν να μην προκαλέσει δηλητηρίαση, δηλαδή κάποια βλάβη στον οργανισμό, η οποία μπορεί να προκαλέσει στη συνέχεια νόσηση ή ασθένεια ^[1].

Το δίλημμα αυτό έγινε ακόμα πιο έντονο κατά την δεκαετία του 1960, όπου πρωτοεμφανίστηκε το φαρμακευτικό προϊόν που περιείχε την δραστική ουσία θαλιδομίδη και ενδεικνυόταν για την θεραπεία της αϋπνίας, αλλά και την αντιμετώπιση των εμετών της πρωινής αδιαθεσίας των εγκύων. Μέχρι να παρθεί απόφαση για απόσυρση του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος από την αγορά (είχε προλάβει να κυκλοφορήσει σε σαράντα οκτώ (48) χώρες), δέκα χιλιάδες (10.000) παιδιά είχαν γεννηθεί με φωκομέλια (παρουσίασαν δηλαδή μικρά ή μη αναπτυγμένα άκρα)^[2]. Αναμφίβολα, η θαλιδομίδη αποτέλεσε το έναυσμα για σημαντικότερες αλλαγές στον τρόπο έγκρισης των φαρμακευτικών προϊόντων παγκόσμια με σκοπό την αξιολόγηση του οφέλους αλλά και των πιθανών κινδύνων, με στόχο πάντα την προστασία των ασθενών αλλά και της δημόσια υγείας. Προς τούτο θεσπίστηκαν αυστηροί κανόνες (Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής – Good Clinical Practices) για την διενέργεια προκλινικών και κλινικών μελετών πριν την αδειοδότηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος ^[3].

Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε ότι όσο και αν οι κανόνες γίνονται αυστηρότεροι, όσο και αν οι απαιτήσεις των χωρών για έγκριση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος γίνονταν όλο και περισσότερες, εξακολουθούσαν να βγαίνουν στην αγορά

φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία ενώ στις κλινικές μελέτες έδειχναν ασφαλή, στην συνέχεια και μετά την έγκριση τους μπορούσαν να δημιουργήσουν σοβαρά προβλήματα, βλάβες ακόμα και θανάτους ασθενών. Αυτό συνέβαινε κυρίως λόγω του ότι οι κλινικές μελέτες γίνονταν σε ορισμένο αριθμό ασθενών (μερικές χιλιάδες) αφού δεν ήταν δυνατόν να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλο τον πληθυσμό. Με αυτά τα δεδομένα οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων αποφάσισαν ότι και μετά την αδειοδότηση του, το κάθε φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εποπτεύεται συστηματικά από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας αλλά και από τις ίδιες τις αρμόδιες αρχές του κάθε κράτους όπου κυκλοφορεί το φαρμακευτικό προϊόν για να διασφαλίζεται ότι το ισοζύγιο μεταξύ οφέλους και κινδύνου δεν έχει αλλάξει ή αν έχει αλλάξει αυτό παραμένει θετικό ως προς τα οφέλη. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται φαρμακοεπαγρύπνηση ^[4].

Επομένως για όλα ή τουλάχιστον για την πλειοψηφία των φαρμακευτικών προϊόντων που εγκρίθηκαν μετά την δεκαετία του 1960, έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές και κλινικές μελέτες (3^{ων} φάσεων ή βίο-ισοδυναμίας), ενώ από το 1994 (δημιουργία του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων - European Medicines Agency (EMA)) και μετά, τουλάχιστον στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (EEA) τα φαρμακευτικά προϊόντα αυτά εποπτεύονται και μετά την έγκριση τους για εντοπισμό ή πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών ή άλλων ιατρικά σχετιζομένων περιστατικών. Σε αυτήν την κατηγορία εντάχθηκαν και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, τα οποία εγκρίθηκαν μετά το 1970 και για πολλά χρόνια χρησιμοποιούνταν για αντιμετώπιση διαφόρων προβλημάτων του γαστρεντερικού συστήματος, όπως την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την δυσπεψία, τους εμετούς, τους γαστρικούς πόνους κ.τ.λ. Τα πρώτα προβλήματα σχετικά με την ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων είχαν εντοπιστεί κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, όταν μετά από μακροχρόνιες αναλύσεις και μελέτες είχε αποφασιστεί από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων η απόσυρση των ενέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών λόγω πρόκλησης σοβαρών καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Το 2013 τα δεδομένα συνέχιζαν να δείχνουν ότι υπήρχαν σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν και πόσιμες ή πρωκτικές φαρμακοτεχνικές μορφές (παραδείγματος χάριν δισκία, σιρόπια, υπόθετα). Έτσι αρχικά οι Βελγικές αρχές φαρμακευτικών προϊόντων και μετέπειτα ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) αναγκάστηκαν να επαναξιολογήσουν

ξανά τα δεδομένα και να λάβουν επιπρόσθετα μέτρα (αφού θεώρησαν ότι το ισοζύγιο κινδύνου - οφέλους είχε διαταραχθεί αρνητικά) ένα έτος αργότερα (2014), όπως την απαγόρευση χορήγησης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με ήδη υπάρχοντα καρδιαγγειακά προβλήματα, καθώς και την αφαίρεση των ενδείξεων της δυσπεψίας, πεπτικών πόνων και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, αλλά και την αλλαγή της ανώτατης ημερήσιας δοσολογίας και της διάρκειας λήψης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων^[5]. Για να διασφαλιστεί ότι τα μέτρα αυτά θα εφαρμοστούν άμεσα από τους επαγγελματίες υγείας (γενικούς και ειδικούς γιατρούς, φαρμακοποιούς, τόσο του ιδιωτικού τομέα όσο και αυτών που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα), υποχρέωσε (μέσω κοινοτικής νομοθεσίας^[6]) όλους τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) να αποστείλουν επιστολές τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ σε όλους τους επαγγελματίες υγείας και να τους ενημερώσουν για τις αλλαγές αυτές, ενώ με την πάροδο κάποιου εύλογου χρονικού διαστήματος θα πρέπει να διενεργήσουν μελέτη χρήσης των φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) που περιέχουν δομπεριδόνη για να διαπιστωθεί κυρίως αν οι επαγγελματίες υγείας έχουν τηρήσει τις οδηγίες που τους κοινοποιήθηκαν.

Η μελέτη αυτή πραγματεύεται τις βασικές αρχές κάτω από τις οποίες ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και κατ’ επέκταση οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) μπορούν να ζητήσουν την διενέργεια τέτοιου τύπου μελετών, την μεθοδολογία αλλά και τα αποτελέσματα της ζητούμενης μελέτης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη που είναι αδειοδοτημένα και κυκλοφορούν στις περιοχές που ελέγχονται από την Κυπριακή Δημοκρατία.

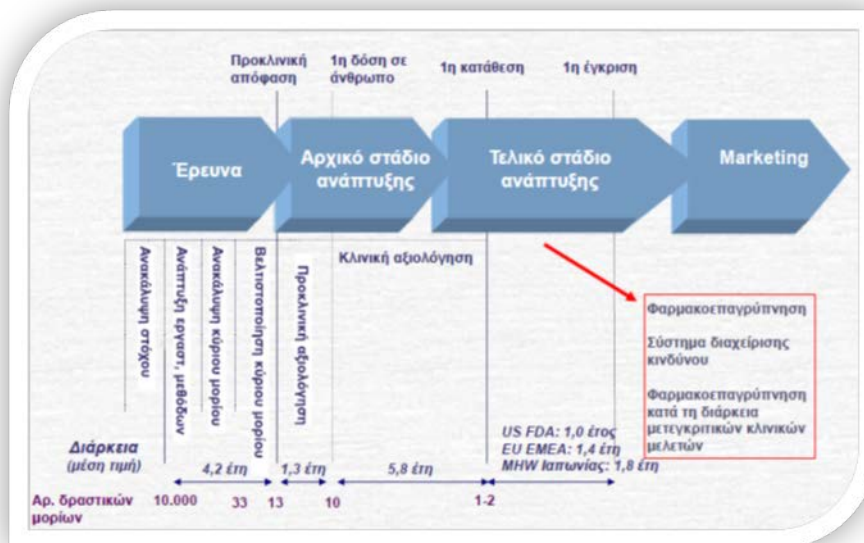
2.ΦΑΡΜΑΚΟ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ)

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο όρος ‘*φάρμακο (medicine)*’ έχει διαγραφεί από τις νομοθεσίες των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) και έχει αντικατασταθεί από τον όρο ‘*φαρμακευτικό προϊόν (medicinal product)*’, σύμφωνα με πρόσφατη αναθεώρηση της Ευρωπαϊκή οδηγία 2001/83/EC^[4]. Εντούτοις στην καθομιλουμένη εξακολουθείται ευρέως να χρησιμοποιείται ακόμα ο όρος ‘*φάρμακο*’. Έτσι λοιπόν, ‘*Φάρμακο*’ ή ‘*φαρμακευτικό προϊόν*’ ορίζεται ως οποιαδήποτε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που παρουσιάζεται να έχει θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες

στους ανθρώπους ή μπορεί να χορηγηθεί στους ανθρώπους για αποκατάσταση, βελτίωση ή τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης ή για την διενέργεια ιατρικής διάγνωσης^[7]. Μέσα σε ένα φαρμακευτικό προϊόν δύναται να υπάρχουν εκτός από την δραστική ουσία ή συνδυασμό δραστικών ουσιών και έκδοχα (βοηθητικές ουσίες που δεν έχουν φαρμακοθεραπευτική δράση αλλά που βοηθούν στην καλύτερη κατάποση ή / και απορρόφηση ή / και αποσάρθρωση ή / και προστασία από τα γαστρικά υγρά κτλ. του φαρμακευτικού προϊόντος). Πρόκειται για ένα άκρως ιδιαίτερο αγαθό και διαφοροποιείται από οποιοδήποτε άλλο καταναλωτικό προϊόν καθότι όλες οι ενέργειες που διέπουν την αδειοδότηση του, την παραγωγή του, την διανομή του, την τιμολόγηση του αλλά και την χρήση του καθορίζονται από την παρέμβαση των κρατικών αρχών, μέσω νομοθεσιών και ελέγχων, με βασικούς πυλώνες την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα, και την ασφάλεια του^[8].

2.1. Διαδικασίες έγκρισης φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος) εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης

Για να μπορεί να ξεκινήσει η διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης ενός φαρμακευτικού προϊόντος εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) ανεξάρτητα από το ποιά διαδικασία θα ακολουθηθεί, θα πρέπει να κατατεθεί ο φάκελος του υποψήφιου φαρμακευτικού προϊόντος, ο οποίος περιέχει τα δεδομένα ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Τα δεδομένα ποιότητας αποτελούν τον τρόπο παρασκευής της τελικής μορφής του φαρμακευτικού προϊόντος, τις πρώτες ύλες (δραστική ουσία και έκδοχα), τους προμηθευτές των πρώτων υλών και κατά πόσο αυτοί τηρούν τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practices), τις διαδικασίες ελέγχου, ότι δηλαδή οι απαιτούμενες ποσότητες των δραστικών ουσιών και εκδόχων υπάρχουν στο φαρμακευτικό προϊόν και ότι το φαρμακευτικό προϊόν παραμένει σταθερό κάτω από διάφορες κλιματικές συνθήκες (π.χ. υγρασία, θερμοκρασία) κ.τ.λ. Όσο αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, αν πρόκειται για πρωτότυπο φαρμακευτικό προϊόν, τότε αυτά αποτελούν τα δεδομένα των προκλινικών και κλινικών μελετών (τριών (3) φάσεων) που διεξήγαγε ο υποψήφιος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (μπορεί να διαρκέσουν μέχρι και δεκατρία (13) με δεκαπέντε (15) έτη)^[3]. Στην **Εικόνα 2.1** παρουσιάζεται η διαδικασία έρευνας, ανάπτυξης και αδειοδότησης ενός πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος.



Εικόνα 2.1. Διαδικασία έρευνας, ανάπτυξης και αδειοδότησης πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος^[9]

Αντίθετα για τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα, όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, χρειάζονται μόνο δεδομένα από μελέτη βίο - ισοδυναμίας, δηλαδή δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η συγκέντρωση του φαρμακευτικού προϊόντος στο αίμα στο ίδιο χρονικό διάστημα σε συγκεκριμένο αριθμό ασθενών ή υγείων εθελοντών είναι η ίδια, είτε όταν λάμβαναν το γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν είτε το πρωτότυπο. Επίσης χρειάζονται δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα παραμένουν σταθερά (δεν μεταβάλλεται η σύσταση τους) σε διάφορες κλιματικές ζώνες (μελέτες σταθερότητας).

Υπάρχουν τέσσερις (4) διαφορετικές διαδικασίες έγκρισης φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (EEA). Η εθνική διαδικασία, η αποκεντρωμένη, η αμοιβαία και η κεντρική, οι οποίες αναλύονται στη συνέχεια.













2.1.1 Εθνική Διαδικασία

Κάθε κράτος - μέλος της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) διαθέτει μια αρμόδια αρχή για τα φαρμακευτικά προϊόντα (**Πίνακας 2.1**), η οποία είναι υπεύθυνη για την εξέταση των υποψηφίων φαρμακευτικών προϊόντων που θα εγκριθούν μέσω εθνικής διαδικασίας^[10]. Φάκελος του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να κατατεθεί στην επίσημη γλώσσα του κράτους - μέλους και με βάση της εθνικές απαιτήσεις του εκάστοτε κράτους - μέλους. Γενικά όμως οι απαιτήσεις των αρμοδίων

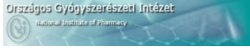
















Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

αρχών φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) για αδειοδότηση φαρμακευτικών προϊόντων μέσω εθνικής διαδικασίας δεν διαφέρουν πολύ από χώρα σε χώρα, αφού όλες οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων ακολουθούν τις βασικές οδηγίες από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Μέσω της εθνικής διαδικασίας μπορούν να εγγραφούν φαρμακευτικά προϊόντα που μέχρι εκείνη την στιγμή δεν έχουν εγγραφεί σε άλλη χώρα της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) ή που δεν ανήκουν στις κατηγορίες των βιοτεχνολογικών ή ορφανών φαρμακευτικών προϊόντων και πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν ενδείκνυται για καρκίνο, AIDS, διαβήτη και νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Πίνακας 2.1. Αρμόδιες αρχές κρατών - μελών υπεύθυνες για την έγκριση φαρμακευτικών προϊόντων ^[11]

Χώρα	Αρμόδια Αρχή	Λογότυπο	Έδρα
Αυστρία	Αυστριακός Οργανισμός Φαρμάκων και Ιατρικών συσκευών		Βιέννη
Βέλγιο	Ομοσπονδιακός Οργανισμός για τα φάρμακα και τα προϊόντα υγείας		Βρυξέλλες
Βουλγαρία	Βουλγάρικος Οργανισμός Φαρμάκων		Σόφια
Κροατία	Κροατικός Οργανισμός για τα Φάρμακα και Ιατρικές Συσκευές		Ζάγκρεμπ
Κυπριακή Δημοκρατία	Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας	-	Λευκωσία
Τσέχικη Δημοκρατία	Κρατικό Ινστιτούτο ελέγχου φαρμάκων		Πράγα
Δανία	Δανέζικη αρχή υγείας και φαρμάκων		Κοπεγχάγη
Εσθονία	Κρατικός Οργανισμός Φαρμάκων		Ταρτού
Φινλανδία	Φιλανδέζικος Οργανισμός Φαρμάκων		Ελσίνκι
Γαλλία	Γαλλικός Οργανισμός Φαρμάκων και Ασφάλειας Προϊόντων Υγείας		Σαιν - Τενίς
Γερμανία	Ομοσπονδιακό ινστιτούτο για τα φάρμακα και ιατρικές συσκευές		Βόννη
	Ομοσπονδιακό ινστιτούτο για εμβόλια και βίο-φάρμακα		Λανγκερ
Ελλάδα	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων		Αθήνα

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Χώρα	Αρμόδια Αρχή	Λογότυπο	Έδρα
Ουγγαρία	Εθνικό Ινστιτούτο Φαρμακευτικής		Βουδαπέστη
Ισλανδία	Ισλανδικός Οργανισμός φαρμάκων		Ρέικιαβικ
Ιρλανδία	Ρυθμιστική αρχή προϊόντων υγείας		Δουβλίνο
Ιταλία	Ιταλικός Οργανισμός Φαρμάκων		Ρώμη
Λεττονία	Κρατικός Οργανισμός Φαρμάκων της Λεττονίας		Ρίγα
Λιχτενστάιν	Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων		Βαντούζ
Λιθουανία	Κρατικός Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων		Βίλνιους
Λουξεμβούργο	Υπουργείο Υγείας		Λουξεμβούργο
Μάλτα	Αρχή Φαρμάκων		Γκζίρα
Ολλανδία	Συμβούλιο Αξιολόγησης Φαρμάκων		Ουτρέχτη
Νορβηγία	Νορβηγικός Οργανισμός Φαρμάκων		Όσλο
Πολωνία	Γραφείο εγγραφής φαρμάκων, ιατρικών συσκευών και βιοκτόνων προϊόντων	-	Βαρσοβία
Πορτογαλία	Εθνική Αρχή για τα Φάρμακα και τα προϊόντα υγείας		Λισαβόνα
Ρουμανία	Εθνικός Οργανισμός για τα Φάρμακα και Ιατρικές συσκευές		Βουκουρέστι
Σλοβακία	Κρατικό ινστιτούτο ελέγχου φαρμάκων		Μπρατισλάβα
Σλοβενία	Δημόσια Υπηρεσία για τα φάρμακα και τις ιατρικές συσκευές	-	Λουμπλιάνα
Ισπανία	Ισπανικός Οργανισμός για τα φάρμακα και ιατρικές συσκευές		Μαδρίτη
Σουηδία	Οργανισμός Φαρμάκων		Ουψάλα
Ηνωμένο Βασίλειο	Ρυθμιστικός Οργανισμός για τα φάρμακα και τα προϊόντα υγείας		Λονδίνο

2.1.2 Αμοιβαία Διαδικασία

Στην περίπτωση που ένα φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη αδειοδοτηθεί με εθνική διαδικασία σε ένα κράτος - μέλος, δεν μπορεί να εγγραφεί εθνικά και σε άλλα κράτη - μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ). Θα πρέπει να ακολουθηθεί η

αμοιβαία διαδικασία, όπου ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει υποβάλει ακριβώς τον ίδιο φάκελο του φαρμακευτικού προϊόντος (που κατάθεσε και στο πρώτο κράτος - μέλος που έχει ήδη λάβει έγκριση για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν) και στις υπόλοιπες αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών που θέλει να εγγράψει το φαρμακευτικό προϊόν. Στον φάκελο θα πρέπει να επισυνάψει και την σχετική έγκριση από την αρμόδια αρχή φαρμακευτικών προϊόντων του κράτους - μέλους. Οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών που έχει κατατεθεί ο φάκελος του φαρμακευτικού προϊόντος, είτε θα πρέπει να αποδεχθούν την αρχική αξιολόγηση του κράτους - μέλους που είναι ήδη αδειοδοτημένο το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και να το εγκρίνουν, είτε αν έχουν ενστάσεις να παραπέμψουν την διαδικασία στην Ομάδα Συντονισμού της διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης και της Αποκεντρωμένης Διαδικασίας (Co - ordination Group for Mutual Recognition and Decentralized procedures – human (CMDh)). Αν δεν επιλυθούν οι διαφορές, τότε η διαδικασία παραπέμπεται στο Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) όπου δίνει την γνώμη του. Στην συνέχεια η απόφαση αποστέλλεται για τελική έγκριση στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) και όποια απόφαση λάβει αυτή είναι δεσμευτική για όλα τα κράτη – μέλη, αφού λαμβάνει την μορφή κοινοτικής νομοθεσίας ^[10].

2.1.3 Αποκεντρωμένη Διαδικασία

Ισχύει για φαρμακευτικά προϊόντα που δεν ανήκουν στις κατηγορίες των βιοτεχνολογικών ή ορφανών φαρμακευτικών προϊόντων και σε πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν ενδείκνυται για καρκίνο, AIDS, διαβήτη και νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Μέσω αυτής της διαδικασίας ο υποψήφιος κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αιτηθεί την ταυτόχρονη έγκριση ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε πολλά κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA), με βασική προϋπόθεση ότι δεν έχει εγκριθεί το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν ποτέ ξανά εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA). Αυτό μπορεί να γίνει ζητώντας από ένα κράτος - μέλος να ενεργήσει σαν κράτος - μέλος αναφοράς, δηλαδή να είναι αυτό που θα αξιολογήσει τον φάκελο του φαρμακευτικού προϊόντος και θα εκδώσει την απόφαση του και στα υπόλοιπα κράτη - μέλη κατά πόσο εγκρίνει ή όχι το φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση ενστάσεων για την τελική απόφαση του κράτους – μέλους αναφοράς από κάποιο άλλο κράτος – μέλος, ακολουθείται η ίδια διαδικασία ενστάσεων που περιγράφεται και στο [Κεφάλαιο 2.1.2: Αμοιβαία](#)

διαδικασία, όπου όποια απόφαση λάβει στο τέλος η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) είναι δεσμευτική για όλα τα κράτη – μέλη, αφού λαμβάνει την μορφή κοινοτικής νομοθεσίας.

2.1.4 Κεντρική Διαδικασία

Μέσω της κεντρικής διαδικασίας, υποχρεωτικά πρέπει να εγγραφούν φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν στις κατηγορίες των βιοτεχνολογικών ή ορφανών φαρμακευτικών προϊόντων και πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδείκνυται για καρκίνο, AIDS, διαβήτη και νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Η αξιολόγηση του φακέλου του φαρμακευτικού προϊόντος γίνεται απευθείας από τις υπό-επιτροπές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) όπως η CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), η PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) και το CAT (Committee for Advance Therapies - αν χρειάζεται). Οι επιτροπές αυτές αναθέτουν σε κάποια από τα μέλη - επιστήμονες τους την ευθύνη για την πλήρη εξέταση του φακέλου και τη διαρκή ενημέρωση των επιτροπών αυτών. Η διαδικασία διαρκεί διακόσες δέκα (210) μέρες και μπορεί να μειωθεί στις εκατό πενήντα (150) εφόσον κριθεί ότι το υποψήφιο φαρμακευτικό προϊόν έχει μέγιστη θεραπευτική αξία για την δημόσια υγεία (π.χ. σε περιπτώσεις πανδημιών κ.τ.λ.). Επίσης κατά την διάρκεια της εξέτασης του φακέλου, δύναται ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) να επιθεωρήσει και τις εγκαταστάσεις του κάτοχου άδειας κυκλοφορίας για να βεβαιωθεί ότι υπάρχει συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practices). Με το πέρας της αξιολόγησης, η απόφαση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) στέλνεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) για τελική έγκριση. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) μέχρι την διακοσιοστή εβδομηκοστή έβδομη μέρα (277 μέρες δηλαδή μετά την αρχική κατάθεση του φακέλου από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας) θα πρέπει να έχει εγκρίνει ή απορρίψει την τελική αξιολόγηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA). Στην περίπτωση που την εγκρίνει τότε έχει άμεση ισχύ η απόφαση σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) και το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να εγγραφεί άμεσα και χωρίς οποιαδήποτε άλλη διαδικασία έγκρισης σε όλα τα κράτη - μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) ^[11].

3. ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ

Αφού αδειοδοτηθεί ένα φαρμακευτικό προϊόν, ανεξάρτητα από τη διαδικασία έγκρισης (αδειοδότησης), υπάρχουν κάποιες απαιτήσεις όσο αφορά την ποιότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια που πρέπει να πληρούνται και να ελέγχονται από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών αλλά και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), ώστε να μπορεί να παραμείνει το φαρμακευτικό προϊόν στις αγορές των κρατών - μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ). Αν οι απαιτήσεις αυτές δεν πληρούνται, ζητούνται επιπρόσθετες πληροφορίες και ενέργειες από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και αν εξακολουθούν να μην πληρούνται, τότε αναστέλλεται ή ακυρώνεται η άδεια κυκλοφορίας και το φαρμακευτικό προϊόν αποσύρεται από τις συγκεκριμένες αγορές όπου κυκλοφορούσε.

3.1. Συμμόρφωση με τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας υποχρεούται να συμμορφώνεται με τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practices), ώστε το αδειοδοτημένο φαρμακευτικό προϊόν να είναι ποιοτικό και να μη στερείται αποτελεσματικότητας και ασφάλειας λόγω της ποιότητας του^[13]. Μέσω των κανόνων αυτών, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να τηρούν διαδικασίες:

- Για την εργοδότηση σωστά εκπαιδευμένου προσωπικού και την ασφάλεια αυτών αλλά και την προστασία των φαρμακευτικών προϊόντων από αυτούς (π.χ. να μην πάσχουν από λοιμώδεις και μολυσματικές ασθένειες που μπορεί να επιμολύνουν το φαρμακευτικό προϊόν),
- για την διατήρηση των χώρων παραγωγής και αποθήκευσης σε άριστες συνθήκες,
- για την σωστή παρασκευή και τον έλεγχο των πρώτων υλών (δραστικών συστατικών και εκδόχων) των φαρμακευτικών προϊόντων,
- για τη σωστή παρασκευή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και τον έλεγχο αυτού (μέσω μεθόδων που αναγράφονται στις φαρμακοποιίες) πριν μπει στην αγορά,

- για την σωστή μεταφορά και διανομή του φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. συνθήκες αποθήκευσης, προστασία από ψευδή αντιγραφή του φαρμακευτικού προϊόντος κτλ.),
- για την καταγραφή πιθανών παραπόνων και αποκλίσεων που αφορούν την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος από τους επαγγελματίες υγείας ή / και τους ασθενείς ή / και από τις ίδιες τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων τόσο εντός όσο εκτός Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ).

Όλες αυτές οι διαδικασίες ελέγχονται είτε με επιτόπου επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις του κάτοχου άδειας κυκλοφορίας σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα (ανά τρία (3) έτη, όπου εκδίδεται και σχετικό πιστοποιητικό ότι πληρούνται οι κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής), είτε με την εργαστηριακή εξέταση σκευασμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος που κυκλοφορούν στην αγορά από της αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) (**Πίνακας 2.1**). Δηλαδή, ετήσια συλλέγεται μικρός αριθμός σκευασμάτων των φαρμακευτικών προϊόντων που βρίσκονται στα φαρμακεία (είτε του ιδιωτικού είτε του δημόσιου τομέα) από τους λειτουργούς των αρμόδιων αρχών των κρατών - μελών και αποστέλλονται στα αντίστοιχα κρατικά χημεία, όπου διεξάγεται ο εργαστηριακός έλεγχος για να διαπιστωθεί αν τα φαρμακευτικά προϊόντα περιέχουν την / τις δραστική / ές ουσία / ες που αναγράφονται στην συσκευασία και στην ποσότητα που πρέπει.

Διαπίστωση, από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών, μη συμμόρφωσης του κάτοχου άδειας κυκλοφορίας με τους κανόνες καλής παρασκευαστικής πρακτικής (Good Manufacturing Practices) μπορεί να επιφέρει:

- απλή σύσταση για διορθωτικά μέτρα,
- τεράστιο χρηματικό πρόστιμο ή / και
- την απόσυρση του φαρμακευτικού προϊόντος από την αγορά ή / και
- αναστολή των εργασιών μέχρι την επίλυση των αποκλίσεων που παρουσιάστηκαν ή ακόμα

- και επ' αόριστον αναστολή των εργασιών του κάτοχου άδειας κυκλοφορίας, αν κριθεί ότι η μη συμμόρφωση είναι μη αναστρέψιμη είναι επιβλαβής για την δημόσια υγεία.

Τα τελευταία δυο (2) χρόνια γίνεται μια μεγάλη προσπάθεια σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ), ώστε για την διανομή να δημιουργηθούν ξεχωριστοί κανόνες καλής πρακτικής για διανομή (Good Distribution Practices)^[14], ώστε να υπάρξει σαφής διαχωρισμός της παρασκευής από τη διανομή των φαρμακευτικών προϊόντων.

3.2. Διαδικασίες ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας

Το αργότερο τέσσερα (4) χρόνια και τρεις (3) μήνες μετά την πρώτη έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος (ανεξαρτήτως αν είναι πρωτότυπο ή γενόσημο), θα πρέπει να επαναυποβληθεί ο φάκελος του φαρμακευτικού προϊόντος στις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών όπου είναι εγκεκριμένο για να γίνει εκ νέου αξιολόγηση της ποιότητας, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του. Αναλόγως της διαδικασίας έγκρισης του φαρμακευτικού προϊόντος, ο φάκελος θα πρέπει να κατατεθεί στις αντίστοιχες αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων. Δηλαδή αν ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο εθνικά, θα κατατεθεί στην αρμόδια αρχή φαρμακευτικών προϊόντων του κράτους - μέλους που είναι εγκεκριμένο. Αν είναι εγκεκριμένο μέσω αμοιβαίας ή αποκεντρωμένης διαδικασίας, τότε ο φάκελος του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να σταλεί στην αρμόδια αρχή φαρμακευτικών προϊόντων του κράτους - μέλους αναφοράς, ενώ αν είναι εγκεκριμένο κεντρικά, τότε θα πρέπει να κατατεθεί ο φάκελος απευθείας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

Οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων στα κράτη - μέλη έχουν στην διάθεση τους εννέα (9) μήνες για την επαναξιολόγηση των στοιχείων / δεδομένων και είτε ανανεώνουν την άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος επ' αόριστον (ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις για ακόμα μια πενταετία) ή ζητούν περισσότερα στοιχεία / δεδομένα από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (παραδείγματος χάριν νέα στοιχεία αποτελεσματικότητας, νέες μελέτες βίο-ισοδυναμίας ή κλινικές μελέτες αν θεωρούν ότι οι παλαιότερες με βάση τις νέες νομοθεσίες δεν πληρούν τις ισχύουσες νομικές διατάξεις, μελέτες σταθερότητας του φαρμακευτικού προϊόντος κτλ.). Αν τα στοιχεία / δεδομένα δεν αποσταλούν ή δεν ικανοποιήσουν τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών

προϊόντων, τότε οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών - μελών έχουν το δικαίωμα να μην ανανεώσουν την άδεια κυκλοφορίας και το φαρμακευτικό προϊόν να αποσυρθεί από το συγκεκριμένο κράτος - μέλος ή τα συγκεκριμένα κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ)^[15] στην περίπτωση όπου έχει εγκριθεί κεντρικά ή με αμοιβαία ή με αποκεντρωμένη διαδικασία.

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας διατηρεί το δικαίωμα να μην υποβάλει φάκελο για ανανέωση του φαρμακευτικού προϊόντος στις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών, αν επιθυμεί την απόσυρση του από την αγορά, δικαιολογώντας γραπτώς την απόφαση του, παραδείγματος χάριν αν πρόκειται για εμπορικούς λόγους (χαμηλές ή καθόλου πωλήσεις) ή για λόγους ασφαλείας που δεν επιθυμεί την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος του^[16]. Στην περίπτωση που ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας αποσύρει το φαρμακευτικό προϊόν για λόγους ασφαλείας, θα πρέπει να είναι έτοιμος να παραθέσει όλα τα στοιχεία / δεδομένα που κατέχει και τα οποία τον οδήγησαν στην απόφαση αυτή, αν ζητηθούν από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ), ενώ θα πρέπει να κοινοποιήσει την απόφαση του αυτή και στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), ανεξαρτήτως αν το υπό απόσυρση φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο κεντρικά ή με οποιαδήποτε άλλη διαδικασία έγκρισης.

3.3. Sunset clause

Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος (από την πρώτη μέρα που έλαβε έγκριση) δεν θα πρέπει να υπάρχει συνεχόμενη περίοδος πέραν των τριών (3) ετών όπου έστω και ένα σκεύασμα του φαρμακευτικού προϊόντος να μην έχει πωληθεί από κάποιο φαρμακείο στο κράτος - μέλος που είναι αδειοδοτημένο (δηλαδή για τρία (3) συναπτά έτη να μην έχει πωληθεί το φαρμακευτικό προϊόν στην εγχώρια αγορά). Αν διαπιστωθεί το αντίθετο, τότε η αντίστοιχη αρμόδια αρχή φαρμακευτικών προϊόντων του κράτους - μέλους όπου για τρία (3) συναπτά έτη δεν έχει πωλήσεις το φαρμακευτικό προϊόν, οφείλει να ακυρώσει την άδεια κυκλοφορίας του και το φαρμακευτικό προϊόν παύει να είναι διαθέσιμο στην αγορά του συγκεκριμένου κράτους – μέλους^[15]. Η φιλοσοφία πίσω από αυτή την απαίτηση είναι ότι για να μην πωληθεί έστω και ένα σκεύασμα ενός φαρμακευτικού προϊόντος για τρία (3) συνεχόμενα έτη, προκύπτει ότι δεν είναι απαραίτητο στους ασθενείς, επομένως δεν

υπάρχει λόγος να υπάρχει στην αγορά και να δαπανάται χρόνος και χρήμα για την εποπτεία του, τόσο από τον ίδιο τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, όσο και από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ).

3.4 Φαρμακοεπαγρύπνηση

Ουσιαστικά πρόκειται για μια συνεχή διαδικασία εποπτείας της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος από την πρώτη μέρα που κυκλοφορεί στο οποιοδήποτε κράτος - μέλος μέχρι και δέκα (10) έτη μετά που το φαρμακευτικό προϊόν θα σταματήσει να κυκλοφορεί σε οποιαδήποτε αγορά, είτε εντός, είτε εκτός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ). Σκοπός της διαδικασίας αυτής, μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών ή άλλων ιατρικά σχετιζόμενων περιστατικών αλλά και ανίχνευσης περιπτώσεων αποτελεσματικότητας ή μη του φαρμακευτικού προϊόντος, ορίζεται η συνεχής αξιολόγηση του ισοζυγίου οφέλους - κινδύνου και η λήψη προληπτικών ή άμεσων μέτρων για διασφάλιση της υγείας των ασθενών και της δημόσια υγείας. Προκειμένου να αυξηθούν τα μέτρα προστασίας των ασθενών, το 2010 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) κατάθεσε στα θεσμικά όργανα της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) τροποποιήσεις στη νομοθεσία φαρμακοεπαγρύπνησης, οι οποίες εγκρίθηκαν και τέθηκαν σε εφαρμογή από τον Ιούλιο του 2012^[17]. Κυριότερη αλλαγή, η δημιουργία και εφαρμογή κανόνων καλής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης (Good Pharmacovigilance Practices), προς αντικατάσταση της προηγούμενης νομοθεσία φαρμακοεπαγρύπνησης (Volume 9A), η οποία κρίθηκε ότι περιείχε πολλές ελλείψεις, ασάφειες και αδυναμίες ^[18]. Από τον ίδιο τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) θεωρείται ότι είναι η μεγαλύτερη αλλαγή στις νομοθεσίες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα από το 1994, δηλαδή το έτος ίδρυσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκου (EMA).

Μεταξύ άλλων, υποχρεώνει τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας, τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) αλλά και τον ίδιο τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) να δημιουργήσουν και να συντηρούν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ή κυκλοφορούν στην αγορά των χωρών τους αντίστοιχα, στο οποίο να υπάρχουν διαδικασίες:

- για την έγκαιρη ανίχνευση, αξιολόγηση και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών (Adverse Drug Reactions (ADRs)) στην ηλεκτρονική βάση ανεπιθύμητων ενεργειών EudraVigilance (EV) ^[19],
- για την δημιουργία σχεδίων διαχείρισης κινδύνων (Risk Management Plans (RMPs)) από την χρήση του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ^[20, 21],
- την δημιουργία και υποβολή των περιοδικών εκθέσεων ασφαλείας (Periodic Safety Update Reports (PSURs)) σε τακτά χρονικά διαστήματα (που ορίζονται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA)) από τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας με όλα τα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας που συνέλεξαν για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και την αξιολόγηση αυτών από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων ^[22],
- για την έγκαιρη ανίχνευση σημάτων (υποψιών) που πιθανόν να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) που σχετίζονται με φαρμακευτικά προϊόντα ^[23],
- για την σωστή επικοινωνία μεταξύ των κατόχων άδειας κυκλοφορίας και των αρμόδιων αρχών φαρμακευτικών προϊόντων της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA), αλλά και για την ενημέρωση των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας ^[24, 25],
- για την διεξαγωγή μελετών ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων (κυρίως μετεγκριτικών μελετών ασφαλείας), ώστε να τεκμηριώνεται και μέσω μελετών ότι το όφελος υπερτερεί των κινδύνων, όπου χρειάζεται, αν τα προεγκριτικά ή μετεγκριτικά δεδομένα δεν είναι επαρκή ^[26].

Επίσης σχεδόν σε όλους τους τόμους των κανόνων καλής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης (Good Pharmacovigilance Practices) γίνεται εκτενής αναφορά στην εκπαίδευση του προσωπικού επί των παραπάνω διαδικασιών αλλά και στα προσόντα που θα πρέπει να έχει το προσωπικό για να μπορεί να εκτελεί στο έπακρον τα καθήκοντά του.

Όλες οι διαδικασίες που αφορούν τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας ελέγχονται με επιτόπου επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις του κάτοχου άδειας κυκλοφορίας σε

καθορισμένα χρονικά διαστήματα (ανά τρία (3) έτη) από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) και διαπίστωση μη συμμόρφωσης μπορεί να επιφέρει από απλή σύσταση για διορθωτικά μέτρα ή χρηματικό πρόστιμο μέχρι και την απόσυρση του φαρμακευτικού προϊόντος από την αγορά και αναστολή των εργασιών μέχρι την επίλυση των αποκλίσεων που παρουσιάστηκαν^[27]. Επίσης, οι αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) ελέγχονται μεταξύ τους σε τακτά χρονικά διαστήματα αν το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που διαθέτουν πληροί τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί από τις νομοθεσίες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ανεξάρτητα από την διαδικασία έγκρισης του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει το ‘ρόλο - κλειδί’ στην φαρμακοεπαγρύπνηση, αφού είναι:

- ο παραλήπτης όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs) των φαρμακευτικών προϊόντων που συμβαίνουν τόσο εντός όσο και εκτός Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) (σαν διαχειριστής της ηλεκτρονικής βάσης αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών EudraVigilance (EV)),
- ο παραλήπτης των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (μέσω της παραλαβής των περιοδικών εκθέσεων ασφαλείας (PSURs) των φαρμακευτικών προϊόντων),
- ο αξιολογητής όλων των ανεπιθύμητων περιστατικών και των δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μέσω της υπό-επιτροπής του για την φαρμακοεπαγρύπνηση (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) και
- ο εισηγητής και δημιουργός των τελικών μέτρων που θα πρέπει να παρθούν για κάθε φαρμακευτικό προϊόν ώστε το ισοζύγιο οφέλους - κινδύνου να παραμένει θετικό.

Εντούτοις, για να εφαρμοστεί μια εισήγηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για επιπρόσθετα μέτρα ασφαλείας για κάποιο φαρμακευτικό προϊόν (παραδείγματος χάριν τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου κτλ.), θα πρέπει πρώτα να αποσταλεί στην Ομάδα Συντονισμού της διαδικασίας Αμοιβαίας Αναγνώρισης και

της Αποκεντρωμένης Διαδικασίας (CMDh). Αν είναι ομόφωνη η απόφαση της ομάδας αυτής, τότε εφαρμόζεται άμεσα από τα κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ). Αν δεν είναι ομόφωνη η απόφαση της ομάδας αυτής (δηλαδή έστω και ένα (1) μέλος από τα τριάντα ένα (31) μέλη να μην συμφωνεί), τότε η εισήγηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) παραπέμπεται για τελική έγκριση στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) και όποια απόφαση λάβει αυτή είναι δεσμευτική για όλα τα κράτη – μέλη (ασχέτως αν διαφωνούν με αυτή), αφού η απόφαση αυτή λαμβάνει την μορφή κοινοτικής νομοθεσίας.

4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ)

Οι μελέτες ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων μπορούν να διεξαχθούν από τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας μετά από απαίτηση των αρμόδιων αρχών φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) για αδειοδότηση ή παραμονή των σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων στην αγορά του συγκεκριμένου κράτους - μέλους. Πολύ σπάνια οι μελέτες αυτές διεξάγονται εθελοντικά από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, και αν και εφόσον διεξαχθούν είναι κυρίως για εμπορικούς λόγους (π.χ. για να αποδείξουν ότι το φαρμακευτικό προϊόν τους είναι ασφαλές και ότι μπορούν οι επαγγελματίες υγείας να το συνταγογραφούν χωρίς φόβο για πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες). Σχεδόν πάντοτε οι μελέτες αυτές, εκτός από την ασφάλεια, μελετούν και την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι μελέτες που διεξάγονται ως προϋπόθεση για την αδειοδότηση του φαρμακευτικού προϊόντος ονομάζονται προεγκριτικές μελέτες ασφαλείας, ενώ όσες διεξάγονται μετά την αδειοδότηση του φαρμακευτικού προϊόντος ονομάζονται μετεγκριτικές μελέτες.

Βασική αρχή των μελετών, ανεξάρτητα αν είναι προεγκριτικές ή μετεγκριτικές, είναι η δημιουργία και η κατάθεση στις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων που διεξάγονται οι μελέτες, του πρωτοκόλλου της μελέτης. Για την έναρξη της μελέτης θα πρέπει να λαμβάνεται η σχετική έγκριση από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων, αλλά και από τις εθνικές επιτροπές βιοηθικής του εκάστοτε κράτους - μέλους, ενώ με το πέρας της μελέτης θα πρέπει να κατατίθεται στις αρμόδιες αρχές

φαρμακευτικών προϊόντων η τελική αναφορά, η οποία αξιολογείται και είτε ζητούνται περαιτέρω διευκρινίσεις, είτε γίνονται αποδεκτά ή όχι τα αποτελέσματα.

4.1 Προεγκριτικές μελέτες ασφαλείας

Αυτού του είδους οι μελέτες είναι πάντοτε παρεμβατικές (κλινικές), δηλαδή οι ασθενείς ή οι εθελοντές (συμμετέχοντες στην μελέτη) λαμβάνουν το υποψήφιο φαρμακευτικό προϊόν. Επιπλέον, από τους συμμετέχοντες στη μελέτη λαμβάνονται σωματικά υγρά (κυρίως αίμα) ή / και υποβάλλονται σε άλλες εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. ακτινογραφίες, εγκεφαλογραφήματα κτλ).

Για τα πρωτότυπα φαρμακευτικά προϊόντα, διεξάγονται κλινικές μελέτες τριών (3^{ov}) φάσεων, αφού προηγηθούν και ολοκληρωθούν επιτυχώς οι προκλινικές μελέτες (in vitro και μετά in vivo μελέτες που διεξάγονται σε ζώα για να καθοριστεί σε πρώτη φάση αν το υποψήφιο φαρμακευτικό προϊόν είναι ασφαλές, αποτελεσματικό και σε ποιά δόση. Συνήθως χρησιμοποιούνται ποντίκια των οποίων το γονιδίωμα είναι κατά 99% όμοιο με το ανθρώπινο). Αφού η δόση μέσω μαθηματικών μοντέλων προσαρμοστεί στον άνθρωπο, ξεκινά η κλινική μελέτη πρώτης (1^{ης}) φάσης και αργότερα της δεύτερης (2^{ης}) φάσης όπου διεξάγονται σε μικρό αριθμό εθελοντών ή ασθενών (εκατόν (100) – τριακόσιων (300)) και γίνεται καθορισμός μέσω των αποτελεσμάτων της δοσολογίας, της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας. Αφού τα αποτελέσματα είναι θετικά ως προς τους τρεις (3) μελετώμενους στόχους, τότε ξεκινά η κλινική μελέτη τρίτης (3^{ης}) φάσης, όπου ο αριθμός των εθελοντών ή ασθενών στην μελέτη αυξάνεται (φτάνει μέχρι και μερικές χιλιάδες, σε ορισμένες μελέτες έχουν ξεπεράσει και τους 10.000 ασθενείς) και αφού γίνει επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της πρώτης (1^{ης}) και δεύτερης (2^{ης}) φάσης, γίνεται περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος και της ασφάλειας του και σύγκριση του με ένα ήδη καθιερωμένο φαρμακευτικό προϊόν (με ήδη γνωστή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) για την συγκεκριμένη ασθένεια ή ασθένειες [28, 29].

Για γενόσημα (αντιγραφικά) φαρμακευτικά προϊόντα, δεν υπάρχει η απαίτηση από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των κρατών – μελών της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) να διεξάγονται οι προκλινικές μελέτες και οι κλινικές μελέτες τριών (3^{ov}) φάσεων που αναφέρονται παραπάνω. Θα πρέπει όμως να διεξάγονται μιας άλλης φύσεως προεγκριτικές μελέτες, οι μελέτες βίο-ισοδυναμίας,

όπου σε ένα αριθμό κυρίως υγείων συμμετεχόντων (από εβδομήντα (70) μέχρι και εκατόν (100)) χορηγείται το πρωτότυπο φαρμακευτικό προϊόν για ένα χρονικό διάστημα, ακολουθεί ένα χρονικό διάστημα όπου ο συμμετέχων δεν λαμβάνει κανένα φαρμακευτικό προϊόν ώστε να ‘καθαρίσει’ τελείως ο οργανισμός του από το φαρμακευτικό προϊόν και μετά χορηγείται και το γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν για την ίδια χρονική περίοδο που λάμβανε και το πρωτότυπο και λαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα δείγματα αίματος. Οι ασθενείς δεν γνωρίζουν ποιο από τα δυο (2) φαρμακευτικά προϊόντα λαμβάνουν κάθε φορά. Στην συνέχεια ακολουθούν αναλύσεις των αιματολογικών δειγμάτων και διαπιστώνεται ποιά ήταν η συγκέντρωση του φαρμακευτικού προϊόντος στο αίμα των συμμετεχόντων. Αν η συνολική συγκέντρωση του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος στο αίμα των συμμετεχόντων είναι μεταξύ 80% με 120% της συνολικής συγκέντρωσης του πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος, τότε θεωρείται ότι τα δυο (2) φαρμακευτικά προϊόντα είναι βίο - ισοδύναμα. Επίσης, σε αυτού του είδους τις μελέτες, τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ή μεταβολές στις αιματολογικές τους εξετάσεις (π.χ. έλεγχος ηπατικών ενζύμων) από την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται και αξιολογούνται από τους ερευνητές.

Όλες οι μελέτες αυτού του είδους ακολουθούν της οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκου (EMA), μέσω της κοινοτικής οδηγίας για διεξαγωγή κλινικών μελετών (2001/20/EC)^[30], τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι, την σύμβαση του Οβιέδο για τα ανθρώπινα δικαιώματα και την βίο-ιατρική, καθώς και τους εκάστοτε εθνικούς νόμους για την προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων ^[31].

4.2 Μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας

Οι μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας είναι γνωστές και ως μελέτες τέταρτης (4^{ης}) φάσης και διενεργούνται κυρίως για τρεις (3) λόγους οι οποίοι είναι:

A. Για ανίχνευση κινδύνων ασφαλείας που μπορεί να προκύψουν από την χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, όπως παραδείγματος χάριν να διαπιστωθεί αν υπάρχει κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, να διαπιστωθεί αν σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού (φυλετικές ή ηλικιακές κτλ.) εμφανίζονται συχνότερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κτλ.

Β. Για να επιβεβαιώσουν το προφίλ ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, όπως παραδείγματος χάριν να διαπιστωθεί αν το φαρμακευτικό προϊόν είναι ακόμα αποτελεσματικό έναντι ασθενειών που μελετήθηκαν κατά την προεγκριτική περίοδο και

Γ. Για να μετρήσουν την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου για την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που προτείνονται από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) και εφαρμόζονται από τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας και τους επαγγελματίες υγείας [26].

Οι μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας μπορεί να είναι παρεμβατικές (κλινικές), ενώ μπορεί να είναι και μη παρεμβατικές, δηλαδή να μην λαμβάνονται σωματικά υγρά από το συμμετέχοντα ή να μην υποβάλλεται ο συμμετέχων σε άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, αλλά να γίνεται μόνο παρατήρηση της υγείας τους.

Μέχρι και τις 29 Απριλίου του 2015 στην Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (ΕΕΑ) διεξάγονταν ή βρίσκονταν υπό αξιολόγηση εβδομήντα μια (71) μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας (Πινάκας 4.1. Δραστικές ουσίες για τις οποίες διενεργούνται ή είναι υπό αξιολόγηση μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας) [32].

Πινάκας 4.1. Δραστικές ουσίες για τις οποίες διενεργούνται ή είναι υπό αξιολόγηση μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας [32]

Δραστικές ουσίες	Δραστικές ουσίες	Δραστικές ουσίες
Ethinyl estradiol/gestodene	Eptotermin alfa	Pirfenidone
Acridinium bromide /formoterol fumarate dehydrate (2 μελέτες)	Gadoversetamide	Dihydroartemisinin/piperaquine phosphate
Varenicline	Strontium ranelate	Fingolimod hydrochloride
Cilostazol	Influenza vaccine (H1N1)v (split virion, inactivated, adjuvanted) A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (x-179a)	Pomalidomide
c1 inhibitor, human	Strontium ranelate	Ruxolitinib
Chlormadinone Ethinylestradiol, Chlormadinone Acetate Ethinylestradiol	Levofloxacin	Ivacaftor
Ivabradine (2 μελέτες)	Fluticasone furoate/vilanterol trifenate (2 μελέτες)	Pegloticase
Ketoconazole	Lenalidomide	Eliglustat
Roflumilast (3 μελέτες)	Glycopyrronium bromide	Lipegfilgrastim
Dexamfetamine sulphate	Teicoplanin	Concentrate of proteolytic enzymes
Domperidone	Thiocolchicoside	Autologous peripheral blood mononuclear cells

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Δραστικές ουσίες	Δραστικές ουσίες	Δραστικές ουσίες
Naltrexone / bupropion	Glycopyrronium bromide	Fluticasone furoate/vilanterol trifenate
Glycopyrronium bromide	Trimetazidine	Teduglutide
Deferasirox	Tigecycline	Ospemifene
Flupirtine	Natalizumab	Olodaterol
Oxytetracyclin, nistatin	Indacaterol/glycopyrronium bromide (3 μελέτες)	Siltuximab
Hydroxyethyl starch	Telavancin	Ipilimumab
Ferric carboxymaltose, iron dextran, sodium ferric gluconate, iron isomaltoside, iron sucrose	Rivaroxaban	Alanine, arginine, aspartic acid, calcium chloride, cysteine, glucose monohydrate, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine monohydrate, magnesium acetate, methionine, olive oil, ornithine hydrochloride, henylalanine, potassium acetate, proline, serine, sodium chloride, sodium glycerophosphate, soybean oil, taurine, threonine, tryptophan, tyrosine, valine
Sulphate anhydrous, magnesium sulphate heptahydrate, potassium sulphate	Nomegestrol/Estradiol	Cyproterone acetate and Ethinylestradiol
Levonorgestrel	Umeclidinium bromide/vilanterol trifenate	Aclidinium bromide (2 μελέτες)

4.2.1 Κλινικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας

Οι κλινικές μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας μπορεί να διεξαχθούν μόνο για τους δυο (2) πρώτους λόγους που αναφέρονται παραπάνω (δηλαδή την ανίχνευση των κινδύνων ασφαλείας και της επιβεβαίωσης του προφίλ ασφαλείας) και αφού διαπιστωθεί ότι οι μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες δεν μπορούν να δώσουν σαφή αποτελέσματα. Αυτό προκύπτει μέσα από τους κανόνες διεξαγωγής κλινικών μελετών, όπου γίνεται ξεκάθαρη αναφορά ότι ασθενείς ή εθελοντές δεν πρέπει να εκτίθενται σε ιατρικές / φαρμακευτικές παρεμβάσεις, εκτός και αν αυτό είναι απολύτως αναγκαίο και ότι ο ερευνητής είναι σχεδόν σίγουρος ότι θα εξαχθούν νέα σημαντικά στοιχεία / συμπεράσματα από την διεξαγωγή των κλινικών μελετών ^[30].

Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να ακολουθούν τις ίδιες οδηγίες / νομοθεσίες / κανονισμούς που αναφέρονται στο [Κεφάλαιο 4.1: Προεγκριτικές μελέτες ασφαλείας](#) του παρόντος δοκιμίου (προεγκριτικές μελέτες ασφαλείας).

Αρκετές φορές κλινικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας απέρριψαν ή αμφισβήτησαν στοιχεία προεγκριτικών μελετών με αποτέλεσμα για συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα να τροποποιηθούν οι δοσολογίες τους ή ο πληθυσμός που θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν (παραδείγματος χάριν η περίπτωση της Ιβαδραβίνης ενός φαρμακευτικού προϊόντος κατά της στηθάγχης, όπου πλέον μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο στους ασθενείς εκείνους όπου οι σφυγμοί τους ξεπερνούν τους εβδομήντα (70) σε περίοδο ξεκούρασης, λόγω σοβαρών καρδιακών προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν^[33]) ή να έχουν παντελώς τροποποιηθεί οι ενδείξεις τους λόγω σοβαρών προβλημάτων ασφάλειας που δεν είχαν παρουσιαστεί κατά τις προκλινικές μελέτες (παραδείγματος χάριν η περίπτωση της Δικλοφαινάκης και των σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων).

4.2.2 Μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας

Οι μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας είναι οι πιο διαδεδομένες μορφές μετεγκριτικών μελετών, διότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς να προκαλούν επιπλέον κίνδυνο στον ασθενή πέραν αυτού από την συστηματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος που ήδη λαμβάνουν (για αυτό και συνήθως συνιστώνται από τις αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ)). Την ίδια στιγμή εκτός από την ανίχνευση κινδύνων ασφαλείας και επιβεβαίωσης του προφίλ ασφαλείας είναι κατ' εξοχήν οι μελέτες που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου από την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων.

Υπάρχουν τεσσάρων (4) ειδών μη παρεμβατικές μελέτες ασφαλείας που χρησιμοποιούνται για να διαπιστωθεί η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων (όπως ορίστηκαν στον όγδοο (8^ο) τόμο των Κανόνων Καλής Πρακτικής φαρμακοπαγρύπνησης - Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module VIII – Post-authorisation safety studies)^[26] και συγκεκριμένα οι μελέτες παρακολούθησης (κοόρτης), οι συγχρονικές μελέτες, οι μελέτες ασθενών μαρτύρων και οι μελέτες χρήσης των φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων).

Στις μελέτες παρακολούθησης, δυο (2) τουλάχιστον ομάδες υγείων ατόμων παρακολουθούνται για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η μια ομάδα κάνει χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος (εκτεθειμένη) ενώ η άλλη όχι (μη εκτεθειμένη). Στις δυο (2) ομάδες παρακολουθείται πόσοι συμμετέχοντες από την ομάδα των

εκτεθειμένων παρουσίασαν μια έκβαση (π.χ. μια ανεπιθύμητη ενέργεια) και πόσοι όχι. Το ίδιο γίνεται και για την ομάδα των μη εκτεθειμένων και στο τέλος υπολογίζονται τα μέτρα συχνότητας στις δυο (2) ομάδες και συγκρίνονται μεταξύ τους^[34].

Στις συγχρονικές μελέτες, από ένα μελετώμενο πληθυσμό γίνεται συλλογή των δεδομένων που αφορούν την χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και την έκβαση (π.χ. ανεπιθύμητη ενέργεια) σε εκείνη την συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Στην συνέχεια ο πληθυσμός κατηγοριοποιείται σε τέσσερις (4) κατηγορίες, σε αυτούς που έκαναν χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και εμφάνισαν την έκβαση, σε αυτούς που έκαναν χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και δεν εμφάνισαν την έκβαση, σε αυτούς που δεν έκαναν χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και εμφάνισαν την έκβαση και τέλος σε αυτούς που δεν έκαναν χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και δεν εμφάνισαν την έκβαση. Στην συνέχεια γίνεται σύγκριση των μέτρων συχνότητας εμφάνισης και γίνεται προσπάθεια να ανιχνευτεί στατιστικώς αν υπάρχει σχέση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και της εμφάνισης της έκβασης^[35].

Στις μελέτες ασθενών μαρτύρων, από ένα πληθυσμό επιλέγεται αριθμός ατόμων που εμφάνισαν την μελετώμενη έκβαση (π.χ. ανεπιθύμητη ενέργεια). Από αυτούς γίνεται καθορισμός ποιοι λάμβαναν το φαρμακευτικό προϊόν και ποιοί όχι. Την ίδια στιγμή από τον ίδιο πληθυσμό επιλέγεται ένας αντίστοιχος αριθμός ατόμων που δεν εμφάνισαν την μελετώμενη έκβαση και από αυτούς γίνεται καθορισμός ποιοί λάμβαναν το φαρμακευτικό προϊόν και ποιοί όχι. Στο τέλος γίνεται στατιστικός υπολογισμός του μέτρου συχνότητας εμφάνισης της έκβασης στους εκτεθειμένους έναντι των μη εκτεθειμένων^[36].

Τέλος οι μελέτες χρήσης φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) (Drug Utilization Studies) ορίζονται ως έρευνες εμπορικές, διανομής, συνταγογράφησης των φαρμακευτικών προϊόντων στην κοινωνία, με ιδιαίτερη έμφαση στην αποτελεσματικότητα των ιατρικών, κοινωνικών και οικονομικών συνεπειών^[37]. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός φαρμάκων (EMA) και οι υπόλοιπες αρμόδιες αρχές φαρμακευτικών προϊόντων εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) χρησιμοποιούν τον συγκεκριμένο τύπο μελετών για να διαπιστώσουν αν τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότειναν για την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων εφαρμόζονται πράγματι από τους επαγγελματίες υγείας και στην κλινική

πράξη. Ουσιαστικά αυτό που γίνεται είναι η αποστολή σε έντυπη μορφή (επιστολές τύπου ‘αγαπητέ επαγγελματία υγείας’, εκπαιδευτικό υλικό κτλ.) των μέτρων που προτείνονται (π.χ. απαγόρευση χορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων σε παιδιά, μείωση δοσολογίας σε ηλικιωμένους, μείωση της μέγιστης διάρκειας χρήσης ενός φαρμακευτικού προϊόντος κτλ.) και στην συνέχεια αφού περάσει ένα εύλογο χρονικό διάστημα, λαμβάνονται συνεντεύξεις από τους επαγγελματίες υγείας (κυρίως μέσω ερωτηματολογίου) κατά πόσο έχουν εφαρμόσει τα προτεινόμενα μέτρα. Στο τέλος υπολογίζεται πόσοι από αυτούς τα εφάρμοσαν και πόσοι όχι και αν πρέπει να παρθούν περαιτέρω μέτρα για προστασία των ασθενών (π.χ. νομοθετικές ρυθμίσεις για συμμόρφωση των επαγγελματιών υγείας, αποστολή περαιτέρω εκπαιδευτικού υλικού, εφαρμογή νέων μέτρων όπως οι εκστρατείες επιμόρφωσης των ίδιων των ασθενών, αλλαγή των μεθόδων ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας κτλ.).

Σε όλους τους τύπους των μελετών αυτών εφαρμόζονται οι εγχώριες νομοθεσίες περί προστασίας των προσωπικών δεδομένων, οι Κανόνες Καλής Πρακτικής Φαρμακοεπαγρύπνησης για τις μετεγκριτικές μελέτες ασφαλείας^[26] και οι κανόνες καλής φαρμακοεπιδημιολογικής πρακτικής^[38].

5. ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗΣ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

5.1 Ιατρική χρήση της Δομπεριδόνης

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία δομπεριδόνη κατατάσσονται στα φαρμακευτικά προϊόντα για λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές - Προωθητικά (**Εικόνα 5.1. Κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας^[39]**), ενώ χημικά ανήκει στην κατηγορία των βουτυροφαινολών.



Εικόνα 5.1. Κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας^[39]

Αν και αρχικά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη ενδεικνύονταν για χρήση σε ασθενείς με ναυτία και εμετό που προκαλούνταν για διάφορους λόγους (π.χ. χημειοθεραπείες, ιώσεις κτλ.), σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σε ασθενείς με φουσκώματα και σε ασθενείς με αίσθηση καύσου και δυσφορίας, εντούτοις από τον Αύγουστο του 2014 ενδείκνυται μόνο για συμπτωματική ανακούφιση της ναυτίας και του εμετού (οι λόγοι θα αναλυθούν στο [Κεφάλαιο 5.2: Λόγοι διεξαγωγής της μελέτης](#)).

Η αντιεμετική της δράση προέρχεται κυρίως από τον συνδυασμό των περιφερειακών γαστροκινητικών επιδράσεων της και του ανταγωνισμού των υποδοχέων της ντοπαμίνης στην ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται στο έντερο και στον εγκέφαλο. Η μέγιστη συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα επιτυγχάνεται μια (1) ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του ενζύμου CYP3A4 (για αυτό και υπάρχουν ιδιαίτερες οδηγίες και προειδοποιήσεις για ασθενείς που πάσχουν από μέτρια ως σοβαρά ηπατικά προβλήματα) και απεκκρίνεται κατά ένα τρίτο (1 / 3) μέσω των ούρων και κατά δύο τρίτα (2 / 3) μέσω των κοπράνων, με την μισή

ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος να απεκκρίνεται από το σώμα στις επτά (7) με εννέα (9) ώρες μετά την λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος (elimination $t_{1/2}$)^[40].

Η συνιστώμενη μέγιστη δοσολογία δισκίων και υπόθετων σε ενήλικες και παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών ή άνω των τριάντα πέντε (35) κιλών είναι μέχρι τρία (3) δισκία / υπόθετα των δέκα (10) mg ανά μέρα (ανά οκτώ ώρες) πριν από το φαγητό και η θεραπεία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις επτά (7) μέρες. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πιθανόν να χρειαστεί μείωση της ημερήσια δόσης, αν το κρίνει απαραίτητο ο θεράπων γιατρός του ασθενή. Επίσης, σε έγκυες και θηλάζουσες ασθενείς, η χρήση θα πρέπει να γίνεται μόνο αν κριθεί από τον θεράποντα γιατρό, ότι το όφελος υπερτερεί των κινδύνων, καθότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για αυτή την κατηγορία ασθενών.

Απαγορεύεται η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη σε μορφές δισκίου ή υπόθετου για παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών ή για ασθενείς που το βάρος τους δεν ξεπερνά τα τριάντα πέντε (35) κιλά. Για να μπορούν να δοθούν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη σε αυτή την κατηγορία ασθενών πρέπει να είναι στην φαρμακοτεχνική μορφή του σιροπιού, με δύναμη ένα (1) mg ανά (/) ένα (1) ml, και να χορηγηθεί στους παιδιατρικούς ασθενείς με σύριγγα ακριβείας με βάση το σωματικό βάρος (0,250 mg ανά κιλό βάρους) με την μέγιστη ημερήσια δοσολογία να μην ξεπερνά τα 0,750 mg ανά κιλό βάρους διαιρούμενη σε τρεις (3) δόσεις την μέρα, για μέγιστο χρονικό διάστημα επτά (7) ημερών^[5]. Επίσης απαγορεύεται η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, αν ο ασθενής:

- είναι αλλεργικός στην δομπεριδόνη ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν,
- έχει προλακτίωμα (ένα συγκεκριμένο όγκο της υπόφυσης),
- πάσχει από μέτρια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία,
- πάσχει από καρδιαγγειακές παθήσεις και κυρίως από προβλήματα καρδιακής αγωγιμότητας, καρδιακής ανεπάρκειας, υπό - ή υπέρ - καλιαιμίας, υπομαγνησιαιμίας,

- λαμβάνει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή αγωγιμότητα (παραδείγματος χάριν η αμιοδαρόνη, η διλτιαζέμη, η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη, η αλοπεριδόνη, τα αντιμαλαριακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως η λουμεφαντρίνη κτλ.)
- λαμβάνει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 (παραδείγματος χάριν η ερυθρομυκίνη, η κλαρυθρομυκίνη, η μοξιφλοξασίνη, οι αναστολείς πρωτεασών (HIV / AIDS), τα αντιμυκητιασικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως η φλουκοναζόλη κτλ.),
- πάσχει από γαστρική αιμορραγία,
- έχει φραγμένο ή διάτρητο έντερο.

Στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κάτω από μια (1) περίπτωση ανά εκατό (100) ασθενείς) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη συγκαταλέγονται η ξηροστομία, το άγχος, η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία κυρίως των ανδρών, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η νύστα, η εκροή γάλακτος από τους μαστούς, οι πόνοι στο στήθος κτλ. Πολύ σπανιότερα συμβαίνουν σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως επιληπτικές κρίσεις, καρδιαγγειακά προβλήματα που συνήθως συνδέονται με την καρδιακή αγωγιμότητα, ασυνήθιστες κινήσεις του σώματος (ματιών, μυών κτλ.) και αλλεργικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση που ο ασθενής αντιμετωπίσει μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, θα πρέπει αμέσως να σταματήσει την λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει δομπεριδόνη και να επισκεφτεί άμεσα τον θεράποντα γιατρό του ή το τμήμα επειγόντων περιστατικών, λόγω του ότι οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι απειλητικές για την ζωή και έχουν παρουσιαστεί μέχρι και θάνατοι από αυτές^[40].

Τέλος, για να λάβει πλέον ο ασθενής από οποιοδήποτε φαρμακείο, εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ), φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, χρειάζεται απαραίτητα ιατρική συνταγή από γιατρό, είτε ιδιώτη, είτε του δημοσίου.

5.2 Λόγοι διεξαγωγής της μελέτης

Αν και η δραστική ουσία δομπεριδόνη εμφανίζεται για πρώτη φορά στην Ευρώπη την δεκαετία του 1970 (ως δραστική ουσία του πρωτότυπου φαρμακευτικού προϊόντος

Modilium® της πολυεθνικής φαρμακευτική εταιρείας JANSSEN-CILAG), εντούτοις το 1985 υπάρχουν οι πρώτες αμφιβολίες σχετικά με την ασφάλεια της. Έτσι ως πρώτο μέτρο τότε, είχαν αποσυρθεί όλες οι ενέσιμες φαρμακοτεχνικές μορφές, αφού όπως διαφαινόταν από τα κλινικά στοιχεία, αύξαναν τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων.

Το 2013, ο Ομοσπονδιακός Οργανισμός για τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα προϊόντα υγείας του Βελγίου (FAMHP), θέτει θέμα εντός της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) για την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία δομπεριδόνη, καθώς θεωρεί ότι υπάρχει αυξημένος αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών ενεργειών (κυρίως της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς και αρρυθμιών) που λαμβάνονται για τα φαρμακευτικά προϊόντα αυτά. Έτσι, ζήτησε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) να ξεκινήσει την αξιολόγηση ασφαλείας των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, κάνοντας χρήση του Άρθρου τριάντα ένα (31) της Κοινοτικής Οδηγίας 83/2001/EC, όπως του επέτρεπε η σχετική Ευρωπαϊκή οδηγία ^[4].

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) την 01 Μαρτίου 2013 ανέθεσε στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να επαναξιολογήσει την ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) μετά από αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας (π.χ. αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, διάφορες δημοσιευμένες μελέτες, επιδημιολογικά στοιχεία, τις απόψεις των ασθενών, επαγγελματιών υγείας, των φαρμακευτικών εταιρειών, την ετυμηγορία της παιδιατρικής επιτροπής (Pediatric Committee) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) κτλ.), η οποία διήρκεσε πέραν του ενός (1) έτους (η ολοκλήρωση διαδικασίας έγινε στις 06 Μαρτίου 2014), κατέληξε στα παρακάτω συμπεράσματα:

- Επιβεβαίωσε την αρχική υπόνοια του Ομοσπονδιακού Οργανισμού για τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα προϊόντα υγείας του Βελγίου (FAMHP) ότι υπάρχει σχέση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη με την αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιακών ενεργειών. Ειδικότερα τόνισε ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών ή / και σε ασθενείς που λάμβαναν δόση άνω των τριάντα (30) mg ανά ημέρα ή / και σε ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτικά

προϊόντα για την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς ή / και σε ασθενείς που έκαναν χρήση πέραν των επτά (7) ημερών.

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνο για την συμπτωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμετού, με αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα, καθώς το ισοζύγιο κινδύνου – οφέλους για αυτές τις δυο (2) ενδείξεις παραμένει θετικό.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη μπορεί να χρησιμοποιούνται σε ενήλικες και παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών ή άνω των τριάντα πέντε (35) κιλών πλέον μόνο σε δόσεις που δεν θα ξεπερνούν τα τριάντα (30) mg ανά μέρα (δέκα (10) mg ανά οκτώ (8) ώρες) και με μέγιστη περίοδο θεραπείας τις επτά (7) μέρες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά και καρδιακά προβλήματα και σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα για την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (QT prolongation) ή ισχυρών αναστολέων του ενζύμου CYP3A4.
- Η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη σε παιδιά (ειδικότερα κάτω των δώδεκα (12) ετών) θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και η δόση θα πρέπει να χορηγείται μέσω μόνο πόσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών (π.χ. σιροπιών) με την χρήση σύριγγας ακριβείας, με μέγιστη δόση 0.750 mg / kg σωματικού βάρους ημερησίως (0,250 mg / kg ανά φορά λήψης).
- Να αποσυρθούν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη και η περιεκτικότητά τους σε δραστική ουσία ξεπερνά τα δέκα (10) mg.^[41]

Τα συμπεράσματα αυτά στην συνέχεια προωθήθηκαν στην συντονιστική ομάδα για την διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία (CMDh) στην οποία δεν υπήρχε ομοφωνία, αφού περιορισμένος αριθμός μελών έθεσαν μέχρι και θέμα απόσυρση από την αγορά της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη. Έτσι η εισήγηση του

Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) με τα παραπάνω συμπεράσματα προωθήθηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission) όπου εγκρίθηκε στις 14 Ιουλίου του 2014 με άμεση ισχύ για όλα τα κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA)^[6].

Προς εφαρμογή των παραπάνω αποφάσεων / συμπερασμάτων ζητήθηκε από τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας να προβούν στις παρακάτω ενέργειες:

- I. Να τροποποιήσουν τις συνοπτικές περιγραφές των χαρακτηριστικών του προϊόντος (έγγραφα που δίνονται στους επαγγελματίες υγείας και περιέχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων) και τα φύλλα οδηγιών χρήσης (που υπάρχουν στην κάθε συσκευασία φαρμακευτικών προϊόντων) και να συμπεριλάβουν τις παραπάνω αποφάσεις.
- II. Να ετοιμάσουν ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (Risk Management Plan) στο οποίο να αναφέρουν τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης παρόμοιων προβλημάτων στο μέλλον, και αν εμφανιστούν πώς θα αντιμετωπιστούν.
- III. Να αποστείλουν στους Επαγγελματίες Υγείας επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ την οποία θα τους ενημερώνουν για τις αποφάσεις αυτές και να τους παροτρύνουν να τις εφαρμόσουν.
- IV. Μετά την αποστολή των επιστολών τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ θα πρέπει να διεξάγουν μελέτη χρήσης του φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος) για να διαπιστωθεί αν οι επαγγελματίες υγείας έχουν συμμορφωθεί με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και ποιά η αποτελεσματικότητα των οδηγιών αυτών (κυρίως των νέων οδηγιών συνταγογράφησης). Επίσης θα πρέπει να αξιολογηθεί μέσω της μελέτης αυτής και η μη αδειοδοτημένη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, δηλαδή η χρήση που γίνεται για μη εγκριμένες ενδείξεις πλέον (π.χ. αν εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για πύρωση, τυμπανισμό κτλ.).

- V. Για εκείνους τους κάτοχους άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για παιδιατρική χρήση, θα πρέπει να διενεργήσουν και παιδιατρική μελέτη.^[6]

Όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη (Πίνακας 5.1. Κάτοχοι άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη^[42]) προχώρησαν στις απαραίτητες ενέργειες που αναφέρονται στα πρώτα τρία (3) σημεία (I - III) πάντα σε συνεννόηση με τις φαρμακευτικές υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου (δηλαδή την αρμόδια αρχή φαρμακευτικών προϊόντων της Κύπρου). Στην επικράτεια που ελέγχεται από την Κυπριακή Δημοκρατία, μέχρι και τον Αύγουστο του 2014 (αποστολή της επιστολής τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’), υπήρχαν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν δομπεριδόνη στην φαρμακοτεχνική μορφή των δισκίων, σιροπιού και υπόθετων. Μετά το Αύγουστο του 2014 και κατόπιν υιοθέτησης της απόφασης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) αποσύρθηκαν από την Κυπριακή αγορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν δομπεριδόνη στην φαρμακοτεχνική μορφή των υπόθετων (δύναμης τριάντα (30) mg ανά υπόθετο).

Πίνακας 5.1. Κάτοχοι άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη^[42]

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Εμπορική Ονομασία
JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL	MOTILIUM®
PIERRE FABRE MEDICAMENT	OROPERIDYS®
MEDOCHEMIE LTD	COSTI®
REMEDICA LTD	PEPTOMET®

Η μελέτη αυτή θα πραγματοποιηθεί με βάση το σημείο τέσσερα (4) (IV) των συστάσεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) για διενέργεια μελέτης χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, αφού έχει επιβεβαιωθεί ότι η επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, έχει ήδη αποσταλεί στους Κύπριους επαγγελματίες υγείας (φαρμακοποιούς και γιατρούς του ιδιωτικού και δημόσιου τομέα) από τον Αύγουστο του 2014. Στο [Παράρτημα 1](#) επισυνάπτεται η επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη όπως έχει αποσταλεί.

6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες καλής φαρμακοεπιδημιολογικής πρακτικής^[38, 43, 44] που αναπτύχθηκαν από την Διεθνή Επιτροπή για την Επιδημιολογία και κατατάχθηκε στις μη παρεμβατικές μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας σύμφωνα με τον όγδοο (8^ο) τόμο των κανόνων καλής πρακτικής φαρμακοεπαγρύπνησης (Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module VIII – Post-authorisation safety studies)^[26].

Στα πλαίσια ανάπτυξης της μεθοδολογίας αρχικά καθορίστηκαν τα ερευνητικά ερωτήματα και οι σκοποί της μελέτης ως εξής:

A. Να δοθούν στοιχεία παρατήρησης της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη και να μελετηθούν οι σχέσεις μεταξύ αλλαγών στην χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών και των κανονιστικών αποφάσεων που ληφθείσαν σε Ευρωπαϊκό επίπεδο και κοινοποιήθηκαν στους επαγγελματίες υγείας μέσω των επιστολών τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’.

B. Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη όπως προτάθηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και ειδικότερα:

-η ποσοτικοποίηση και περιγραφή των μη αδειοδοτημένων χρήσεων (off the label use) μέσω της συνταγογράφησης,

-η περιγραφή του εύρους της συνατογράφησης σε παιδιά (κάτω των δεκαοκτώ (18) ετών),

-η περιγραφή του εύρους δοσολογίας της δομπεριδόνης.

Γ. Να γίνουν πρακτικά προτροπές για βελτίωση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνων, ιδιαίτερα σε εκείνες τις περιπτώσεις που οι επαγγελματίες υγείας δεν εφαρμόζουν τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA).

6.1. Ερευνητικό εργαλείο

Κύριο ερευνητικό εργαλείο για την επίτευξη των παραπάνω στόχων ήταν το ανώνυμο ερωτηματολόγιο το οποίο εμφανίζεται πιο κάτω:

Αγαπητέ συνάδελφε,

Η μελέτη αυτή έχει στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και την παρακολούθηση της μη προβλεπόμενης χρήσης (off label) των φαρμάκων που περιέχουν τη δραστική ουσία Δομπεριδόνη, όπως αυτά προέκυψαν μετά την επανεξέταση των δεδομένων ασφάλειας της Δομπεριδόνης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

Το πρωτόκολλο της μελέτης, καθώς και το ερωτηματολόγιο έχουν εγκριθεί από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου.

Για τυχόν διευκρινίσεις σχετικά με το ερωτηματολόγιο ή γενικότερα με την μελέτη αυτή, μπορείτε να επικοινωνείτε με τον κ. Ανδρέα Βασιλείου (φαρμακοποιό - μεταπτυχιακό φοιτητή του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου) μέσω του ηλεκτρονικού ταχυδρομείου andreas.vasiliou@st.ouc.ac.cy.

Παρακαλώ απαντήστε σε όλες τις ερωτήσεις.

ΜΕΡΟΣ Α: ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

(επιλέξτε (✓) ο,τι εφαρμόζεται)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥΣ		
Ιδιώτης	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Εκπαίδευση	<input type="checkbox"/> Πτυχίο Φαρμακοποιού <input type="checkbox"/> Μεταπτυχιακό <input type="checkbox"/> Διδακτορικό	
Έτη άσκησης του επαγγέλματος	
Φύλο	<input type="checkbox"/> Άνδρας	<input type="checkbox"/> Γυναίκα
Ηλικία	

ΜΕΡΟΣ Β: ΧΡΗΣΗ (Ερωτήσεις 1-5)

		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δε θυμάμαι / Δεν γνωρίζω
1	Έχω λάβει συνταγή / χορηγήσει φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία Δομπεριδόνη μετά τον Αύγουστο του 2014.			
2	Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη τελούν υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.			
3	Είμαι ενήμερος/η για τις νέες συστάσεις για ελαχιστοποίηση των καρδιακών κινδύνων από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη.			
4	Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική			

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

	ουσία Δομπεριδόνη συνταγογραφούνται / χορηγούνται μόνο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά.			
5	Έχω λάβει συνταγή / χορηγήσει φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη σε περιπτώσεις τυμπανισμού και πύρεσης αισθήματος καύσους στο στέρνο (μη καρδιακό)* μετά τον Αύγουστο του 2014.			

ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ (Ερωτήσεις 6-8)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη αντενδείκνυται:		NAI	OXI
6	Σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.		
7	Σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, ή θα μπορούσαν να τα επηρεαστούν.		
8	Σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγχωρηγείται με φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4.		

ΜΕΡΟΣ Δ: ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (Ερωτήσεις 9-11)

Μεγαλύτερος κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη παρατηρήθηκε:		NAI	OXI
9	σε ασθενείς άνω των 60 ετών.		
10	σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ημερήσιες δόσεις άνω των 30 mg.		
11	σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συγχρόνως φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4.		

ΜΕΡΟΣ Ε: ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (Ερωτήσεις 12-15)

12	Η μέγιστη διάρκεια αγωγής με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη δεν πρέπει συνήθως να υπερβαίνει (επιλέξτε (✓) αυτό που εφαρμόζεται):
	τη μία εβδομάδα
	τις δυο εβδομάδες
	Δεν υπάρχει περιορισμός στη χρήση

13. Οι συνιστώμενες δόσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη στην δύναμη των 10mg για ενήλικες είναι 10 mg έως 3 φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 30 mg ημερησίως.

NAI

OXI

14. Οι συνιστώμενες δόσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη στην δύναμη των 10mg για παιδιά (μεγαλύτερα των 12 ετών) και εφήβους ≥ 35 kg είναι 10 mg έως 3 φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 30 mg ημερησίως.

NAI

OXI

15	Σε νεογνά, βρέφη και παιδιά (μικρότερα των 12 ετών) και εφήβους < 35 kg, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη στην δύναμη των 10mg (επιλέξτε (✓) αυτό που εφαρμόζεται):
	Μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως 3 φορές ημερησίως αφού μπορούν να παρέχουν σταθερή δοσολογία 0.25 mg/kg σωματικού βάρους ανά λήψη
	Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν, αφού η δοσολογία δεν είναι σταθερή ανά κιλό βάρους σώματος

Ευχαριστώ για τη συνεργασία

**Διόρθωση μετά την διενέργεια της πιλοτικής μελέτης*

Το ερωτηματολόγιο για καλύτερη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χωρίστηκε σε 5 μέρη:

- Το μέρος Α αποτελείτο από γενικές ερωτήσεις ως προς την επαγγελματική σταδιοδρομία των ερωτηθέντων, δηλαδή αν δουλεύουν στον ιδιωτικό ή δημόσιο τομέα (τομέας ενασχόλησης), τα χρόνια εμπειρίας τους, το εύρος της εκπαίδευσης τους και την ηλικία τους. Πέραν των δημογραφικών στοιχείων που πρόκειται να εξάγονταν από τις απαντήσεις, χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές προκειμένου να διαπιστωθεί αν κάποιες από αυτές τις μεταβλητές συσχετίζονται ή όχι με την συμμόρφωση των φαρμακοποιών με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Το μέρος Β αποτελείτο από ερωτήσεις που αφορούσαν την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, δηλαδή αν έχουν λάβει συνταγή ή το έχουν δώσει σε ασθενείς πρόσφατα (ανεξάρτητα αν ήταν αδειοδοτημένη ή όχι η ένδειξη για την οποία δόθηκε), αν έχουν λάβει την επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ και είναι ενήμεροι για το περιεχόμενο της, για ποιές ενδείξεις χρησιμοποιούνται πλέον τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, αν γνωρίζουν ότι τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα είναι υπό συμπληρωματική παρακολούθηση λόγω προβλημάτων στην ασφάλεια τους και τέλος αν συνεχίζουν να λαμβάνουν συνταγές από γιατρούς για μη αδειοδοτημένες ενδείξεις (off the label use) όπως για παράδειγμα τυμπανισμό και αίσθημα καύσους κτλ.
- Το μέρος Γ αποτελείτο από ερωτήσεις σχετικά με τις αντενδείξεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη (σε ποιές περιπτώσεις απαγορεύεται αυστηρά η χρησιμοποίησή τους σύμφωνα με τις νέες Ευρωπαϊκές οδηγίες).
- Το μέρος Δ απαρτιζόταν από ερωτήματα για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν

δομπεριδόνη και σε ποιές ομάδες ασθενών είναι πιθανότερο να προκληθούν, και τέλος

- Το μέρος E αφορούσε την δοσολογία των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη (σε εφήβους, ενήλικες, παιδιατρικούς ασθενείς κτλ.), ανάλογα και με την φαρμακοτεχνική τους μορφή, δηλαδή δισκία ή σιρόπια κυρίως, αφού τα υπόθετα είχαν ήδη αποσυρθεί από την Κυπριακή αγορά.

Τα δεδομένα των μερών B – E καθορίστηκαν σαν εξαρτημένες μεταβλητές κατά την στατιστική ανάλυση.

Προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, ώστε να μην αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα για συμμετοχή των φαρμακοποιών, χρησιμοποιήθηκαν μόνο ερωτήσεις κλειστού τύπου. Επίσης για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου δεν ζητήθηκαν προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων όπως αυτά καθορίζονται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία περί προστασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα^[45].

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν στους Επαγγελματίες υγείας μετά από προσωπικές επισκέψεις και απαντήθηκαν παρόντος του ερευνητή. Τα ερωτηματολόγια μετά την συμπλήρωση τοποθετούνταν σε φάκελους για περαιτέρω διασφάλιση της ανωνυμίας και εμπιστευτικότητας. Κατά την διάρκεια της συνέντευξης γινόταν συζήτηση με τον φαρμακοποιό για τις ερωτήσεις και οι απόψεις των φαρμακοποιών καταγράφηκαν ανεπίσημα στο [Κεφάλαιο 8: Συζήτηση](#).

Για το ερωτηματολόγιο δεν χρειάστηκε να γίνει έλεγχος αξιοπιστίας και επικύρωσης καθότι περιείχε μόνο ερωτήσεις κλειστού τύπου (δεν περιείχε ερωτήσεις τύπου Likert όπου χρειάζεται ο προαναφερθείς έλεγχος). Διεξήχθη όμως μια πιλοτική μελέτη με δείγμα τριάντα (30) φαρμακοποιών, ώστε να διαπιστωθεί αν εννοιολογικά ήταν κατανοητές όλες οι ερωτήσεις ή αν χρειάζονταν βελτιώσεις από τυχόν λάθη ή / και παραλείψεις. Με την λήψη των τριάντα (30) ερωτηματολογίων από τους φαρμακοποιούς διαπιστώθηκε μόνο ότι σε δύο (2) περιπτώσεις οι φαρμακοποιοί ανέφεραν ότι δεν γνώριζαν στο πέμπτο ερώτημα (*‘Έχω λάβει συνταγή / χορηγήσει φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την δραστική ουσία Δομπεριδόνη σε περιπτώσεις τυμπανισμού και πύρωσης μετά τον Αύγουστο του 2014’*) τι σημαίνει η ιατρική ορολογία *‘πύρωση’*. Για αυτό τον λόγο έγινε αντικατάσταση της

συγκεκριμένης ιατρικής ορολογίας με την συνώνυμη ιατρική ορολογία ‘*αισθήματος καύσους στο στέρνο (μη καρδιακό)*’. Δεν κρίθηκε αναγκαίο να γίνει οποιαδήποτε άλλη αλλαγή στο ερωτηματολόγιο, αφού δεν υπήρχαν περαιτέρω σχόλια / παρατηρήσεις από τους φαρμακοποιούς που συμμετείχαν στην πιλοτική φάση.

6.2. Πληθυσμός μελέτης

Ο συνολικός πληθυσμός των ιδιωτών φαρμακοποιών και των φαρμακοποιών που απασχολούνταν στα κρατικά (δημόσια) φαρμακεία των κρατικών νοσηλευτηρίων, αγροτικών κέντρων και κέντρων υγείας και έλαβαν την επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’, είναι πεντακόσια εβδομήντα έξι (576) άτομα. Σύμφωνα με τα στοιχεία που δόθηκαν από τις φαρμακευτικές υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας υπήρχαν τετρακόσια εβδομήντα επτά (477) ιδιωτικά φαρμακεία και ενενήντα εννέα (99) φαρμακοποιοί που απασχολούνταν στον δημόσιο τομέα τον Αύγουστο του 2014 (εξαιρουμένων των φαρμακοποιών που εργάζονταν στις κεντρικές εγκαταστάσεις των φαρμακευτικών υπηρεσιών στον Στρόβολο) όπου έγινε η ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας με επιστολές τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη. Από αυτούς έγινε προσπάθεια να αποκλειστούν όσοι φαρμακοποιοί είχαν πρόσφατα συνταξιοδοτηθεί ή / και δεν ασκούσαν για οποιοδήποτε λόγο το επάγγελμα του φαρμακοποιού.

Παρόλα αυτά και λόγω του ότι η συμμετοχή των φαρμακοποιών στην μελέτη ήταν σε εθελοντική βάση και της μεγάλης διασποράς των φαρμακοποιών σε όλη την επικράτεια της Κυπριακής Δημοκρατίας, σαν αντικειμενικό στόχος τέθηκε η συλλογή ερωτηματολογίων από περίπου το ένα τέταρτο (1 / 4) του συνολικού πληθυσμού της μελέτης, δηλαδή γύρω στα εκατό πενήντα (150) ερωτηματολόγια από όλο το εύρος της επικράτειας που ελέγχεται από την Κυπριακή Δημοκρατία. Η συλλογή αυτού του αριθμού ερωτηματολογίων θεωρήθηκε ότι είναι επαρκής για την εξάλειψη τυχόν σφαλμάτων. Το δείγμα της μελέτης μπορεί να χαρακτηριστεί σαν ‘δείγμα ευκολίας’, αφού η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων έγινε με τον εξής τρόπο: Ο ερευνητής ταξίδευε με το αυτοκίνητο του σε διάφορες οδικές αρτηρίες των επαρχιών που ελέγχονται από την Κυπριακή Δημοκρατία και όπου έβρισκε φαρμακείο (είτε ιδιωτικό, είτε δημόσιο) σταματούσε και ζητούσε από τον φαρμακοποιό να το

συμπληρώσει. Έγινε προσπάθεια από τον ερευνητή να ληφθεί επαρκές δείγμα από όλες τις επαρχίες.

Το σκεπτικό της μελέτης μόνο του συγκεκριμένου πληθυσμού (φαρμακοποιών) των επαγγελματιών υγείας ήταν το γεγονός ότι με βάση την εθνική (Κυπριακή) νομοθεσία που διέπει την παραγωγή και προμήθεια των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση, μόνο οι φαρμακοποιοί μπορούν να εκτελούν τις συνταγές των γιατρών^[46], όπως επίσης ότι τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα βρίσκονται μόνο σε φαρμακεία (δεν μπορούν δηλαδή να πωληθούν σε υπεραγορές, περίπτερα κτλ. όπως για παράδειγμα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασπιρίνη). Επομένως ο φαρμακοποιός ως εκείνος που θα παραλάβει την συνταγή και θα την εκτελέσει, είναι η τελευταία δικλείδα ασφαλείας για τον ασθενή, ώστε να τον προειδοποιήσει για όλα αυτά που αναφέρονται στις παραπάνω παραγράφους, όπως επίσης και αυτός που θα διαπιστώσει αν ο γιατρός συνταγογραφεί το φαρμακευτικό προϊόν με βάση τις παραπάνω νέες Ευρωπαϊκές οδηγίες. Άρα ουσιαστικά πρόκειται για το ποιο σημαντικό κομμάτι της αλυσίδας ασφάλειας ή τουλάχιστον το πιο κομβικό.

6.3. Ηθικά θέματα

Για συμμόρφωση με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας, το πρωτόκολλο και το ερωτηματολόγιο της μελέτης κατατέθηκε στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (EEBK) στις 17 Δεκεμβρίου του 2014, της οποίας η γνωμάτευση ήταν θετική ως προς την συμμόρφωση με τους κανόνες αυτούς. Επίσης στην γνωμάτευση της η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (EEBK) διατύπωσε ξεκάθαρα την θέση ότι δεν πρόκειται για κλινική μελέτη (δεν υπάρχει δηλαδή οποιασδήποτε μορφής ιατρική παρέμβαση στους συμμετέχοντες) ώστε να ακολουθηθούν οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής νομοθεσίας 2001/20/EC^[30], δεν τίθεται θέμα παροχής οποιασδήποτε ιατρικής φροντίδας προς τους συμμετέχοντες και τέλος ότι από την στιγμή που το ερωτηματολόγιο είναι ανώνυμο δεν τίθεται θέμα χρησιμοποίησης στην μελέτη προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων, καθώς η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου δεν προϋποθέτει την υποβολή στοιχείων προσωπικού χαρακτήρα, επομένως δεν χρήζουν ξεχωριστού χειρισμού και προστασίας τα δεδομένα της μελέτης^[47].

Επίσης η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ) διατύπωσε την θέση ότι παρόμοιες μελέτες που θα διενεργηθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα (με ίδιο ή παρόμοιο θέμα, με ίδιον υπό εξέταση πληθυσμό κτλ.) δεν χρειάζονται πλέον την έγκριση της, ώστε να διενεργηθούν οι μελέτες αυτές.

6.4. Ανάλυση δεδομένων

Η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη αξιολογήθηκε με την πιο κάτω ανάλυση. Περιγραφικά στατιστικά μαζί με στατιστικά συσχέτισης επέφεραν επαγωγικά στατιστικά και επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων που εξήχθησαν από τα δεδομένα της μελέτης, ενώ συμπεράσματα με βάση τις μεταβλητές (εξαρτημένες και ανεξάρτητες όπως καθορίστηκαν στο [Κεφάλαιο 6.1: Ερευνητικό Εργαλείο](#) του παρόντος δοκιμίου) εξήχθησαν και αξιολογήθηκαν. Συσχέτιση και αλληλεπιδράσεις εξετάστηκαν μεταξύ των υπό-ομάδων και αξιολογήθηκαν. Τα υψηλά ποσοστά συμμετοχής και ο έλεγχος της ποιότητας των δεδομένων βοήθησαν στην αύξηση της αξιοπιστίας και εγκυρότητας των αποτελεσμάτων.

Όποιες αβεβαιότητες στις απαντήσεις των συμμετεχόντων (μη ξεκάθαρες απαντήσεις των συμμετεχόντων) απομονώθηκαν και τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν αντιστοίχως.

Η έλλειψη δεδομένων αντιμετωπίστηκε με την εισαγωγή της επιλογής ' Δεν Γνωρίζω (Δ / Γ) ' σε κάθε πιθανή απάντηση ή τουλάχιστον όπου ήταν δυνατόν. Στα μέρη Γ - Ε, για καλύτερη ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν εισήχθηκε η επιλογή ' Δεν Γνωρίζω (Δ / Γ) ', ώστε οι συμμετέχοντες στην μελέτη να αναγκαστούν να δώσουν μια συγκεκριμένη απάντηση (ΝΑΙ / ΟΧΙ). Εντούτοις στην περίπτωση που δεν απάντησαν, κατά την στατιστική ανάλυση θεωρήθηκε ότι η απάντηση που έδωσαν είναι ' Δεν Γνωρίζω (Δ / Γ) '.

Αν κατά την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, ο συμμετέχων συμπλήρωνε στοιχεία προσωπικού χαρακτήρα (π.χ. το ονοματεπώνυμο του, στοιχεία επικοινωνίας κτλ.), παρόλο που δεν ζητήθηκαν στο ερωτηματολόγιο, τα δεδομένα αυτά δεν χρησιμοποιήθηκαν (δεν λαμβάνονταν υπόψη) για την ανάλυση και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων.

Έγινε ανάλυση των πιο κάτω δεδομένων:

- Εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Χρήση (συνταγογράφηση) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Διάρκεια χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Αντενδείξεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Ημερήσια δόση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη (σε ενήλικες ασθενείς).
- Εξακρίβωση της μη αδειοδοτημένης χρήσης (off the label use) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.
- Παιδιατρική χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη (σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των δεκαοκτώ (18) ετών και σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των δώδεκα (12) ετών).
- Δημογραφικά στοιχεία των φαρμακοποιών (τομέα ενασχόλησης, χρόνια εμπειρίας, φύλο, εκπαίδευση κτλ).

Για την ανάλυση των δεδομένων και την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η εικοστή δεύτερη (22^η) έκδοση του στατιστικού λογισμικού Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) της IBM, μετά από σχετική άδεια για τα πνευματικά δικαιώματα που εξασφαλίστηκε από το Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου (ΑΠΚΥ).

6.5. Χρονοδιαγράμματα

Το πρωτόκολλο της μελέτης ετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε τον Νοέμβριο του 2014. Το Δεκέμβριο του 2014 το πρωτόκολλο κατατέθηκε για έγκριση στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ). Η μελέτη αναμένετο να ολοκληρωθεί πλήρως περίπου δώδεκα (12) μήνες μετά την έγκριση του πρωτοκόλλου από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ). Περίοδος εννέα (9) μηνών χρησιμοποιήθηκε

για την διανομή και συλλογή των ερωτηματολογίων, ενώ περίοδος τριών (3) μηνών χρειάστηκε για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και εξαγωγή των αποτελεσμάτων / συμπερασμάτων, κατά συνέπεια και ολοκλήρωσης της συγκεκριμένης μελέτης (Πίνακας 6.1. Χρονοδιάγραμμα εκπόνησης της μελέτης).

Πίνακας 6.1. Χρονοδιάγραμμα εκπόνησης της μελέτης

<u>Περίοδος</u>	<u>Στόχος</u>
Νοέμβριος 2014	Ετοιμασία και ολοκλήρωση πρωτοκόλλου
Δεκέμβριος 2014 – Ιανουάριος 2015	Έγκριση πρωτοκόλλου.
Φεβρουάριος 2015- Νοέμβριος 2015	Διανομή και συλλογή ερωτηματολογίων.
Δεκέμβριος 2015 – Φεβρουάριος 2016	Στατιστική ανάλυση και ολοκλήρωση μελέτης

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα τετρακόσια εβδομήντα επτά (477) ιδιωτικά φαρμακεία, στα οποία στάλθηκε η επιστολή ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, τα εκατόν εβδομήντα ένα (171) βρίσκονταν στην επαρχία Λευκωσίας, τα εκατόν σαράντα έξι (146) στην επαρχία Λεμεσού, τα εξήντα πέντε (65) στην επαρχία Λάρνακας, τα πενήντα οκτώ (58) στην επαρχία Πάφου και τα τριάντα επτά (37) στις ελεύθερες περιοχές της επαρχίας Αμμοχώστου. Από τα συλλεγόμενα στοιχεία κανένα φαρμακείο αποδέκτης της επιστολής δεν έκλεισε.

Επίσης από τους ενενήντα εννέα (99) φαρμακοποιούς που απασχολούνταν στον δημόσιο τομέα (στα φαρμακεία των δημόσιων νοσοκομείων, των κέντρων υγείας και των αγροτικών κέντρων), οι σαράντα έξι (46) απασχολούνταν στην επαρχία Λευκωσίας, οι είκοσι τρεις (23) στην επαρχία Λεμεσού, οι δεκατέσσερις (14) στην Λάρνακα, οι δώδεκα (12) στην επαρχία Πάφου και οι τέσσερις (4) στην επαρχία Αμμοχώστου. Μετά από σχετική έρευνα διαπιστώθηκε ότι εννέα (9) από αυτούς δεν εργάζονται πλέον στη δημόσια υπηρεσία είτε λόγω συνταξιοδότησης είτε λόγω άλλων προσωπικών ή επαγγελματικών λόγων.

Στο δείγμα δεν συμπεριλήφθηκαν οι φαρμακοποιοί που εργάζονταν στις εγκαταστάσεις των φαρμακευτικών υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας (βρίσκονται

στην Λευκωσία), επιφορτισμένοι με αρμοδιότητες όπως την εγγραφή νέων φαρμάκων, επιθεώρησης φαρμακείων και φαρμακευτικών εταιρειών / φαρμακοβιομηχανιών, τιμολόγησης και αγοράς φαρμακευτικών προμηθειών κτλ. καθώς δεν στάλθηκε σε αυτούς η επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας ‘ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, σύμφωνα με τις οδηγίες που δόθηκαν από τις φαρμακευτικές υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου το 2014.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ο συνολικός πληθυσμός της μελέτης μεταβλήθηκε από πεντακόσιους εβδομήντα έξι (576) που υπολογίστηκε αρχικά (όπως αναφέρεται στο [Κεφάλαιο 6.2: Πληθυσμός Μελέτης](#) του παρόντος δοκιμίου), σε πεντακόσιους εξήντα επτά (567).

Συνολικά έγινε επίσκεψη σε εκατόν εβδομήντα τρεις (173) φαρμακοποιούς τόσο του ιδιωτικού όσο και του δημόσιου τομέα. Συγκεντρώθηκαν εκατόν πενήντα (150) απαντημένα ερωτηματολόγια, τα οποία αντιστοιχούν στο 26,45% του συνολικού πληθυσμού των ιδιωτών φαρμακοποιών και των φαρμακοποιών που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα στην Κύπρο (πεντακόσιοι εξήντα επτά (567) φαρμακοποιοί συνολικά) (όπως αναφέρεται στο [Κεφάλαιο 6.2: Πληθυσμός Μελέτης](#) του παρόντος δοκιμίου). Το 70% των απαντημένων ερωτηματολογίων λήφθηκε από τις δύο (2) μεγαλύτερες επαρχίες της Κυπριακής Δημοκρατίας (Λευκωσία και Λεμεσό), ένα ποσοστό που είναι πολύ κοντά και στην πραγματική κατανομή των φαρμακοποιών στο σύνολο τους με βάση τις πόλεις που εργάζονταν (68% από τους 567 φαρμακοποιούς εργάζονται σε Λευκωσία και Λεμεσό). Το υπόλοιπο 30% λήφθηκε από τις 3 άλλες επαρχίες (ελεύθερη Αμμόχωστο, Πάφος και Λάρνακα). Είκοσι τρεις (23) φαρμακοποιοί αρνήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο.

Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα που εξήχθησαν μετά από την στατιστική ανάλυση (σύμφωνα με το [Κεφάλαιο 6.4: Ανάλυση δεδομένων](#)) των απαντήσεων / δεδομένων που έδωσαν οι φαρμακοποιοί.

7.1. Δημογραφικά στοιχεία

7.1.1. Τομέας επαγγελματικής ενασχόλησης των φαρμακοποιών

Από το συνολικό δείγμα συμμετεχόντων στη μελέτη (εκατόν πενήντα (150) φαρμακοποιοί), το 77,3% ήταν ιδιώτες φαρμακοποιοί και το 22,7% ήταν

φαρμακοποιοί που απασχολούνταν στον δημόσιο τομέα (Πίνακας 7.1. Τομέας επαγγελματικής ενασχόλησης των φαρμακοποιών).

Πίνακας 7.1. Τομέας επαγγελματικής ενασχόλησης των φαρμακοποιών

		Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Τομέας ενασχόλησης	Ιδιωτικός	116	77,3
	Δημόσιος	34	22,7
	Σύνολο	150	100,0

7.1.2. Φύλο των φαρμακοποιών

Όσο αφορά το φύλο, 34% των φαρμακοποιών ήταν άνδρες και το 66% γυναίκες υποδηλώνοντας ότι το επάγγελμα του φαρμακοποιού είναι <<γυναικοκρατούμενο>> (Πίνακας 7.2. Φύλο των φαρμακοποιών).

Πίνακας 7.2. Φύλο των φαρμακοποιών

		Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Φύλο	Ανδρας	51	34,0
	Γυναίκα	99	66,0
	Σύνολο	150	100,0

Σε περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων που αφορούσαν το φύλο των φαρμακοποιών σε σχέση με το αν είναι ιδιώτες ή που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα διαπιστώθηκε ότι στον δημόσιο τομέα υπέκπροσωπείται το ανδρικό φύλο ακόμα περισσότερο αφού μόλις το 17,65% των κρατικών φαρμακοποιών είναι άνδρες σε σχέση με το 38,7% που εμφανίζεται στον ιδιωτικό τομέα ($P=0,022 < 0,05$) (Πίνακας 7.3. Φύλο των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα).

Πίνακας 7.3. Φύλο των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα

		Φύλο		Σύνολο
		Ανδρας	Γυναίκα	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	45 (38,7%)	71 (61,3%)	116
	Δημόσιος	6 (17,65%)	28 (82,35%)	34
Σύνολο		51 (34,00%)	99 (66,00%)	150 (100%)

7.1.3. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών

Το 85,3% των φαρμακοποιών είχαν μόνο πτυχίο φαρμακοποιού από ανώτατο εκπαιδευτικό ίδρυμα, το 12% κατείχε και μεταπτυχιακό τίτλο ενώ μόλις το 2,7% κατείχαν και διδακτορικό (Πίνακας 7.4. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών).

Πίνακας 7.4. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών

		Συχνότητα	Ποσοστό (%)
Εκπαίδευση	Πτυχίο	128	85,3
	Μεταπτυχιακό	18	12,0
	Διδακτορικό	4	2,7
	Σύνολο	150	100,0

Από τους δεκαοκτώ (18) φαρμακοποιούς που κατείχαν μεταπτυχιακό δίπλωμα, οι δώδεκα (12) εργάζονταν στον ιδιωτικό τομέα και οι υπόλοιποι έξι (6) στον δημόσιο. Όσο αφορά τους διδακτορικούς φαρμακοποιούς οι τρεις (3) εργάζονταν στον ιδιωτικό τομέα ενώ μόλις ένας (1) στον δημόσιο (Πίνακας 7.5. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα).

Πίνακας 7.5. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών αναλόγως αν είναι ιδιώτες ή εργαζόμενοι στον δημόσιο τομέα

		Εκπαίδευση			Σύνολο
		Πτυχίο	Μεταπτυχιακό	Διδακτορικό	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	101	12	3	116
	Δημόσιος	27	6	1	34
Σύνολο		128	18	4	150

Επίσης δώδεκα (12) γυναίκες σε σχέση με έξι (6) άνδρες κατείχαν μεταπτυχιακό δίπλωμα, ενώ όσο αφορά το διδακτορικό μόλις ένας (1) άνδρας σε σχέση με τρεις (3) γυναίκες (Πίνακας 7.6. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών κατά του φύλο).

Πίνακας 7.6. Εκπαίδευση των φαρμακοποιών κατά του φύλο

		Εκπαίδευση			Σύνολο
		Πτυχίο	Μεταπτυχιακό	Διδακτορικό	
Φύλο	Άνδρας	44	6	1	51
	Γυναίκα	84	12	3	99
Σύνολο		128	18	4	150

7.1.4 Ηλικία και έτη άσκησης επαγγέλματος

Ο μικρότερος/η φαρμακοποιός είχε την ηλικία των είκοσι δύο (22) ετών ενώ ο μεγαλύτερος τα εβδομήντα πέντε (75) έτη. Η διάμεσος της ηλικίας των φαρμακοποιών ήταν τα σαράντα ένα (41) έτη.

Το εύρος των ετών άσκησης του επαγγέλματος ήταν από ένα έτος (1) μέχρι πενήντα (50) με την διάμεσο να ήταν τα 15 έτη.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι τριάντα εννέα (39) φαρμακοποιοί (26% των συμμετεχόντων) δεν θέλησαν να ορίσουν την ηλικία τους διότι θεώρησαν ότι πρόκειται για προσωπικό δεδομένο. Αντίθετα και οι τριάντα εννέα (39) δήλωσαν κανονικά τα έτη άσκησης του επαγγέλματος του φαρμακοποιού. Για σκοπούς καλύτερης ανάλυσης των αποτελεσμάτων, επομένως, χρησιμοποιήθηκαν τα έτη άσκησης του επαγγέλματος και όχι η ηλικία προκειμένου να μην μειωθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης λόγω των απουσιών τιμών^[48].

7.2 Χρήση (συνταγογράφηση) της Δομπεριδόνης

Το 70% των φαρμακοποιών του δείγματος είχαν λάβει συνταγή για προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, μετά τον Αύγουστο του 2014, όταν εστάλη η επιστολή τύπου 'Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας', το 22,67% ανέφεραν ότι δεν είχαν λάβει, ενώ το 7,33% δεν θυμούνταν ή δεν γνώριζαν αν έχουν λάβει κάποια συνταγή (**Πίνακας 7.7. Συσχέτιση της λήψη συνταγών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών**).

Υπάρχει όμως σαφής συσχέτιση λήψης συνταγών δομπεριδόνης με τον ιδιωτικό τομέα, αφού το 87,93% των ιδιωτών φαρμακοποιών ανέφεραν ότι έλαβαν συνταγή, σε σύγκριση μόνο με το 8,82% των φαρμακοποιών που απασχολούνται στο δημόσιο τομέα ($P=0,0001 < 0,05$). Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί με το γεγονός ότι τα τελευταία τουλάχιστον δυο (2) χρόνια δεν υπάρχει διαθέσιμο στα κρατικά νοσηλευτήρια σκεύασμα που να περιέχει δομπεριδόνη.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί ότι παρόλο που το ποσοστό συνταγογράφησης είναι πολύ ψηλό, εντούτοις η πλειοψηφία των ιδιωτών φαρμακοποιών (πέραν των εβδομήντα (70)) ανέφεραν (προφορικά) ότι σε σύγκριση με προηγούμενα έτη οι συνταγές είναι πολύ λίγες και αυτό το δικαιολογούν λόγω της απόσυρσης του υπόθετου δομπεριδόνης (με δύναμη τριάντα (30) mg) από την αγορά, ως απόρροια των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνων που πάρθηκαν. Το

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

συγκεκριμένο σκεύασμα θεωρείτο από τους φαρμακοποιούς ως η ναυαρχίδα των πωλήσεων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη.

Επίσης, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του φύλου και της λήψη της συνταγής ($P=0,045 < 0,05$), με πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών (82,35%) να δηλώνουν ότι έχουν λάβει συνταγή για δομπεριδόνη μετά τον Αύγουστο του 2014 σε σύγκριση με μόνο 63,64% των γυναικών φαρμακοποιών. Το φύλο πιθανόν να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα, διότι θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στον δημόσιο τομέα, όπου δεν υπάρχει διαθέσιμο φαρμακευτικό προϊόν που να περιέχει δομπεριδόνη, απασχολούνται ελάχιστοι άνδρες φαρμακοποιοί (17,65%) σε σχέση με τον ιδιωτικό τομέα (82,35% των ανδρών φαρμακοποιών).

Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της λήψης συνταγής και του τομέα εκπαίδευσης ($P=0,815 > 0,05$) και των ετών άσκησης ($P=0,248 > 0,05$) των φαρμακοποιών.

Πίνακας 7.7. Συσχέτιση της λήψη συνταγών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών

		Λήψη συνταγών			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	102 (87,93%)	5 (4,31%)	9 (7,76%)	116
	Δημόσιος	3 (8,82%)	29 (85,30%)	2 (5,88%)	34
	P Value	0,0001			
Φύλο	Άνδρας	42 (82,35%)	8 (15,69%)	1 (1,96%)	51
	Γυναίκα	63 (63,64%)	26 (26,26%)	10 (10,10%)	99
	P Value	0,045			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	91 (71,09%)	28 (21,88%)	9 (7,03%)	128
	Μεταπτυχιακό	11 (61,11%)	5 (27,78%)	2 (11,11%)	18
	Διδακτορικό	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4
	P Value	0,815			

Έτη άσκησης	Mean rank	79,28	68,06	62,45	
	P Value	0,248			
Σύνολο		105 (70%)	34 (22,67%)	11 (7,33%)	150 (100%)

7.3 Εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου

Η πλειοψηφία των φαρμακοποιών (76,7%) ανέφερε ότι έλαβε το γράμμα τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ σε σχέση με τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, ενώ ένα ποσοστό 22,4% ανέφερε είτε ότι δεν έχει λάβει τη σχετική ενημέρωση ή δεν θυμάται να την έχει λάβει (Πίνακας 7.8. **Ενημέρωση για τις νέες συστάσεις ανά τομέα ενασχόλησης των φαρμακοποιών**).

Δεν διαφαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της μη εφαρμογής των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, αναλόγως αν ο φαρμακοποιός ήταν ιδιώτης ή εργαζόταν στον δημόσιο τομέα ($P=0,084 > 0,05$), ούτε και με τα έτη άσκησης επαγγέλματος των φαρμακοποιών ($P=0,375 > 0,05$), αλλά ούτε και με το φύλο (αν ήταν δηλαδή άνδρας ή γυναίκα) ($P=0,407 > 0,05$).

Επομένως μπορεί να θεωρηθεί ότι περίπου το ένα πέμπτο (1 / 5) των φαρμακοποιών δεν εφάρμοσε τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη αφού είχε άγνοια για αυτά. Ο κυριότερος λόγος σύμφωνα με την εκτίμηση των φαρμακοποιών έχει να κάνει με την λανθασμένη καταχώρηση των στοιχείων επικοινωνίας τους από τον πάροχο υπηρεσιών που ανάλαβε την αποστολή των γραμμάτων εκ μέρους των φαρμακευτικών εταιρειών και των φαρμακευτικών υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας με αποτέλεσμα να μην λάβουν την σχετική επιστολή.

Πίνακας 7.8. Ενημέρωση για τις νέες συστάσεις ανά τομέα ενασχόλησης των φαρμακοποιών

		Φαρμακοποιός		Σύνολο
		Ιδιώτης	Δημόσιος	
Ενημέρωση για νέες συστάσεις	ΝΑΙ	93 (80,17%)	22 (64,70%)	115 (76,7%)
	ΟΧΙ	12 (10,34%)	4 (11,76%)	16 (10,7%)
	Δ/Γ	11 (9,48%)	8 (23,53%)	19 (12,6%)
Σύνολο		116	34	150 (100%)

Ακόμα μικρότερο ποσοστό φαρμακοποιών (62,67%) δήλωσε ότι γνωρίζει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη βρίσκονται υπό συμπληρωματική παρακολούθηση (Πίνακας 7.9. Συμπληρωματική παρακολούθηση ανά τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών) δηλαδή:

- έχει παρατηρήσει ότι έχει αλλάξει η σήμανση στο φύλλο οδηγιών χρήσης και υπάρχει στο πάνω μέρος του φύλλου, το αντιστραμμένο μαύρο τρίγωνο με προτροπή να αναφέρουν άμεσα οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μόλις τους γνωστοποιηθεί καθότι υπάρχουν θέματα ασφαλείας για τα συγκεκριμένα σκευάσματα που δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως ή
- θυμάται από την εκτενή αναφορά που γινόταν στην επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για αυτό το ζήτημα.

Πίνακας 7.9. Συμπληρωματική παρακολούθηση ανά τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών

		Συμπληρωματική παρακολούθηση			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	74 (63,79%)	14 (12,07%)	28 (24,14%)	116
	Δημόσιος	20 (58,82%)	2 (8,55%)	12 (35,29%)	34
Σύνολο		94 (62,67%)	16 (10,67%)	40 (26,66%)	150 (100%)

Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τομέα που εργάζονται οι φαρμακοποιοί και της έλλειψης γνώσης για την συμπληρωματική παρακολούθηση ($P=0,359 > 0,05$). Παρόλα αυτά οι φαρμακοποιοί που απασχολούνται στο δημόσιο τομέα θα μπορούσαν εν μέρει να δικαιολογηθούν, διότι φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη δεν υπήρχαν στο δημόσια νοσηλευτήρια ώστε να δουν το φύλλο οδηγιών χρήσης. Επίσης δεν είναι στατιστικά σημαντική η σχέση μεταξύ της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών και της έλλειψης γνώσης για την συμπληρωματική παρακολούθηση ($P=0,412 > 0,05$).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι φαίνεται να υπάρχει σημαντικά στατιστική σχέση στο αν γνώριζαν ή όχι οι φαρμακοποιοί την συμπληρωματική παρακολούθηση με βάση τα έτη άσκησης του επαγγέλματός τους ($P=0,05$) με την έλλειψη γνώσης να εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με λιγότερα έτη άσκησης από ότι σε άτομα με περισσότερα έτη άσκησης (**Πίνακας 7.10. Συσχέτιση της συμπληρωματικής παρακολούθησης με τα έτη άσκησης του επαγγέλματος του φαρμακοποιού**).

Πίνακας 7.10. Συσχέτιση της συμπληρωματικής παρακολούθησης με τα έτη άσκησης του επαγγέλματος του φαρμακοποιού

	Συμπληρωματική παρακολούθηση	Αριθμός (N)	Μέσος βαθμός
Έτη άσκησης	ΝΑΙ	94	83,82
	ΟΧΙ	16	50,66
	Δ/Γ	40	65,89
	Σύνολο	150	$P=0,05$

7.4 Εξακρίβωση της μη αδειοδοτημένης χρήσης της δομπεριδόνης

Η συντριπτική πλειοψηφία των φαρμακοποιών (84,67%) γνώριζαν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν δομπεριδόνη από τον Αύγουστο του 2014 μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μόνο για την συμπτωματική αντιμετώπιση των ενδείξεων του εμετού και τις ναυτίας, ενώ μόλις το 10,67% είχαν αντίθετη άποψη (**Πίνακας 7.11. Συσχέτιση της γνώσης για τις αδειοδοτημένες ενδείξεις με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών**). Ποσοστό 4,66% δεν γνώριζαν ή δεν θυμούνταν.

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης για το ποιές είναι οι αδειοδοτημένες ενδείξεις και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,059 > 0,05$),
- του φύλου ($P=1 > 0,05$),
- της εκπαίδευσης ($P=0,768 > 0,05$),
- και των ετών άσκησης του επαγγέλματος από τους φαρμακοποιούς ($P=0,158 > 0,05$).

Πίνακας 7.11. Συσχέτιση της γνώσης για τις αδειοδοτημένες ενδείξεις με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών

		Ενδείξεις μόνο για ναυτία και εμετό			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	99 (85,34%)	14 (12,07%)	3 (2,59%)	116
	Δημόσιος	28 (82,35%)	2 (5,88%)	4 (11,77%)	34
	P Value	0,059			
Φύλο	Άνδρας	44 (86,28%)	5 (9,80%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	83 (83,84%)	11 (11,11%)	5 (5,05%)	99
	P Value	1,000			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	108 (84,37%)	13 (10,16%)	7 (5,47%)	128
	Μεταπτυχιακό	15 (83,33%)	3 (16,67%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,768			
Έτη άσκησης	Mean rank	78,27	56,81	67,93	
	P Value	0,158			
Σύνολο		127 (84,67%)	16 (10,67%)	7 (4,66%)	150 (100%)

Στο ερώτημα αν οι φαρμακοποιοί έχουν λάβει συνταγή μετά τον Αύγουστο του 2014 για τυμπανισμό και αίσθημα καύσου (μη αδειοδοτημένες χρήσεις (off the label use) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη), το 60,67% των φαρμακοποιών απάντησε ότι δεν έχει λάβει, το 16% ότι έχει λάβει ενώ το 23,33% ότι δεν γνωρίζει (Πίνακας 7.12. Συσχέτιση της λήψης συνταγής για μετεωρισμό και τυμπανισμό με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών).

Υπάρχει σαφής συσχέτιση όμως της λήψης συνταγών για τον τυμπανισμό και το αίσθημα καύσου με τον ιδιωτικό τομέα αφού ποσοστό 20,69% ανέφεραν ότι έχουν λάβει συνταγή σε αντίθεση με κανένα φαρμακοποιό που απασχολείται στον δημόσιο τομέα ($P=0,001 < 0,05$).

Πέραν των παραπάνω, δυο (2) ιδιώτες φαρμακοποιοί ανέφεραν ότι εκτός από τον τυμπανισμό και αίσθημα καύσου έχουν λάβει συνταγές (τουλάχιστον από 2 συνταγές ο καθένας τους) για χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη από λεχούσες μητέρες, οι οποίες δεν είχαν επαρκείς ποσότητες μητρικού γάλακτος για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες των νεογνών τους. Μάλιστα η διάρκεια θεραπείας οριζόταν για τρεις (3) μήνες με ημερήσια δόση τα εξήντα (60) mg (2 δισκία ανά οκτώ ώρες).

Πίνακας 7.12. Συσχέτιση της λήψης συνταγής για μετεωρισμό και τυμπανισμό με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών

		Λήψη συνταγής για τυμπανισμό και αίσθημα καύσους			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	24 (20,69%)	62 (53,45%)	30 (25,86%)	116
	Δημόσιος	0 (0%)	29 (85,29%)	5 (14,71%)	34
	P Value	0,001			
Φύλο	Άνδρας	8 (15,69%)	27 (52,94%)	16 (31,37%)	51
	Γυναίκα	16 (16,16%)	64 (64,65%)	19 (19,19%)	99
	P Value	0,239			

Εκπαίδευση	Πτυχίο	20 (15,62%)	79 (61,72%)	29 (22,66%)	128
	Μεταπτυχιακό	4 (22,22%)	9 (50%)	5 (27,78%)	18
	Διδακτορικό	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	4
	P Value	0,810			
Έτη άσκησης	Mean rank	79,23	71,37	83,67	
	P Value	0,326			
Σύνολο		24 (16%)	91 (60,67%)	35 (23,33%)	150 (100%)

Τέλος δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λήψης συνταγής για μετεωρισμό και τυμπανισμό και :

- του φύλου ($P=0,239 > 0,05$),
- της εκπαίδευσης ($P=0,810 > 0,05$),
- και των ετών άσκησης του επαγγέλματος από τους φαρμακοποιούς ($P=0,326 > 0,05$).

7.5 Αντενδείξεις της Δομπεριδόνης

Με ποσοστό γύρω στο 91% (από 89,33% μέχρι 92,67%) οι φαρμακοποιοί γνώριζαν τις νέες αντενδείξεις που αφορούσαν την δομπεριδόνη, δηλαδή ότι πλέον αντενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, ή που θα μπορούσαν να τα επηρεάσουν και σε ασθενείς με υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όταν συγχρηγείται με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4. Μόλις το 4% (από 3,33% μέχρι 4,67%) δεν γνώριζαν για τις νέες αντενδείξεις (Πίνακας 7.13. **Συσχέτιση της γνώσης περί των αντενδείξεων με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης για το ποιές είναι οι νέες αντενδείξεις και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=1 > 0,05$ για την ηπατική ανεπάρκεια, $P=0,097 > 0,05$ σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, ή θα μπορούσαν να τα επηρεάσουν, $P=0,626 > 0,05$ σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγχορηγείται με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).
- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,581 > 0,05$ για την ηπατική ανεπάρκεια, $P=0,705 > 0,05$ σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, η θα μπορούσαν να τα επηρεάσουν, $P=0,886 > 0,05$ σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγχορηγείται με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,800 > 0,05$ για την ηπατική ανεπάρκεια, $P=1 > 0,05$ σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, η θα μπορούσαν να τα επηρεάσουν, $P=0,402 > 0,05$ σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγχορηγείται με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).
- και των ετών άσκησης του επαγγέλματος από τους φαρμακοποιούς ($P=0,141 > 0,05$ για την ηπατική ανεπάρκεια, $P=0,850 > 0,05$ σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, η θα μπορούσαν να τα επηρεάσουν, $P=0,220 > 0,05$ σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια όταν συγχορηγείται με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Πίνακας 7.13. Συσχέτιση της γνώσης περί των αντενδείξεων με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών

		Αντενδείξεις: σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	103 (88,79%)	6 (5,17%)	7 (6,04)	116
	Δημόσιος	31 (91,18%)	1 (2,94%)	2 (5,88%)	34
	P Value	1,000			
Φύλο	Ανδρας	47 (92,16%)	1 (1,96%)	3 (5,88%)	51
	Γυναίκα	87 (87,88%)	6 (6,06%)	6 (6,06%)	99
	P Value	0,581			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	113 (88,28%)	6 (4,69%)	9 (7,03%)	128
	Μεταπτυχιακό	17 (94,44%)	1 (5,56%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,800			
Έτη άσκησης	Mean rank	74,40	63,07	101,61	150
	P Value	0,141			
Σύνολο		134 (89,33%)	7 (4,67%)	9 (6%)	150 (100%)

		Αντενδείξεις: καρδιακή αγωγιμότητα			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	109 (93,97%)	2 (1,72%)	5 (4,31%)	116
	Δημόσιος	29 (85,29%)	3 (8,83%)	2 (5,88%)	34
	P Value	1,000			
Φύλο	Ανδρας	47 (92,16%)	1 (1,96%)	3 (5,88%)	51
	Γυναίκα	91 (91,92%)	4 (4,04%)	4 (4,04%)	99
	P Value	0,705			

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Εκπαίδευση	Πτυχίο	117 (91,40%)	5 (3,90%)	6 (4,70%)	128
	Μεταπτυχιακό	17 (94,44%)	0 (0%)	1 (5,56%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	1,000			
Έτη άσκησης	Mean rank	75,36	68,90	83,00	
	P Value	0,850			
Σύνολο		138 (92%)	5 (3,33%)	7 (4,67%)	150 (100%)

		Αντενδείξεις: καρδιοπάθειες			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	108 (93,10%)	3 (2,59%)	5 (4,31%)	116
	Δημόσιος	31 (91,18%)	2 (5,88%)	1 (2,94%)	34
	P Value	0,626			
Φύλο	Άνδρας	48 (94,12%)	1 (1,96%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	91 (91,92%)	4 (4,04%)	4 (4,04%)	99
	P Value	0,705			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	119 (92,97%)	3 (2,34%)	6 (4,69%)	128
	Μεταπτυχιακό	16 (88,89%)	2 (11,11%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,402			
Έτη άσκησης	Mean rank	74,77	62,10	103,58	
	P Value	0,220			
Σύνολο		139 (92,67%)	5 (3,33%)	6 (4%)	150

7.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες της δομπεριδόνης

Στο ερώτημα κατά πόσο γνώριζαν τότε εμφανίζονται συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, πέραν του 84% των φαρμακοποιών ήταν γνώστες. Συγκεκριμένα για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών ή σε ασθενείς που λάμβαναν δόσεις μεγαλύτερες από τριάντα (30) mg ημερησίως γνώριζε το 84%, ενώ για την συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4 γνώριζε το 88,67% των φαρμακοποιών (**Πίνακας 7.14. Συσχέτιση της γνώσης περί των ανεπιθύμητων ενεργειών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών**).

Αξιοσημείωτο πάντως είναι το γεγονός ότι περίπου ένας (1) στους δέκα (10) φαρμακοποιούς δεν γνώριζαν τότε εμφανίζονται συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης για το πότε εμφανίζονταν συχνότερα οι ανεπιθύμητες ενέργειες και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,067 > 0,05$ σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών, $P=0,67 > 0,05$ σε ασθενείς που λάμβαναν ημερησίως άνω των τριάντα (30) mg, $P=0,051 > 0,05$ σε ασθενείς που συγχορηγούνταν με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).
- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,302 > 0,05$ σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών, $P=0,07 > 0,05$ σε ασθενείς που λάμβαναν ημερησίως άνω των τριάντα (30) mg, $P=1,000 > 0,05$ σε ασθενείς που συγχορηγούνταν με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,172 > 0,05$ σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών, $P=0,257 > 0,05$ σε ασθενείς που λάμβαναν ημερησίως άνω των τριάντα (30) mg, $P=0,774 > 0,05$ σε ασθενείς που συγχορηγούνταν με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

- και των ετών άσκησης του επαγγέλματος από τους φαρμακοποιούς ($P=0,343 > 0,05$ σε ασθενείς άνω των εξήντα (60) ετών, $P=0,402 > 0,05$ σε ασθενείς που λάμβαναν ημερησίως άνω των τριάντα (30) mg, $P=0,330 > 0,05$ σε ασθενείς που συγχωρηγούνταν με φάρμακα που παρατείνουν τα διαστήματα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4).

Πίνακας 7.14. Συσχέτιση της γνώσης περί των ανεπιθύμητων ενεργειών με τον τομέα ενασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης των φαρμακοποιών

		Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε ασθενείς άνω των 60 ετών			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	101 (87,07%)	6 (5,17%)	9 (7,76%)	116
	Δημόσιος	25 (73,53%)	6 (17,65%)	3 (8,82%)	34
	P Value	0,067			
Φύλο	Άνδρας	46 (90,20%)	3 (5,88%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	80 (80,81%)	9 (9,09%)	10 (10,10%)	99
	P Value	0,302			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	108 (84,37%)	8 (6,25%)	12 (9,38%)	128
	Μεταπτυχιακό	15 (83,33%)	3 (16,67%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4
	P Value	0,172			
Έτη άσκησης	Mean rank	74,68	67,71	91,88	150
	P Value	0,343			
Σύνολο		126 (84%)	12 (8%)	12 (8%)	150 (100%)

		Ανεπιθύμητες Ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν άνω των 30mg ημερησίως			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	101 (87,07%)	6 (5,17%)	9 (7,76%)	116
	Δημόσιος	25 (73,53%)	6 (17,65%)	3 (8,82%)	34
	P Value	0,67			

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Φύλο	Άνδρας	46 (90,20%)	3 (5,88%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	80 (80,81%)	9 (9,09%)	10 (10,10%)	99
	P Value	0,07			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	113 (88,28%)	4 (3,13%)	11 (8,59%)	128
	Μεταπτυχιακό	16 (88,89%)	1 (5,555%)	1 (5,555%)	18
	Διδακτορικό	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4
	P Value	0,257			
Έτη άσκησης	Mean rank	73,93	78,00	91,50	150
	P Value	0,402			
Σύνολο		126 (84%)	12 (8%)	12 (8%)	150 (100%)

		Ανεπιθύμητες Ενέργειες λόγω συγχωρίγησης με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4			Σύνολο
		ΝΑΙ	ΟΧΙ	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	104 (89,66%)	1 (0,86%)	11 (9,48%)	116
	Δημόσιος	29 (85,30%)	3 (8,82%)	2 (5,88%)	34
	P Value	0,051			
Φύλο	Άνδρας	46 (90,20%)	1 (1,96%)	4 (7,84%)	51
	Γυναίκα	87 (87,88%)	3 (3,03%)	9 (9,09%)	99
	P Value	1,000			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	113 (88,28%)	3 (2,34%)	12 (9,38%)	128
	Μεταπτυχιακό	16 (88,89%)	1 (5,555%)	1 (5,555%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,774			

Έτη άσκησης	Mean rank	73,62	88,75	90,69	150
	P Value	0,330			
Σύνολο		133 (88,67%)	4 (2,67%)	13 (8,66%)	150 (100%)

7.7 Διάρκεια χρήσης της δομπεριδόνης

Σύμφωνα με τις νέες συστάσεις από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), η μέγιστη διάρκεια θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη δεν μπορεί να υπερβαίνει τη μια (1) εβδομάδα. Το 87,33% των φαρμακοποιών το γνώριζε αυτό, το 8,67% θεωρούσε ότι η μέγιστη διάρκεια θεραπείας είναι δύο (2) εβδομάδες, ενώ το 4% θεωρούσε ότι δεν υπήρχε περιορισμός στην διάρκεια χρήσης της δομπεριδόνης (Πίνακας 7.15. Συσχέτιση της μέγιστης διάρκειας χρήσης της δομπεριδόνης με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος).

Φαίνεται να υπάρχει σημαντικά στατιστική σχέση μεταξύ των ετών άσκησης του επαγγέλματος και της μέγιστης διάρκειας χρήσης της δομπεριδόνης αφού, αυτοί που απάντησαν ότι η μέγιστη διάρκεια είναι δυο (2) εβδομάδες είναι φαρμακοποιοί με πολύ λίγα χρόνια έτη άσκησης ενώ αυτοί που απάντησαν ότι δεν υπάρχει μέγιστη διάρκεια χρήσης είναι οι φαρμακοποιοί με τα περισσότερα έτη άσκησης του επαγγέλματος ($P = 0,037 < 0,05$).

Από την άλλη, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης διάρκειας χρήσης της δομπεριδόνης και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,140 > 0,05$).
- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,671 > 0,05$).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,506 > 0,05$).

Πίνακας 7.15. Συσχέτιση της μέγιστης διάρκειας χρήσης της δομπεριδόνης με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος

		Μέγιστη διάρκεια χρήσης της Δομπεριδόνης			Σύνολο
		1 εβδομάδα	2 εβδομάδες	Χωρίς περιορισμό	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	104 (89,66%)	9 (7,76%)	3 (2,58%)	116
	Δημόσιος	27 (79,42%)	4 (11,76%)	3 (8,82%)	34
	P Value	0,140			
Φύλο	Άνδρας	44 (86,28%)	4 (7,84%)	3 (5,88%)	51
	Γυναίκα	87 (87,88%)	9 (9,09%)	3 (3,03%)	99
	P Value	0,671			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	113 (88,28%)	10 (7,81%)	5 (3,91%)	128
	Μεταπτυχιακό	14 (77,78%)	3 (16,67%)	1 (5,55%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,506			
Έτη άσκησης	Mean rank	76,87	50,19	100,42	150
	P Value	0,037			
Σύνολο		131 (87,33%)	13 (8,67%)	6 (4,00%)	150 (100%)

7.8 Δοσολογία

Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο (European Council) μετά από εισήγηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) έχει καθορίσει ότι παιδιατρικός πληθυσμός και κατ' επέκταση παιδιατρική δοσολογία θεωρείται οποιαδήποτε δοσολογία δίνεται σε άτομα κάτω των δεκαοκτώ (18) ετών και όχι μόνο σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών. Αν υπάρχει διαφορετική δοσολογία για διαφορετικές υπό-ομάδες παιδιών (π.χ. κάτω από ενός (1) έτους, ενός (1) με πέντε (5) ετών, δώδεκα (12) ετών και άνω ή άλλη κατηγοριοποίηση) θα πρέπει να υπάρχει σαφής διαχωρισμός των οδηγιών λήψης στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Επίσης υπάρχουν περιπτώσεις όπου η δοσολογία είναι με βάση τα κιλά του ασθενούς^[49].

Στην προκειμένη περίπτωση, σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες^[5] που στάλθηκαν στους Επαγγελματίες Υγείας μέσω της επιστολής τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη υπάρχει ένας συνδυασμός των παραπάνω, όπου δηλαδή:

- η ημερήσια δόση για ενήλικες (άνω των δεκαοκτώ (18) ετών) ορίζεται ως δέκα (10) mg τρεις (3) φορές την μέρα.
- η ημερήσια δόση για παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών ή πάνω από τριάντα πέντε (35) παιδιά είναι η ίδια με τους ενήλικες, δηλαδή δέκα (10) mg, τρεις (3) φορές την μέρα.
- η ημερήσια δόση για παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών ή κάτω από τριάντα πέντε (35) κιλά είναι 0,250 mg ανά κιλό βάρους ανά φορά λήψης (όχι περισσότερες από τρεις (3) φορές την μέρα). Επομένως για ένα παιδί τριάντα πέντε (35) κιλών, η μέγιστη δόση ανά φορά λήψης που μπορεί να λαμβάνει είναι: $35 \text{ kg} \times 0,250 \text{ mg/kg} = 8,75\text{mg}$.

Είναι αντιληπτό λοιπόν ότι τα σκευάσματα που η δύναμη τους είναι δέκα (10) mg, όπως παραδείγματος χάριν τα δισκία, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά κάτω από τριάντα πέντε (35) κιλών και μόνο το σιρόπι που υπάρχει σε δύναμη ένα (1) mg ανά (/) ένα (1) ml μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτό τον πληθυσμό.

7.8.1 Ημερήσια δόση για ενήλικες

Με το υψηλότερο ποσοστό ορθών απαντήσεων (95,33%) που δόθηκε σε οποιαδήποτε ερώτηση αυτού το ερωτηματολογίου, επιβεβαιώνεται ότι οι φαρμακοποιοί γνωρίζουν άριστα ποια είναι η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες (άνω των δεκαοκτώ (18) ετών) Μόλις 2,67% των φαρμακοποιών δήλωσαν ότι δεν είναι σωστή η δοσολογία των δέκα (10) mg x τρεις (3) φορές την μέρα, ενώ υπήρχε και ένα ποσοστό 2% που δήλωσαν ότι δεν γνώριζαν. (Πίνακας 7.16. Συσχέτιση της γνώσης της συνιστώμενης δοσολογίας της δομπεριδόνης σε ενήλικες ασθενείς με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών).

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

Επίσης δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης των φαρμακοποιών επί της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε ενήλικες ασθενείς και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,068 > 0,05$).
- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,311 > 0,05$).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,679 > 0,05$).
- των ετών άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών ($P=0,757 > 0,05$).

Πίνακας 7.16. Συσχέτιση της γνώσης της συνιστώμενης δοσολογίας της δομπεριδόνης σε ενήλικες ασθενείς με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών

		Συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες είναι 10mg X 3 φορές ημερησίως			Σύνολο
		Ναι	Όχι	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	113 (97,41%)	2 (1,72%)	1 (0,87)	116
	Δημόσιος	30 (88,24%)	2 (5,88%)	2 (5,88%)	34
	P Value	0,068			
Φύλο	Ανδρας	47 (92,16%)	2 (3,92%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	96 (96,97%)	2 (2,02%)	1 (1,01%)	99
	P Value	0,311			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	122 (95,32%)	3 (2,34%)	3 (2,34%)	128
	Μεταπτυχιακό	17 (94,44%)	1 (5,56%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,679			
Έτη άσκησης	Mean rank	75,73	80,63	57,83	150
	P Value	0,757			
Σύνολο		143 (95,33%)	4 (2,67%)	3 (2%)	150 (100%)

7.8.2 Παιδιατρική δοσολογία

Εννέα (9) στους δέκα (10) φαρμακοποιούς (ποσοστό 88,67%) γνώριζαν ότι η δοσολογία για παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών ή με σωματικό βάρος άνω των τριάντα πέντε (35) kg είναι ακριβώς η ίδια με τους ενήλικες, δηλαδή δέκα (10) mg X τρεις (3) φορές την μέρα (Πίνακας 7.17. **Συσχέτιση της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά άνω των 12 ετών με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών**).

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι από τους δεκατέσσερις (14) φαρμακοποιούς (ποσοστό 9,33%) που δήλωσαν ότι η δοσολογία των δέκα (10) mg x τρεις (3) φορές την μέρα δεν είναι η ορθή, οι οκτώ (8) από αυτούς διατύπωσαν την θέση ότι διαφωνούν με την δοσολογία αυτή, καθώς η άποψη τους αλλά και η πρακτική που εφαρμόζουν είναι να μην δίνουν το συγκεκριμένο φάρμακο σε παιδιά κάτω των δεκαοκτώ (18) ετών για τους λόγους ασφαλείας που είναι ήδη γνωστοί.

Επίσης δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,068 > 0,05$).
- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,109 > 0,05$).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,872 > 0,05$).
- των ετών άσκησης του επαγγέλματος ($P=0,266 > 0,05$).

Πίνακας 7.17. Συσχέτιση της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά άνω των 12 ετών με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών

		Συνιστώμενη δοσολογία σε παιδιά άνω των 12 ετών είναι 10mg X 3 φορές ημερησίως			Σύνολο
		Ναι	Όχι	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	106 (91,38%)	9 (7,76%)	1 (0,86%)	116
	Δημόσιος	27 (79,41%)	5 (14,70%)	2 (5,89%)	34
P Value		0,068			

Φύλο	Άνδρας	47 (92,16%)	2 (3,92%)	2 (3,92%)	51
	Γυναίκα	86 (86,87%)	12 (12,12%)	1 (1,01%)	99
	P Value	0,109			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	113 (88,28%)	12 (9,38%)	3 (2,34%)	128
	Μεταπτυχιακό	16 (88,89%)	2 (11,11%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4
	P Value	0,872			
Έτη άσκησης	Mean rank	77,56	59,71	57,71	150
	P Value	0,266			
Σύνολο		133 (88,67%)	14 (9,33%)	3 (2%)	150 (100%)

Για το αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί δισκίο στην δύναμη των δέκα (10) mg σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών, από ότι διαφαίνεται από τα αποτελέσματα υπάρχει σύγχυση στους φαρμακοποιούς αν θα πρέπει να δίνεται η όχι. Το 25,33% των φαρμακοποιών δήλωσε ότι μπορεί, το 73,34% ότι δεν μπορεί να δοθεί δισκίο σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών, ενώ το 1,33% ότι δεν γνώριζαν (**Πίνακας 7.18. Συσχέτιση της γνώσης της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά κάτω των 12 ετών με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος**).

Η σύγχυση αυτή προφανώς θα πρέπει να συνδέεται με το γεγονός ότι το σιρόπι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την ηλικία, λόγω της δύναμης του (ένα (1) mg ανά ένα (1) ml), θεωρώντας έτσι οι φαρμακοποιοί ότι και τα δισκία μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Τέλος, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γνώσης για τη συνιστώμενη δοσολογία δισκίων δομπεριδόνης σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών και :

- του τομέα απασχόλησης των φαρμακοποιών ($P=0,707 > 0,05$).

Μελέτη Χρήσης των Φαρμάκων Που Περιέχουν Δομπεριδόνη

- του φύλου των φαρμακοποιών ($P=0,667 > 0,05$).
- της εκπαίδευσης των φαρμακοποιών ($P=0,766 > 0,05$).
- των ετών άσκησης του επαγγέλματος των φαρμακοποιών ($P=0,314 > 0,05$).

Πίνακας 7.18. Συσχέτιση της γνώσης της συνιστώμενης δοσολογία της δομπεριδόνης σε παιδιά κάτω των 12 ετών με τον τομέα απασχόλησης, το φύλο, την εκπαίδευση και τα έτη άσκησης του επαγγέλματος

		Συνιστώμενη δοσολογία δισκίων σε παιδιά κάτω των 12 ετών			Σύνολο
		0,250mg/kg ανά λήψη X 3 φορές την μέρα	Δεν μπορεί να δοθεί	Δ/Γ	
Φαρμακοποιός	Ιδιώτης	31 (26,72%)	83 (71,56%)	2 (1,72%)	116
	Δημόσιος	7 (20,59%)	27 (79,41%)	0 (0%)	34
	P Value	0,707			
Φύλο	Ανδρας	12 (23,53%)	39 (76,47%)	0 (0%)	51
	Γυναίκα	26 (26,26%)	71 (71,72%)	2 (2,02%)	99
	P Value	0,667			
Εκπαίδευση	Πτυχίο	33 (25,78%)	93 (72,66%)	2 (1,56%)	128
	Μεταπτυχιακό	5 (27,78%)	13 (72,22%)	0 (0%)	18
	Διδακτορικό	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4
	P Value	0,766			
Έτη άσκησης	Mean rank	66,89	78,73	61,25	150
	P Value	0,314			
Σύνολο		38 (25,33%)	110 (73,34%)	2 (1,33%)	150 (100%)

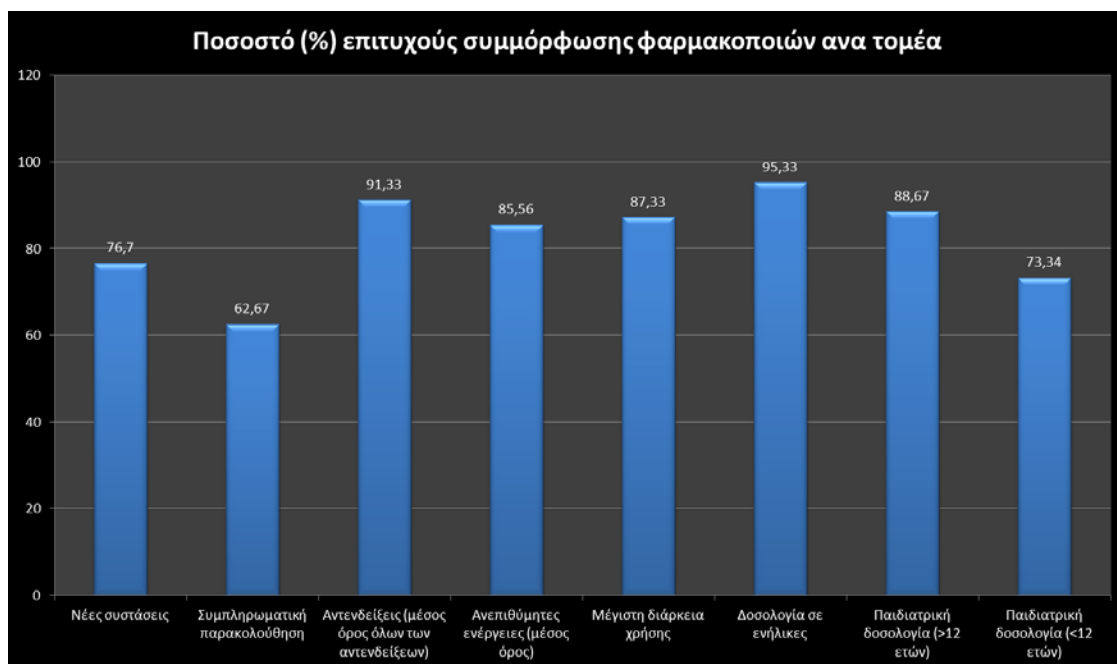
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν τόσο πρωτογενή συμπεράσματα που αφορούσαν άμεσα τα επιστημονικά ερωτήματα που τέθηκαν εξαρχής για την

διενέργεια αυτής της μελέτης (όπως η συμμόρφωση των φαρμακοποιών με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη κτλ.), όσο και δευτερογενή που αφορούσαν παρεμφερείς τομείς (όπως παραδείγματος χάριν ο αριθμός φαρμακείων στην περιοχή που ελέγχεται από την Κυπριακή Δημοκρατία, δεδομένα συνταξιοδότησης των φαρμακοποιών, έτη φοίτησης των φαρμακοποιών κτλ.). Επίσης συγκριτικά αποτελέσματα εξάχθηκαν με την σύγκριση της παρούσας μελέτης με άλλες παρόμοιας φύσεως μελέτες που είχαν ως θέμα τους την δομπεριδόνη.

Στα πρωτογενή συμπεράσματα συγκαταλέγονται:

- Η πλειοψηφία των Κύπριων φαρμακοποιών ‘πειθάρχησαν’ με τις προτροπές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και είναι πλήρως ενημερωμένοι τόσο για τους κινδύνους από την λανθασμένη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, όσο και για το τι πρέπει να κάνουν για να αποφύγουν τους κινδύνους αυτούς οι ασθενείς που λαμβάνουν τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Στην χειρότερη των περιπτώσεων η συμμόρφωση των φαρμακοποιών έφτασε στο 62,67%, ενώ υπήρχαν και τομείς όπου η συμμόρφωση έφτασε μέχρι και το 95,33% (**Εικόνα 8.1. Ποσοστό επιτυχούς συμμόρφωσης των φαρμακοποιών ανά τομέα**). Ειδικότερα στους τομείς της δοσολογία σε ενήλικες και παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών, στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στις αντενδείξεις αλλά και στην διάρκεια θεραπείας, ποσοστό άνω του 85% των φαρμακοποιών ήταν γνώστες όλων των προτροπών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA).



Εικόνα 8.1. Ποσοστό επιτυχούς συμμόρφωσης των φαρμακοποιών ανά τομέα

- Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη εξακολουθούν να συνταγογραφούνται (μη λαμβάνοντας υπόψη αν συνταγογραφούνται για αδειοδοτημένες ή μη αδειοδοτημένες ενδείξεις), όπως δήλωσε το 70% του συνόλου των φαρμακοποιών και ειδικότερα το 88% περίπου των ιδιωτών φαρμακοποιών. Στον δημόσιο τομέα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα που να περιέχουν δομπεριδόνη αν και ποσοστό περίπου 8% των φαρμακοποιών που απασχολούνται στον τομέα αυτό, δήλωσε ότι έχει λάβει συνταγή φαρμακευτικού προϊόντος που να περιέχει δομπεριδόνη. Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν στα κρατικά νοσηλευτήρια, ο φαρμακοποιός που απασχολείται στον δημόσιο τομέα, δεν εκτελεί την συνταγή αν το φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι διαθέσιμο στα δημόσια φαρμακεία και ο ασθενής μπορεί να απευθυνθεί με την ίδια συνταγή σε ιδιώτη φαρμακοποιό για να λάβει το φαρμακευτικό προϊόν. Εντούτοις αρκετοί ιδιώτες φαρμακοποιοί (ποσοστό 46,6%) δήλωσαν ότι λαμβάνουν πλέον ελάχιστες συνταγές, σε σύγκριση με το αριθμό των συνταγών για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη πριν τον Αύγουστο του 2014 (εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη). Οι πλείστοι από αυτούς απέδωσαν το γεγονός αυτό, στην απόσυρση του υπόθετου της Δομπεριδόνης (δύναμης 30mg), λόγω των

μέτρων που εφαρμόστηκαν μετά την Πανευρωπαϊκή αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιείχαν δομπεριδόνη, το οποίο είχε και το μεγαλύτερο μερίδιο συνταγογράφησης, επομένως και πωλήσεων. Όπως ανέφεραν το υπόθετο συνταγογραφείτο με μεγάλη συχνότητα σε παιδιά τόσο άνω, όσο και κάτω των δώδεκα (12) ετών, κυρίως από παιδίατρους.

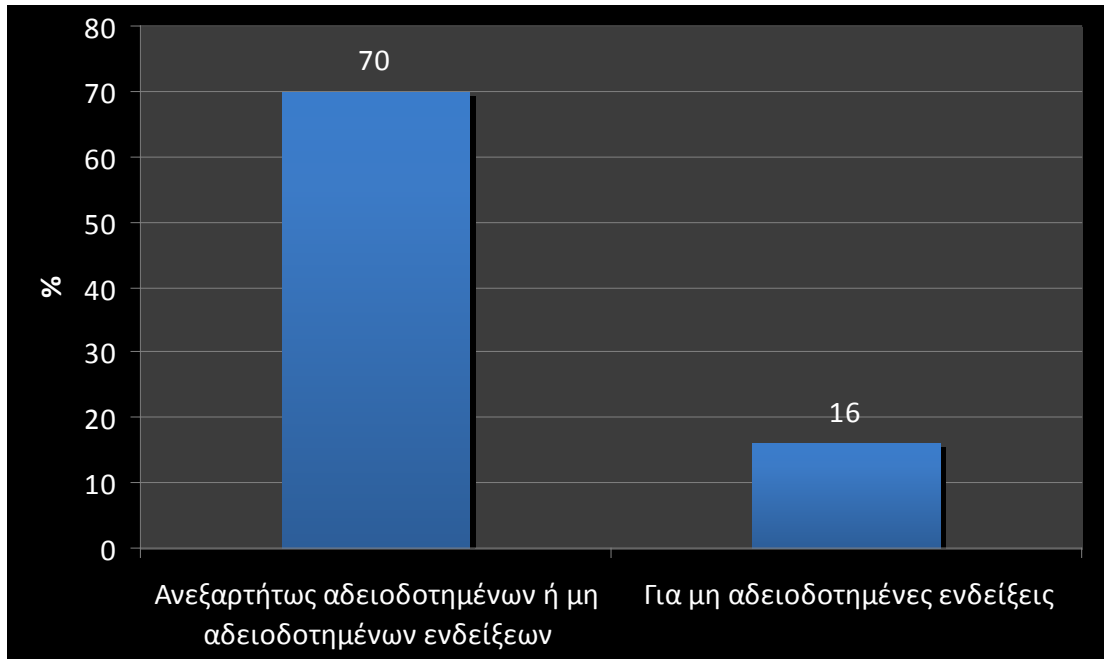
- Παρόλο που στον δημόσιο τομέα δεν υπάρχουν φαρμακευτικά προϊόντα που να περιέχουν δομπεριδόνη (τουλάχιστον τα τελευταία δυο (2) χρόνια) και θα περίμενε κανείς η μη τριβή των φαρμακοποιών που απασχολούνται στον τομέα αυτό να έφερνε ακόμα χαμηλότερα αποτελέσματα, εντούτοις οι φαρμακοποιοί του τομέα αυτού είναι εξίσου ενημερωμένοι με τους αντίστοιχους του ιδιωτικού τομέα όπου υπάρχουν και συνταγογραφούνται τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα (δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του τομέα που εργάζονταν οι φαρμακοποιοί και της γνώσης ή μη γνώσης για τις νέες αντενδείξεις, για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, για την δοσολογία και την διάρκεια χρήσης σε ενήλικες και παιδιά, για τις αδειοδοτημένες και μη αδειοδοτημένες χρήσεις κτλ.).
- Ανησυχητικό πάντως είναι το γεγονός ότι το 23,4% των φαρμακοποιών δήλωσαν είτε ότι δεν έχουν λάβει την επιστολή τύπου <<Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας>> για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, είτε δεν θυμούνται να την έχουν λάβει. Αυτό υποδηλώνει δυο (2) ενδεχόμενα: α) είτε δεν έχουν λάβει πράγματι την επιστολή, λόγω λανθασμένης καταχώρησης των στοιχείων επικοινωνίας τους από τον παροχέα υπηρεσιών που ανάλαβε την αποστολή των επιστολών, β) είτε είχαν παραλάβει την επιστολή και μη θεωρώντας την σημαντική την αγνόησαν (μικρός αριθμός φαρμακοποιών (γύρω στους πέντε (5)) ανέφεραν ότι λαμβάνουν τόσες πολλές επιστολές διαφημιστικού περιεχομένου, που τις πετάνε αφού έχουν καταντήσει μάλιστα. Ανέφεραν ότι πιθανόν να μην πρόσεξαν ότι επρόκειτο για μη διαφημιστική επιστολή και να την πέταξαν και αυτήν στα σκουπίδια). Περαιτέρω διερεύνηση θα πρέπει να γίνει ώστε οι λόγοι μη λήψης της επιστολής να εξακριβωθούν επαρκώς, και νέα μέτρα ή διαδικασίες να ακολουθηθούν προκειμένου όλοι οι φαρμακοποιοί να έχουν άμεση και συνεχή πρόσβαση στις πληροφορίες ασφάλειας των

φαρμακευτικών προϊόντων. Παραδείγματος χάριν στην Γερμανία έχει δημιουργηθεί διαδικτυακή πύλη από τις αρμόδιες αρχές φαρμάκων της Γερμανίας, όπου όλες οι επιστολές τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ αναρτώνται. Οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να επισκέπτονται την πύλη αυτή σε τακτά χρονικά διαστήματα και θα πρέπει να δηλώνουν ηλεκτρονικά ότι έχουν διαβάσει τις σχετικές επιστολές και έχουν κατανοήσει το περιεχόμενο αυτών. Επίσης υπάρχει και το παράδειγμα της Μάλτας, όπου οι αρμόδιες αρχές φαρμάκων της χώρας δεν αναθέτουν σε πάροχο υπηρεσιών την αποστολή, αλλά αναλαμβάνουν οι ίδιες την αποστολή των επιστολών τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’, αφού σύμφωνα με το σκεπτικό τους, μόνο αυτές έχουν τα ακριβή στοιχεία επικοινωνίας των φαρμακοποιών (με το πέρας της διαδικασίας αποστολής διαμοιράζουν το κόστος αποστολής στους Κάτοχους Άδειας Κυκλοφορίας). Θα πρέπει να αναφερθεί στο σημείο αυτό, ότι οι φαρμακευτικές υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου έκαναν αποδεκτό το αίτημα των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο για αποστολή των επιστολών τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ από τις 18 Οκτωβρίου του 2013 μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου^[50], αλλά δεν επέτρεψαν μέχρι στιγμής την αποστολή των επιστολών αυτών με αυτό τον τρόπο, αφού θεωρούν ότι η βάση δεδομένων με τις διευθύνσεις των ηλεκτρονικών ταχυδρομείων των φαρμακοποιών δεν είναι επαρκώς συμπληρωμένη και επικαιροποιημένη.

- Το μεγαλύτερο πρόβλημα εντοπίζεται στην παιδιατρική δοσολογία κάτω των δώδεκα (12) ετών, με ένα (1) στους τέσσερεις (4) φαρμακοποιούς να έχει λανθασμένη εικόνα, για το αν μπορεί να δώσει δισκίο των δέκα (10) mg ή όχι. Η παρουσία του σιροπιού δομπεριδόνης με δύναμη ένα (1) mg / ένα (1) ml πιθανόν να προκαλεί την συγκεκριμένη σύγχυση, αφού οι φαρμακοποιοί θεωρούν ότι αφού μπορεί να δοθεί το σιρόπι, τότε μπορεί να δοθεί και το δισκίο, αγνοώντας την τεράστια διαφορά δύναμης, αλλά και το ότι η δοσολογία με το σιρόπι μπορεί να δοθεί με ακρίβεια σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών (στην συσκευασία του σιροπιού υπάρχει και σύριγγα για ακριβή μέτρηση της δοσολογίας). Πιθανόν, νέα διευκρινιστική ανακοίνωση / επιστολή θα έπρεπε ή θα πρέπει να σταλεί από τις φαρμακευτικές εταιρείες που διαθέτουν σκευάσματα δομπεριδόνης στην φαρμακευτική μορφή του

σιροπιού ή / και τις φαρμακευτικές υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου για να βοηθήσουν τους φαρμακοποιούς να ξεκαθαρίσουν το θέμα.

- Σύμφωνα με τις απαντήσεις που έδωσαν οι φαρμακοποιοί και συνοψίζονται γραφικά στην **Εικόνα 8.2. Ποσοστό φαρμακοποιών που έλαβαν συνταγή μετά τον Αύγουστο του 2014** , σημαντικός αριθμός γιατρών (ιδιωτών, αφού στο δημόσιο δεν υπάρχουν φαρμακευτικά προϊόντα που να περιέχουν δομπεριδόνη) συνεχίζει να συνταγογραφεί τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη για μη αδειοδοτημένες ενδείξεις (16% του συνόλου των φαρμακοποιών ανέφεραν ότι έλαβαν ιατρική συνταγή για τυμπανισμό ή / και για αίσθημα καύσους - 20,69% των ιδιωτών φαρμακοποιών σε αντίθεση με κανέναν φαρμακοποιό που απασχολείται στον δημόσιο τομέα ($P=0,001$)), με αποτέλεσμα να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο οι ζωές των ασθενών, ειδικότερα αυτών που βρίσκονται στις ευαίσθητες κατηγορίες (π.χ. καρδιοπαθείς, παιδιά κάτω των 12, ασθενείς που τους συγχορηγούνται άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιακή αγωγιμότητα, ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία κτλ.). Επίσης, ανησυχητικό είναι και το γεγονός ότι σύμφωνα με τα ευρήματα, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη συνταγογραφούνται και για μη αδειοδοτημένες ενδείξεις, που μέχρι σήμερα δεν ήταν γνωστές, όπως παραδείγματος χάριν για πρόκληση γαλουχίας σε λεχώνες μητέρες και μάλιστα σε δοσολογίες πολύ πάνω από τις ενδεικνυόμενες (εξήντα (60) mg ημερησίως με διάρκεια θεραπείας τριών (3) μηνών). Πιθανότατα θα πρέπει να υπάρξει επιπρόσθετη ενημέρωση των γιατρών, αυτή την φορά απευθείας από το Υπουργείο Υγείας ή από τους επαγγελματικούς ιατρικούς τους συλλόγους υπό μορφή εγκυκλίου, ώστε να μειωθεί περαιτέρω η συνταγογράφηση για μη αδειοδοτημένες ενδείξεις και επομένως και μειωθεί και ο σχετικός κίνδυνος για τους ασθενείς.



Εικόνα 8.2. Ποσοστό φαρμακοποιών που έλαβαν συνταγή μετά τον Αύγουστο του 2014

- Μεγάλο ποσοστό φαρμακοποιών (περίπου το 37%) αγνοούσε το γεγονός ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη τελούν <<υπό συμπληρωματική παρακολούθηση>>. Γενικά διαπιστώθηκε ότι οι φαρμακοποιοί δεν γνώριζαν ποια η σημασία του όρου αυτού, επομένως πως ήταν δυνατόν να γνώριζαν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα αυτά τελούσαν και <<υπό συμπληρωματική παρακολούθηση>>. Επιπρόσθετα θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των ετών άσκησης του επαγγέλματος και της γνώσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη τελούν << υπό συμπληρωματική παρακολούθηση >>. Περισσότεροι φαρμακοποιοί με λιγότερα έτη άσκησης του επαγγέλματος δεν γνώριζαν για την συμπληρωματική παρακολούθηση σε αντίθεση με τους φαρμακοποιούς με μεγαλύτερη πείρα όπου ήταν γνώστες ($P=0,05$). Είναι σαφές ότι οι νέοι ορισμοί ή οι νέες διαδικασίες που εφαρμόζονται στην νομοθεσία για τα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να επεξηγούνται στους φαρμακοποιούς μέσω ειδικών σεμιναρίων / εκπαιδεύσεων (παραδείγματος χάριν με την μορφή ηλεκτρονικών σεμιναρίων, τα λεγόμενα webinars, όπως ήδη εφαρμόζουν άλλες χώρες ή οργανισμοί), αφού η απλή αναφορά ενός νέου ορισμού ή μιας νέας διαδικασία σε μια γραπτή επιστολή δεν βοηθά στην

εμπέδωση τους, αλλά ούτε και στην συμμόρφωση. Θα πρέπει να τονιστεί όμως, ότι παρόλο που η συμμόρφωση των φαρμακοποιών στο συγκεκριμένο τομέα ήταν η χαμηλότερη που παρουσιάστηκε (ποσοστό 63%) στην συγκεκριμένη μελέτη, εντούτοις δεν επηρέασε την συνολική συμμόρφωση, όπου ήταν πολύ μεγαλύτερη στους υπόλοιπους τομείς (ποσοστό από 75% μέχρι και 95,33%).

Επιπρόσθετα για την συμπληρωματική παρακολούθηση θα πρέπει να αναφερθεί, ότι στην προσπάθεια να εξηγηθεί στους φαρμακοποιούς τι είναι αυτή η διαδικασία μετά από παρότρυνση των ιδίων των φαρμακοποιών, ζητήθηκε από τον ερευνητή όπως οι φαρμακοποιοί ανοίξουν κάποιο σκεύασμα φαρμακευτικού προϊόντος που να περιέχει δομπεριδόνη και ήταν διαθέσιμο στο φαρμακείο τους, ώστε να δουν από μόνοι τους το μαύρο αντιστραμμένο τρίγωνο και το σχετικό λεκτικό προειδοποίησης που υπάρχει στο φύλλο οδηγιών χρήσης (▼ *Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζονται. Βλέπετε στο τέλος της παραγράφου 4 (του φύλλου οδηγιών χρήσης) για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών*). Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι σε μεμονωμένο αριθμό σκευασμάτων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιείχαν δομπεριδόνη (είχαν εντοπιστεί 3 σκευάσματα), που είχαν παρασκευαστεί πριν τον Αύγουστο του 2014, δεν είχε επικαιροποιηθεί (ως οφείλετο με βάση την Ευρωπαϊκή νομοθεσία^[4]) το φύλλο οδηγιών χρήσης, ώστε να υπάρχει η προειδοποίηση της συμπληρωματικής παρακολούθησης (δηλαδή θα έπρεπε να είχε αντικατασταθεί το προηγούμενο φύλλο οδηγιών χρήσης με το καινούργιο).

- Παρόλο που το 87,33% του συνόλου των φαρμακοποιών γνώριζε ότι η μέγιστη διάρκεια θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη είναι μόλις μια (1) εβδομάδα, εντούτοις διαπιστώνεται ότι υπάρχει σημαντικά στατιστική σχέση μεταξύ των ετών άσκησης του επαγγέλματος και της μέγιστης διάρκειας χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, αφού αυτοί που απάντησαν ότι η

μέγιστη διάρκεια είναι δύο (2) εβδομάδες (8,67% του συνόλου των φαρμακοποιών) είναι φαρμακοποιοί με πολύ λίγα έτη άσκησης του επαγγέλματος, ενώ αυτοί που απάντησαν ότι δεν υπάρχει μέγιστη διάρκεια χρήσης (4% του συνόλου των φαρμακοποιών) είναι οι φαρμακοποιοί με τα περισσότερα έτη άσκησης του επαγγέλματος ($P = 0,037 < 0,05$). Για τους φαρμακοποιούς με τα περισσότερα έτη άσκησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (σαν ελαφρυντικό) ότι για αρκετά χρόνια δεν υπήρχε περιορισμός στην χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη και ίσως αυτό να προκάλεσε σύγχυση σε αυτούς, νομιζόμενοι ότι παραμένουν τα ίδια δεδομένα όσο αφορά την διάρκεια χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών ακόμα και σήμερα.

- Οκτώ (8) φαρμακοποιοί (ποσοστό 5,33% του συνολικού ποσοστού - όλοι προέρχονταν από τον ιδιωτικό τομέα) δήλωσαν ότι διαφωνούν με την δοσολογία για παιδιά άνω των δώδεκα (12) ετών που όρισε ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), δηλαδή τα δέκα (10) mg x τρεις (3 φορές) την μέρα. Οι συγκεκριμένοι φαρμακοποιοί θεωρούν ότι δεν πρέπει καν να δίνονται τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη σε παιδιά κάτω των δεκαοκτώ (18) ετών, από την στιγμή που εμφανίζονται όλα αυτά τα καρδιαγγειακά προβλήματα και από την στιγμή που ακόμα και αυτή την στιγμή είναι σε εξέλιξη παιδιατρική μελέτη για περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων σε παιδιατρικούς ασθενείς. Μάλιστα πηγαίνοντας ένα βήμα παρακάτω, η πλειοψηφία από αυτούς δήλωσαν ότι όταν λαμβάνουν συνταγές για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη από γιατρούς για αυτή την κατηγορία ασθενών, επικοινωνούν με τους γιατρούς και τους ενημερώνουν για τους κινδύνους από την χρήση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Στα δευτερογενή συμπεράσματα συγκαταλέγονται:

- Παρόλο που η ηλικία δεν χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση των κυρίως αποτελεσμάτων, λόγω των πολλών απουσών τιμών (26% του συνολικού δείγματος δεν ανέφερε την ηλικία του) και του αυξημένου κινδύνου σφάλματος και μείωσης της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων^[48], εντούτοις βοήθησε στο να εξαχθεί το παρεμφερές συμπέρασμα ότι το επάγγελμα του

ιδιώτη φαρμακοποιού συγκαταλέγεται μέσα σε αυτά, όπου πολύ σπάνια ο εργαζόμενος συνταξιοδοτείται ακριβώς στα χρόνια που ορίζει η νομοθεσία. Από τους εκατόν είκοσι ένα (121) φαρμακοποιούς που δήλωσαν την ηλικία τους (είκοσι εννέα (29) ιδιώτες φαρμακοποιοί και δέκα (10) φαρμακοποιοί που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα δεν δήλωσαν ηλικία), το 5% είχε ηλικία άνω των εξήντα πέντε (65) ετών. Αν μάλιστα γίνει προσαρμογή του ποσοστού στου ιδιώτες φαρμακοποιούς μόνο (αφού οι φαρμακοποιοί που απασχολούνται στο δημόσιο θα συνταξιοδοτηθούν υποχρεωτικά στην ηλικία που ορίζει η νομοθεσία και κανένας από τους φαρμακοποιούς άνω των εξήντα πέντε (65) δεν εργαζόταν στον δημόσιο τομέα), τότε το ποσοστό ανεβαίνει στο 6,9%. Μάλιστα ποσοστό 2,25% των ιδιωτών φαρμακοποιών είχαν ξεπεράσει και το εβδομηκοστό πέμπτο (75) έτος ηλικίας.

- Όσο αφορά την άποψη κάποιων φαρμακοποιών (26% του συνολικού δείγματος) ότι η ηλικία είναι προσωπικό δεδομένο, τόσο η γνωμοδότηση της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ)^[47], όσο και η εθνική νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων^[45], είναι ξεκάθαρες για το τι ορίζεται προσωπικό δεδομένο και ότι στην συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρχε κανένα ερώτημα που να θεωρηθεί ως παραβίαση των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Εντούτοις προς πλήρη αποσαφήνιση του πιο πάνω θέματος, έγινε επικοινωνία με το Γραφείο του Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα της Κυπριακής Δημοκρατίας, με την γνωμοδότηση της σχετικής κυβερνητικής υπηρεσίας να είναι ότι, από την στιγμή που δεν υπάρχει το ονοματεπώνυμο ή ο αριθμός τηλεφώνου (κινητού ή σταθερού) ή η διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή ο αριθμός τηλεομοιότυπου ή η διεύθυνση διαμονής ή συνδυασμός των παραπάνω δεδομένων, τότε δεν τίθεται θέμα παραβίασης των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και ότι τα δεδομένα αυτά μπορούν να επεξεργαστούν ή να χρησιμοποιηθούν για δημιουργία και λειτουργία αρχείου χωρίς την οποιαδήποτε άδεια της σχετικής υπηρεσίας^[51].
- Αρκετοί φαρμακοποιοί δεν ακολούθησαν τον πενταετή κύκλο σπουδών σε ανώτατα εκπαιδευτικά ιδρύματα, όπως ισχύει από το 2005 και μετά σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ) (τετραετής θεωρητική

και εργαστηριακή παρακολούθηση μαθημάτων και τουλάχιστον εξάμηνη (6) πρακτική άσκηση σε φαρμακείο)^[52, 53]. Οι παλαιότεροι φαρμακοποιοί (με εμπειρία άνω των δέκα (10) ετών) που δεν φοίτησαν σε Ελληνικά πανεπιστήμια ακολουθούσαν τετραετή (4) κύκλο σπουδών (στα Ελληνικά Πανεπιστήμια ήταν υποχρεωτική η πενταετής (5) φοίτησης και πριν την εφαρμογή της Ευρωπαϊκής οδηγία 2005/36/EC^[53]). Επίσης οι φαρμακοποιοί με ακόμα μεγαλύτερη πείρα (άνω των τριάντα (30) ετών άσκησης του επαγγέλματος) στερούνταν μεταπτυχιακών ή διδακτορικών τίτλων, λόγω απουσίας εύρους μεταπτυχιακών ή διδακτορικών προγραμμάτων κατά τα έτη τα οποία σπούδαζαν ή για οικονομικούς λόγους. Ακόμα και για τους νεότερους φαρμακοποιούς, λόγω της υποχρεωτικής πενταετούς (5) φοίτησης, ο αριθμός από αυτούς που προχώρησαν σε περαιτέρω σπουδές (μεταπτυχιακά και διδακτορικά) είναι περιορισμένος (14,6% του συνόλου των φαρμακοποιών).

- Το επάγγελμα του φαρμακοποιού είναι ένα << γυναικοκρατούμενο >> επάγγελμα, με το ποσοστό των γυναικών φαρμακοποιών συνολικά να ανέρχεται στο 66%, ενώ στον δημόσιο τομέα το ποσοστό των γυναικών εκτοξεύεται στο 82,35%. Υπάρχουν δύο (2) εξηγήσεις για το πιο πάνω φαινόμενο: α) Πιθανόν αυτό να συμβαίνει λόγω του ότι οι άνδρες θέλουν να έχουν περισσότερη επαγγελματική ανεξαρτησία και επιλέγουν να ανοίξουν δικό τους φαρμακείο, ή / και β) οι γυναίκες επηρεάζονται από το πολύ απαιτητικό ωράριο του ιδιωτικού φαρμακείου (από τις οκτώ (8) το πρωί μέχρι τις επτά (7) το βράδυ κατά το καλοκαιρινό ωράριο και από τις οκτώ (8) το πρωί μέχρι τις έξι και τριάντα (6:30) το βράδυ κατά το χειμερινό ωράριο, με το Σάββατο να είναι εργάσιμη μέρα ενώ υπάρχουν και οι μηνιαίες διανυκτερεύσεις)^[54] και επιλέγουν την ασφάλεια της εργοδότησης στον δημόσιο τομέα (σταθερό ωράριο από τις επτά και τριάντα (7:30) το πρωί μέχρι τις τρεις (3) το απόγευμα).
- Υπάρχει μεγάλος αριθμός φαρμακείων με βάση των πληθυσμό της Κύπρου στις ελεγχόμενες από την Κυπριακή Δημοκρατία περιοχές (5,61 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες) σε σύγκριση με άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EEA) όπως: 0,5 φαρμακείο ανά 10.000 πολίτες στη

Δανία, 1,25 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στη Φιλανδία, 2,5 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στην Κροατία και Τσεχία, 2,75 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στην Γερμανία, 2,8 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στην Ιταλία, 3 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στη Ρουμανία, 4,5 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στην Λιθουανία, 5 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες στην Μάλτα κτλ.^[55] Στατιστικά μόνο η Ελλάδα διαθέτει περισσότερα φαρμακεία ανά πληθυσμό (10,5 φαρμακεία ανά 10.000 πολίτες)^[56] από την Κύπρο και κατ' επέκταση σε όλη την Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (ΕΕΑ).

Στα συγκριτικά συμπεράσματα, μετά από σύγκριση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης με άλλες παρόμοιας φύσεως μελέτες συγκαταλέγονται:

- Δυστυχώς δεν ήταν δυνατόν να συγκριθούν όλα τα παραπάνω δεδομένα της μελέτης με δεδομένα παρόμοιων / πανομοιότυπων Ευρωπαϊκών μελετών, καθότι από τον Ιούλιο του 2012 που ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) υιοθέτησε την εφαρμογή των μελετών χρήσης φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου^[26], καμία παρόμοια μελέτη δεν δημοσιεύτηκε σε Ευρωπαϊκό Επίπεδο. Και αυτό συμβαίνει όχι γιατί αγνόησαν οι φαρμακευτικές εταιρείες τις αποφάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (European Commission) ώστε κάποια μελέτη αυτού του τύπου να πραγματοποιηθεί, αλλά για ένα πολύ συγκεκριμένο λόγο και αφορά την εμπιστευτικότητα των δεδομένων. Οι φαρμακευτικές εταιρείες (ως χορηγοί των μελετών αυτών) επιθυμούν όπως ο μόνος παραλήπτης των μελετών αυτών να είναι ο ίδιος ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και να μην γίνεται δημοσίευση σε επιστημονικά περιοδικά, συνέδρια κτλ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ότι παρόλο που στα πρακτικά συνεδριάσεων του Ευρωπαϊκού Φαρμάκου (EMA) υπάρχει αναφορά ότι κατατέθηκαν πρωτόκολλα για μελέτη χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη^[57], εντούτοις δεν υπάρχουν στοιχεία ή δεδομένα για την αξιολόγηση τους λόγω εμπιστευτικών δεδομένων όπως αναφέρεται στα σχετικά πρακτικά. Επίσης δεν βρέθηκαν καταχωρημένες μελέτες χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν

δομπεριδόνη στην ηλεκτρονική βάση του European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance^[44].

- Όσο αφορά την διενέργεια τέτοιου είδους μελετών στην επικράτεια που ελέγχεται από την Κυπριακή Δημοκρατία, διαπιστώνεται ότι καμία μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε ή δεν υποβλήθηκε πρωτόκολλο για πραγματοποίηση της στην Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ), πέραν της παρούσας μελέτης^[58]. Μάλιστα αρκετοί από τους συμμετέχοντες φαρμακοποιούς ανέφεραν ότι πρώτη φορά καλούνται να συμμετέχουν σε έρευνα σε σχέση με κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, ενώ αρκετοί από αυτούς δήλωσαν ότι στα τόσα χρόνια που ασκούν το επάγγελμα του φαρμακοποιού στην Κυπριακή Δημοκρατία, πρώτη φορά κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερευνητικό ερωτηματολόγιο. Κατά κύριο λόγο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η παρούσα Ευρωπαϊκή νομοθεσία δίνει το δικαίωμα στις φαρμακευτικές εταιρείες να πραγματοποιήσουν αυτού του τύπου τις μελέτες σε μόνο δύο (2) μόνο κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ), άσχετα αν έχουν τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα σε όλα τα κράτη – μέλη^[26]. Επομένως οι φαρμακευτικές εταιρείες προτιμούν να διενεργούν τις μελέτες αυτές σε κράτη - μέλη με μεγαλύτερο πληθυσμό ώστε να έχουν επαρκές δείγμα, αλλά και με μικρότερο βιοτικό επίπεδο ώστε το κόστος της μελέτης να είναι αρκετά χαμηλότερο.
- Σε παγκόσμιο επίπεδο, εντοπίστηκαν δύο (2) δημοσιεύσεις στις διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (παραδείγματος χάριν το PubMed κτλ.) για μελέτες χρήσεων φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) που περιέχουν δομπεριδόνη και προέρχονταν από μη Ευρωπαϊκές χώρες, η μία από την Σρι Λάνκα και χρονολογείται από το 2010^[59] και η άλλη από την Ινδία και χρονολογείται από το 2014^[60], ενώ ακόμα μια (1) μελέτη χρήσης με ποιο γενικό θέμα (συνταγογραφικές συνήθειες των γιατρών σε παιδιατρικούς ασθενείς) που έγινε στην Ινδία, περιείχε κάποια στοιχεία / δεδομένα και για την χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιείχαν δομπεριδόνη^[61].

Στην μελέτη που διεξήχθη στην Σρι Λάνκα^[59] κυρίως μελετήθηκε η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών με βάση τις συνταγές που λήφθηκαν σε ιδιωτικά και

δημόσια νοσοκομεία της Σρι Λάνκα και προέκυψαν τα εξής βασικά αποτελέσματα (τα οποία μπορούν να συγκριθούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης που διεξήχθη στην επικράτεια που ελέγχεται από την Κυπριακή Δημοκρατία):

α) Στο 12% των συνταγών διαπιστώθηκε ότι δόθηκε λανθασμένη φαρμακοτεχνική μορφή, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη όπου το 25,33% των Κύπριων φαρμακοποιών θα έδινε λανθασμένη φαρμακοτεχνική μορφή (δισκίο αντί σιρόπι),

β) Στο 30% των συνταγών διαπιστώθηκε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, δόθηκαν για μη αδειοδοτημένη χρήση, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη όπου το 16% των Κύπριων φαρμακοποιών έλαβε συνταγή για μη αδειοδοτημένη χρήση,

γ) Το μεγαλύτερο πρόβλημα λανθασμένης συνταγογράφησης παρατηρήθηκε σε παιδιά κάτω των έξι (6) ετών, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη όπου το πρόβλημα εντοπίστηκε σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών (φυσικά η ηλικία των έξι (6) ετών και κάτω συμπεριλαμβάνεται).

Στην μελέτη χρήσης που διεξήχθη στην Ινδία και δημοσιεύτηκε το 2014^[59] με θέμα τις συνταγογραφικές συνήθειες των αντιεμετικών φαρμακευτικών προϊόντων στην συγκεκριμένη χώρα, επιβεβαιώθηκε η χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη στον παιδιατρικό πληθυσμό από τεσσάρων (4) μηνών μέχρι και δώδεκα (12) ετών με το 52,4% των συνταγών στην Ινδία να περιέχουν τέτοια σκευάσματα, ενώ και στην παρούσα μελέτη το 70% των Κύπριων φαρμακοποιών είχε δηλώσει ότι έχει λάβει τέτοιες συνταγές. Επίσης σε ποσοστό 20,9% των συνταγών είχε συνταγογραφηθεί στερεά φαρμακοτεχνική μορφή (παραδείγματος χάριν δισκία κτλ.). Συμπέρασμα το οποίο επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη, όπου το 25,33% των Κύπριων φαρμακοποιών δήλωσαν ότι έχουν χρησιμοποιήσει δισκίο σε παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών αν και δεν ενδείκνυται.

Τέλος στην γενική μελέτη χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων που διεξήχθη και πάλι στην Ινδία και δημοσιεύτηκε το 2014, με θέμα την χρήση

φαρμακευτικών προϊόντων σε παιδιατρικούς ασθενείς, σαν ένα από τα δευτερογενή συμπεράσματα είναι η επιβεβαίωση ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη εξακολουθούν να συνταγογραφούνται σε παιδιά κάτω των έξι (6) ετών^[61], όπως δηλαδή επιβεβαιώνει και η παρούσα μελέτη (για παιδιά κάτω των δώδεκα (12) ετών όπου συμπεριλαμβάνονται και τα παιδιά κάτω των έξι (6) ετών).

Εν κατακλείδι, συνοψίζοντας όλα τα δεδομένα που εξήχθηκαν από την παρούσα μελέτη, αν και μεγάλο ποσοστό των φαρμακοποιών είναι επαρκώς ενημερωμένο για τα τεκταινόμενα γύρω από τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, εντούτοις είναι επιτακτική η αλλαγή της μεθόδου ενημέρωσης τους, αφού η παραδοσιακή αποστολή γραπτών ενημερωτικών επιστολών από παρόχρα υπηρεσιών μέσω ταχυδρομείου δείχνει να αποτυγχάνει. Με ποσοστό 23,4% των ερωτηθέντων να απάντα ότι δεν έχει λάβει ή δεν θυμάται να έχει λάβει την επιστολή τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, δεν μπορεί κάποιος να υποστηρίξει ότι αποτελεί αποτελεσματικό μέσο επικοινωνίας και ενημέρωσης η αποστολή μέσω ταχυδρομείου, όπως τουλάχιστον γίνεται σήμερα στις ελεγχόμενες από την Κυπριακή Δημοκρατία περιοχές.

Ευτύχημα για τους ασθενείς είναι το ότι παρόλο που αυτό το αρκετά σημαντικό ποσοστό φαρμακοποιών δεν έλαβε την επιστολή (23,4%), εντούτοις από ότι δείχνουν τα ευρήματα αυτής της μελέτης (στους πλείστους τομείς η συμμόρφωση έφτασε σε ποσοστά άνω το 85%). Φαίνεται ότι πολλοί από αυτούς τους φαρμακοποιούς ενημερώθηκαν πιθανόν με άλλο τρόπο (είτε μέσω διαδικτύου ή μέσω άλλων συναδέλφων ή μέσω ιατρικών επισκεπτών των φαρμακευτικών εταιρειών κτλ.).

Νέες μέθοδοι ενημέρωσης, όπως παραδείγματος χάριν τα ηλεκτρικά σεμινάρια (webinars), οι διαδικτυακές πύλες ενημέρωσης, η αποστολή απευθείας από τις κρατικές αρχές φαρμακευτικών προϊόντων των επιστολών και η αποστολή ενημερωτικών εντύπων μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου εφαρμόζονται με μεγάλη επιτυχία σε άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (ΕΕΑ). Ίσως η εφαρμογή κάποιας από αυτές της μεθόδου και στην Κύπρο να αυξήσει τη συμμόρφωση των φαρμακοποιών και κατ’ επέκταση των επαγγελματιών υγείας σε άριστα επίπεδα. Ας μην ξεχνάμε ότι μιλάμε για τον τομέα της υγείας, όπου η παραμικρή άγνοια ή το παραμικρό λάθος μπορεί να κοστίζει ανθρώπινες ζωές.

Τέλος, είναι επιτακτική η ανάγκη για διενέργεια μεγαλύτερης κλίμακας μελέτης χρήσης των φαρμάκων (φαρμακευτικών προϊόντων) που περιέχουν δομπεριδόνη και η διεύρυνση του πληθυσμού της μελέτης και σε άλλους επαγγελματίες υγείας όπως για παράδειγμα τους ιδιώτες γιατρούς και τους γιατρούς που απασχολούνται στον δημόσιο τομέα. Η πλήρης συμμόρφωση των γιατρών, ιδιαίτερα εκείνων που συνταγογραφούν τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι ζωτικής σημασίας για την πλήρη εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων που προτάθηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και υιοθετήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (European Commission).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Κουτσελίνης Α. Εισαγωγή. In: Κουτσελίνης Α. ed. Τοξικολογία. Αθήνα: Παρισίανου ΑΕ; 2004. σελ.11-16.
- [2] Kim J.H., Scialli A.R. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicological sciences 2011; 122(1): 1-6.
- [3] Πανεπιστήμιο Πατρών. Προ-κλινική και κλινική Φαρμακευτική έρευνα: Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Πάτρα. 2009.
- [4] European Commission. Directive of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards Pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Strasbourg.2010.
- [5] European Medicines Agency. EMA/129231/2014: Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. London. 2014.
- [6] European Commission. Commission Implementation Decision of 1.9.2014 correcting Decision C(2014)5113 final concerning, in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of medicinal products for human use which contain the active substance "domperidone". Brussels. 2014.
- [7] European Medicines Agency. Guidelines on good Pharmacovigilance practices (GVP): Annex I – Definitions. London. 2014.
- [8] Καραμπλή Ε., Ολλανδέζος Μ., Γείτονα Μ., Κυριόπουλος Γ. Κεφάλαιο 1 – Η φύση και ο χαρακτήρας της αγοράς του φαρμάκου. In: Πολιτικές ρυθμίσεις της αγορά φαρμάκου. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση; 2004. σελ. 15-39.
- [9] Πανεπιστήμιο Πατρών. Βιοηθική – Αρχές Νομοθεσίας. Πάτρα. 2014.
- [10] European Commission. Chapter 1: Marketing Authorisation. In: Volume 2A: Procedures for marketing authorization. Brussels. 2013.

- [11] Heads Of Medicines Agencies. National contacts. Available at: http://www.hma.eu/nationalcontacts_hum.html . Assessed: 29/03/2015.
- [12] European Medicines Agency. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure - EMA/339324/2007. London. Feb 2015.
- [13] European Commission. Eudralex – Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines.Brussels. 1989 (and subsequent amendments).
- [14] European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. Brussels. 2013.
- [15] European Commission. Regulation (EC) No. 726/2004 of the European Parliament and of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Strasbourg. 2004 (and subsequent amendments).
- [16] European Medicines Agency. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralized procedure – EMEA-H-19984 Rev.47. London. 2015.
- [17] European Commission. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regard Pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Strasbourg. 2010.
- [18] European Medicines Agency. Good Pharmacovigilance Practices – EMA/475236/2014. London. 2014.
- [19] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. London. 2014.

- [20] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module XVI – Risk Minimisation Measures – Selection of tools and effectiveness indicators. London. 2014.
- [21] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module V – Risk Management Systems. London. 2014.
- [22] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module VII – Periodic Safety Update Reports. London. 2013.
- [23] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module IX – Signal Management. London. 2012.
- [24] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module X – Additional Monitoring. London. 2013.
- [25] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module XV – Safety communication. London. 2013.
- [26] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module VIII – Post-authorisation safety studies. London. 2013.
- [27] European Medicines Agency. Guideline on good Pharmacovigilance practice: Module III – Pharmacovigilance inspection. London. 2014.
- [28] United Biosource Corporation. Innovative Approaches to Database Study Design and Analysis: Opportunities and Challenges. UK. 2013.
- [29] Γαλάνης Π. Κλινικές Δοκιμές. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012.29(4): 489-507
- [30] European Commission. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Luxembourg. 2001.
- [31] Πανεπιστήμιο Κρήτης. Νομοθετήματα που αποτελούν τη βάση του ελέγχου της Επιτροπής Δεοντολογίας της Βιολογικής Έρευνας (ΕΔΒΕ). Κρήτη.

- [32] European Medicines Agency. EMA/245297/2013 Rev.22: List of medicinal products under additional monitoring. London. 2015.
- [33] Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assess InG the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. Am Heart J. 2013;166(4):654-661.
- [34] Γαλάνης Π. Μελέτες Κοόρτης. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2011, 28(1):111-126.
- [35] Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου. Συγχρονικές μελέτες. Λευκωσία. 2014.
- [36] Γαλάνης Π. Μελέτες <<ασθενών-μαρτύρων>>. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012, 29(2):240-257.
- [37] World Health Organisation. Introduction to Drug Utilization Research. Oslo. 2003.
- [38] Andrews E. et al. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17: 200-208.
- [39] World Health Organisation. ATC code of Domperidone. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A03FA03 . Assessed: 03/05/2015.
- [40] JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL . SPC of Modilium. September 2015. Available at: <https://www.phs.moh.gov.cy/web/guest/drug-search;jsessionid=5DCF8EF37EACBC10839A546FCFBFAF76> Accessed: 24/10/2015.
- [41] Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. EMA/465179/2014: Περιορισμοί σχετικά με την χρήση φαρμάκων που περιέχουν δομπεριδόνη. Λονδίνο. 2014.
- [42] Pharmaceutical Services of Cyprus. Drug Search. Available at: <https://www.phs.moh.gov.cy/web/guest/drug-search;jsessionid=5DCF8EF37EACBC10839A546FCFBFAF76> . Accessed: 24/10/2015.

[43] International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Available at: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm Accessed: 30 May 2014.

[44] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. Available at: <http://www.encepp.eu/> Accessed: 04 January 2016.

[45] Κυπριακή Δημοκρατία. Νόμος 138/2001 περί επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Λευκωσία. 2001.

[46] Κυπριακή Δημοκρατία. Ο περί φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης (Έλεγχος ποιότητας, προμήθειας και τιμών νόμος του 2001 (Ν. 70(I)/2001). Λευκωσία. 2001 και μετέπειτα τροποποιήσεις.

[47] Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου (ΕΕΒΚ). ΕΕΒΚ ΕΠ 2014.01.143. Πραγματοποίηση Μελέτης Χρήσης (Drug Utilization Study). Λευκωσία. 2014.

[48] Γαλάνης Π. Διαχείριση μεταβλητών και δεδομένων στις επιδημιολογικές μελέτες. Νοσηλευτική 2011, 50(2): 132–146.

[49] European Parliament. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the council of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (ECC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC an Regulation (EC) No. 726/2004. Strasbourg. 2006.

[50] Φαρμακευτικές Υπηρεσίες. Αρ. Φακέλου: 5.21.2.01 – Αποστολή των επιστολών τύπου ‘Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας’. Λευκωσία. 2013.

[51] Γραφείο Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα της Κυπριακής Δημοκρατίας. Αρ. Φακ.: 3.11.8 Γνωστοποίηση σύστασης και λειτουργίας αρχείου / Έναρξης επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Λευκωσία. 2015.

[52] European Commission. Pharmacists: which qualifications are recognized?

Brussels. 2015. Available at: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/directive_in_practice/automatic_recognition/pharmacists/index_en.htm . Accessed: 28/12/2015.

[53] European Commission. Directive 2005/36/EC : Evaluation of the professional qualifications directive. Brussels. 2011.

[54] Κυπριακή Δημοκρατία. Κ.Δ.Π. 280 - Οι περι ρυθμίσεως ανοίγματος και κλεισίματος των φαρμακείων κανονισμοί του 2000. Λευκωσία. 2000 και μετέπειτα τροποποιήσεις.

[55] International Pharmaceutical Federation. 2012 FIP Global Pharmacy – Workforce report. Hogue. 2012.

[56] Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύνδεσμος. Ευρώπη: Πολιτικές αποζημίωσης Φαρμάκων. Διαθέσιμο στο: http://pharmateam.blogspot.com.cy/p/blog-page_07.html#axzz3vcJ63YVG . Τελευταία ανασκόπηση: 28/12/2015.

[57] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). EMA/PRAC/54777/2015: Minutes of the meeting on 6-9 January 2015. London. 2015.

[58] Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου. Αποφάσεις επι ερευνητικών προτάσεων που υποβλήθηκαν για πλήρη βιοηθική αξιολόγηση: Διαθέσιμο στο: http://www.bioethics.gov.cy/Moh/cnbc/cnbc.nsf/dmlconference1_gr/dmlconference1_gr?OpenDocument . Τελευταία ανασκόπηση: 02/01/2015.

[59] Ranganathan SS, Mayurathan M, Fernandopulle R. A survey on antiemetics prescribed for children in some selected districts of Sri Lanka. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2010; 39: 93-97.

[60] Patel MM, Rana DA, Patel VA, Patel M. Prescription and cost analysis of antemetic medication use in pediatric wards: a prospective observational study. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2014; 3(1): 124-129.

[61] Suman RK, Mohanty NC, Mohanty IR, Deshmukh YA. The study of drug usage patterns at MGM hospital, Navi Mumbai. World Journal of Pharmaceutical research, 2014;3(4); 734-43.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΤΥΠΟΥ ‘ΑΓΑΠΗΤΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΑ ΥΓΕΙΑΣ’
ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΟΜΠΕΡΙΔΟΝΗ

Τετάρτη, 23 Ιουλίου 2014

Άμεση Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες Υγείας

Δομπεριδόνη: νέες συστάσεις για την ελαχιστοποίηση των καρδιακών κινδύνων

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Οι εταιρίες Janssen-Cilag International NV, Medochemie Ltd, Pierre Fabre Medicament, Remedica Ltd, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και οι Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, Κύπρος θα ήθελαν να σας γνωστοποιήσουν τις ακόλουθες επικαιροποιημένες συστάσεις για την ελαχιστοποίηση των καρδιακών κινδύνων της δομπεριδόνης μετά την πρόσφατη επισκόπηση των οφελών και κινδύνων της Δομπεριδόνης.

Περίληψη

- Η σχέση οφέλους/κινδύνου της δομπεριδόνης παραμένει θετική ως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά.
- Η επισκόπηση αυτή επιβεβαιώνει μια μικρή αύξηση του κινδύνου σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της δομπεριδόνης. Μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε ασθενείς άνω των 60 ετών, σε όσους λάμβαναν ημερήσιες δόσεις άνω των 30 mg και σε όσους λάμβαναν συγχρόνως φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4.
- Η δομπεριδόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Η μέγιστη διάρκεια αγωγής δεν πρέπει συνήθως να υπερβαίνει τη μία εβδομάδα.
- Οι νέες συνιστώμενες δόσεις είναι:
 - Για ενήλικες και εφήβους ≥ 35 kg:
10 mg έως 3 φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 30 mg ημερησίως.
 - Για παιδιά και εφήβους < 35 kg:
0.25 mg/kg σωματικού βάρους ανά λήψη, έως 3 φορές ημερησίως με μέγιστη δόση 0.75 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως.
- Τα προϊόντα δομπεριδόνης αντενδείκνυνται τώρα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, σε καταστάσεις όπου υπάρχουν διαταραχές στα διαστήματα καρδιακής αγωγιμότητας, ή θα μπορούσαν να επηρεαστούν και σε υποκείμενες καρδιοπάθειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, όταν συγχορηγείται με φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή που είναι πιθανοί αναστολείς του CYP3A4.

Περαιτέρω πληροφόρηση

Τα προϊόντα που περιέχουν δομπεριδόνη, έχουν εγκριθεί εθνικά σε αρκετά κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης από της δεκαετία του 1970 και διατίθενται στην Κύπρο με τα ονόματα: MOTILIUM, COSTI, PEPTOMET και OROPERIDYS. Οι ενδείξεις διαφέρουν ελαφρώς μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Οι καρδιακοί κίνδυνοι από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, παρακολουθούνται αρκετά χρόνια τόσο σε εθνικό επίπεδο όσο και επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, έχουν αναθεωρηθεί τα τελευταία χρόνια προκειμένου να αντικατοπτρίζεται ο συσχετιζόμενος κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc και η σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία.

Έκτοτε, συνεχίζονται να αναφέρονται νέες περιπτώσεις σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση δομπεριδόνης, οδηγώντας την αρχή φαρμάκων του Βελγίου να θέσει σε ενέργεια μια Ευρωπαϊκή επαναξιολόγηση των καρδιακών κινδύνων, σε σχέση με το όφελος, προκειμένου να καθοριστεί κατά πόσο οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη, πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανακληθούν ή να αποσυρθούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η επισκόπηση αυτή επιβεβαίωσε τον κίνδυνο σοβαρών καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της δομπεριδόνης, συμπεριλαμβανομένων της παράτασης του διαστήματος QTc, της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), της σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δομπεριδόνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε ασθενείς άνω των 60 ετών, σε όσους λάμβαναν ημερήσιες δόσεις άνω των 30 mg και σε όσους λάμβαναν συγχρόνως άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή αναστολείς του CYP3A4.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, θεωρείται ότι η αποτελεσματικότητα της δομπεριδόνης είναι τεκμηριωμένη για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου, και δεν είναι τεκμηριωμένη για άλλες ενδείξεις.

Συνολικά, η σχέση οφέλους/κινδύνου της δομπεριδόνης παραμένει θετική μόνο για τις από του στόματος μορφές (στερεές μορφές από του στόματος σε δόσεις των 5 ή 10 mg και πόσιμο διάλυμα) και υπόθετα ενηλίκων (30 mg).

Τέλος, προκύπτει το συμπέρασμα ότι είναι απαραίτητα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου προκειμένου να βελτιωθεί η σχέση οφέλους/κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου τον περιορισμό των ενδείξεων, τη χρήση χαμηλότερων δόσεων, τη συντόμευση της διάρκειας αγωγής και της προσθήκης αντενδείξεων, προειδοποιήσεων και προφυλάξεων.

Επιπρόσθετα, προκειμένου οι δόσεις στους παιδιατρικούς ασθενείς να μετρώνται και να χορηγούνται με ακρίβεια, τα από του στόματος εναιωρήματα θα πρέπει να χορηγούνται με προσαρμόσιμη βαθμονομημένη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

Οι Πληροφορίες Προϊόντος όλων των προϊόντων που περιέχουν δομπεριδόνη θα επικαιροποιηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν αυτά τα δεδομένα.

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου Οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται στους Κατόχους Αδειών Κυκλοφορίας:

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας	Στοιχεία Επικοινωνίας (Υπεύθυνοι Φαρμακοεπαγρύπνησης)	Φαρμακευτικό Προϊόν (Εμπορική ονομασία, δύναμη, φαρμακοτεχνική μορφή)
Janssen- Cilag International NV	Γεώργιος Τσεριώτης Διεύθυνση: Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226, Λατσιά 2234 Λευκωσία Τηλέφωνο: 22207728 / 99660437 Φαξ: 22207748 gtseriotis@its.jnj.com	Motilium 10mg tablets Motilium 1mg/ml Oral Suspension Motilium 30mg Suppositories
Medochemie	Μαρίνα Κουβά Διεύθυνση: Τ.Κ. 51409, 3505-Λεμεσός, Κύπρος Τηλέφωνο: 25 867 600 Φαξ: 25 560 863 Ηλεκτρονική Διεύθυνση: pharmacovigilance@medochemie.com	Costi tablets 10mg
Pierre Fabre Medicament	Γρηγόρης Χατζηγηγορίου Διεύθυνση: Μετεώρων 17, 2032 Λευκωσία, (Τ.Θ. 21334, 1506 Λευκωσία) Τηλέφωνο: 22815777 Φαξ: 22494763 Ηλεκτρονική Διεύθυνση: hadjigregoriou@cytanet.com.cy	Oroperidys, Orodisp. Tabs 10 mg,
Remedica Ltd	Ανδρέας Βασιλείου Διεύθυνση: Αχαρνών, Α' Βιομηχανική Περιοχή Λεμεσού 3056, Τ.Θ. 51706, Λεμεσός, Κύπρος Τηλέφωνο: 25 553 000 / 25 553 251 Φαξ: 25 390 192 Ηλεκτρονική Διεύθυνση: DrugSafety@remedica.com.cy	Peptomet 10mg FC Tablets

Ή στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, Τομέας Φαρμακοεπαγρύπνησης, με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας <http://www.moh.phs.gov.cy/phs>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης, Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας CY-1475, Λευκωσία
- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 22608649

▼ Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Με εκτίμηση

**Janssen-Cilag
International NV**

Medochemie

**Pierre Fabre
Medicament**

Remedica