



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλης - Μπουρμπούλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος  
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος  
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλιάκου  
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α΄ ΕΞΑΜΗΝΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

**Γ΄ ΕΞΑΜΗΝΟ  
ΓΝΩΡΙΜΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ  
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ - ΕΜΒΟΛΙΩΝ**

**ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ  
Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

# ΦΑΡΜΑΚΟ

**Φάρμακο:** «Κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών, που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση, ή παρουσιάζεται για χρήση ...στη διάγνωση, στη θεραπεία, στο μετριασμό ή στην πρόληψη νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης, ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα καθώς και για χρήση ...στην αποκατάσταση, τη διόρθωση ή τη μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα» (WHO)

**Φάρμακο:** κάθε χημική ουσία ικανή να επηρεάσει την λειτουργία του οργανισμού κάθε εμβίου όντος ή μικροοργανισμού όταν εισέλθει σε αυτόν.

**Φάρμακο = δυνητική αιτία ανεπιθύμητων ενεργειών**

«Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια ... Η σωστή δόση μόνο διαφοροποιεί το φάρμακο από το δηλητήριο» (Παράκελσος 1493-1541 μ.Χ.)

«Η δόση κάνει το φάρμακο φαρμάκι»



## Παρενέργειες – Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

- Κάθε βλάβη που σχετίζεται με ιατρική παρέμβαση και όχι με επιπλοκή της νόσου.
- Η ιατρική παρέμβαση περιλαμβάνει κάθε παράμετρο της ιατρικής φροντίδας:
  - διάγνωση & θεραπεία,
  - αδυναμία διάγνωσης & θεραπείας,
  - συστήματα & συσκευές για παροχή ιατρικής φροντίδας (WHO).
- Κάθε μη ευνοϊκό και μη αναμενόμενο σημείο (συμπεριλαμβανομένου εργαστηριακού ευρήματος), σύμπτωμα ή νόσημα προσωρινά σχετιζόμενο με χρήση ιατρικής θεραπείας ή δοκιμασίας που μπορεί να θεωρείται ή να μην θεωρείται σχετιζόμενο με την ιατρική θεραπεία ή δοκιμασία (NCI).

**Ορισμός Ανεπιθύμητης Ενέργειας:**

Μια απόκριση σε ένα φάρμακο που είναι επιβλαβής και ακούσια.

# Ορισμοί

- **Ανεπιθύμητη ενέργεια**
  - Δυσμενές αποτέλεσμα, άσχετο με την πρωτογενή δράση του εμβολίου (ανοσία)
- **Ανεπιθύμητο σύμβαμα**
  - Οποιοδήποτε ιατρικό σύμβαμα ακολουθήσει τον εμβολιασμό
    - αληθής ανεπιθύμητη ενέργεια ή
    - τυχαίο γεγονός, μη σχετιζόμενο με τον εμβολιασμό

## Αιτιώδης συσχέτιση ανεπιθύμητου συμβάματος & εμβολίου

- **Δεδομένα φαρμακοεπιδημιολογίας:** πληθυσμιακές μελέτες, εκτίμηση κινδύνου- δεν τεκμηριώνουν την αιτιώδη συσχέτιση
- **Μηχανισμοί βιολογικής συμβατότητας:** γενετική προδιάθεση, βιοδείκτες ανεπιθύμητης ανοσοαπάντησης (μοριακή μίμηση, εκσεσημασμένη ανοσοδιέγερση) κ.ά.

# Παρενέργειες – Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

## Γενικές κατηγορίες

- Δοσοεξαρτώμενες (προβλέψιμες)
- Ιδιοσυγκρασιακές (μη προβλέψιμες)
  - Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
  - Μεταβολικές ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις
- Γνωστές (αναφερόμενες στα SPCs των φαρμάκων)
  - Συχνές (>1%)
  - Σπάνιες (≤1%)
- Άγνωστες (όχι σε SPCs – ίσως σε βιβλιογρ. αναφορές)
- Δυνατή πρόληψη ή έστω έγκαιρη διάγνωση (σφάλμα ιατρού ή ασθενούς)
- Μη δυνατή πρόληψη ή έστω έγκαιρη διάγνωση



WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY

# WHO DRAFT GUIDELINES FOR ADVERSE EVENT REPORTING AND LEARNING SYSTEMS

FROM INFORMATION TO ACTION



World Health  
Organization

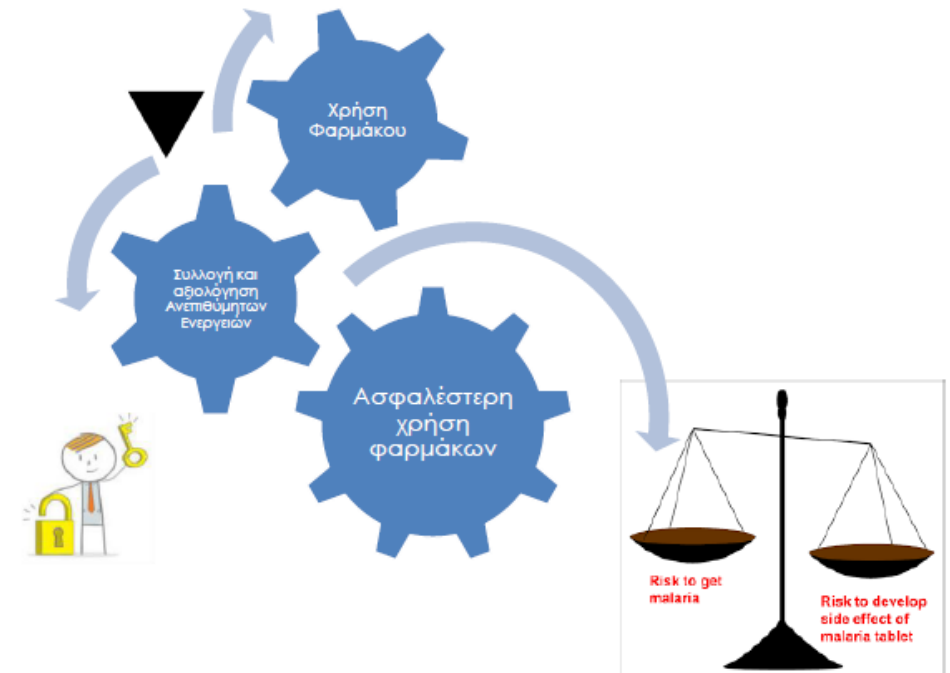
# Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Η **επιστήμη** και οι **δραστηριότητες** οι οποίες σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και κάθε άλλου σχετικού με τα φάρμακα προβλήματος.

*Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ)*

- **Συνείδηση** και **ευθύνη**

Η Φαρμακοεπαγρύπνηση, κλειδί για την ασφάλεια του ασθενή

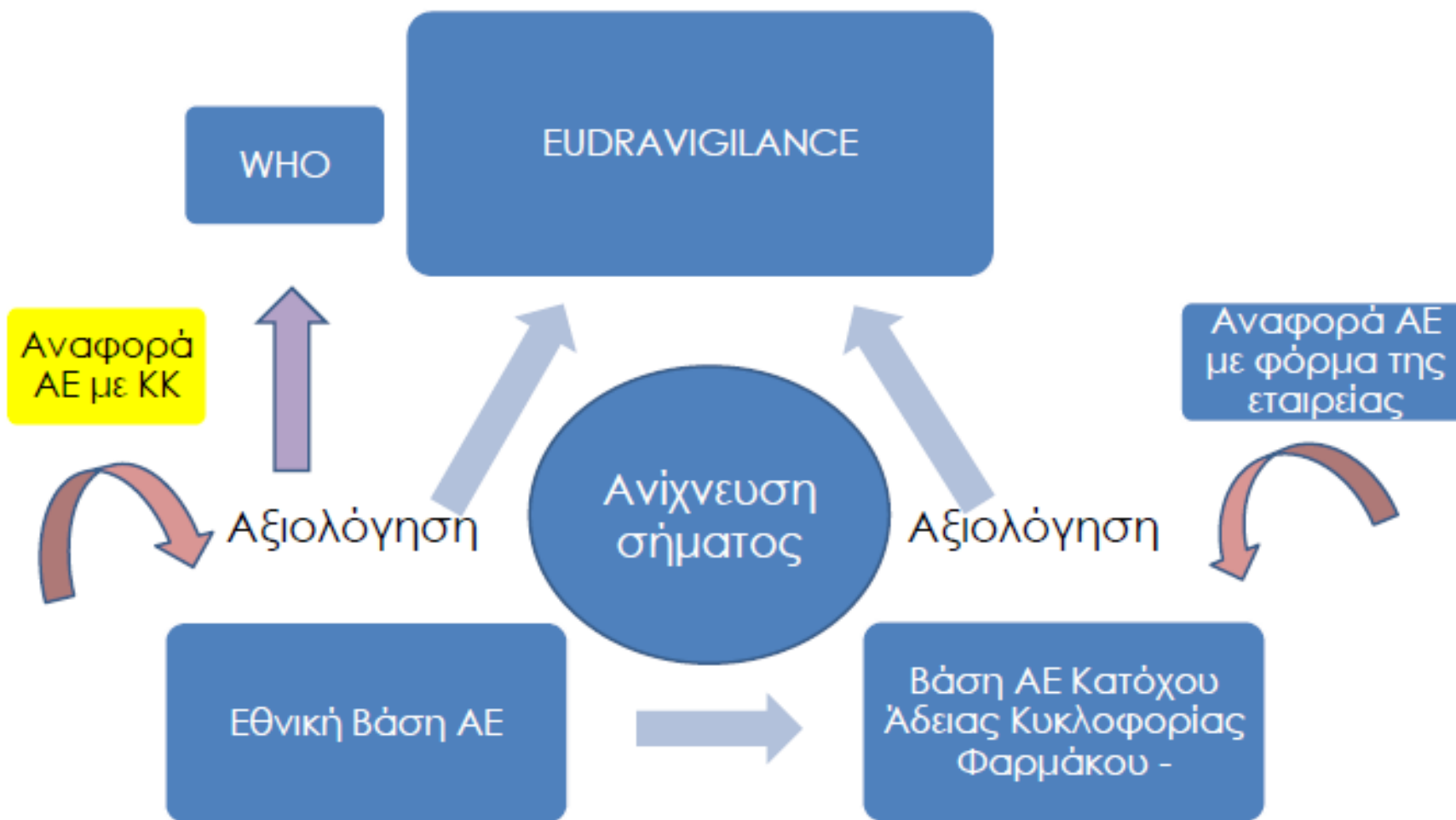




# Ποιοι εμπλέκονται άμεσα στην Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τα φάρμακα.
- Ο ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κ.α. επαγγελματίες υγείας οι οποίοι χειρίζονται τα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Οι Ρυθμιστικές Αρχές, συμπεριλαμβανομένου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και των Αρχών των Κρατών Μελών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων.
- Οι φαρμακευτικές εταιρείες οι οποίες παράγουν ή διακινούν φαρμακευτικά προϊόντα.

# Συλλογή Ανεπιθύμητων Ενεργειών



**Eudravigilance:** Ευρωπαϊκή Φαρμακοεπαγρύπνηση – EMA

Αποτελεί την **κεντρική βάση της ΕΕ** όπου συγκεντρώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παγκοσμίως

## Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)
- Κάθε ΚΜ της ΕΕ εκπροσωπείται από 2 μέλη της Εθνικής Αρχής ή άλλους ορισμένους εκπροσώπους
- Αξιολογεί όλα τα ζητήματα ασφαλείας (σήματα, RMPs, PSURs, διατησίες, μετεγκριτικές μελέτες κ.α.)
- Εισηγείται στην Επιτροπή Αξιολόγησης Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης του EMA (CHMP) σχετικά με το ισοζύγιο οφέλους κινδύνου μετά την αξιολόγηση σημάτων ασφαλείας, PSURs, RMPs και τυχόν ενέργειες δημοσιοποίησης νέων δεδομένων ασφαλείας, τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων, κ.α.

**A safety signal** is information on a new or incompletely documented adverse event that is potentially caused by a medicine and that warrants further investigation. Signals are generated from several sources such as spontaneous reports, clinical studies and the scientific literature. The evaluation of safety signals is a routine part of pharmacovigilance and is essential to ensuring that regulatory authorities have a comprehensive knowledge of a medicine's benefits and risks. The presence of a safety signal does not mean that a medicine has caused the reported adverse event. The adverse event could be a symptom of another illness or caused by another medicine taken by the patient. The evaluation of safety signals is required to establish whether or not there is a causal relationship between the medicine and the reported adverse event. The evaluation of safety signals may not necessarily conclude that the medicine caused the adverse event in question. In cases where a causal relationship is confirmed or considered likely, regulatory action may be necessary and this usually takes the form of an update of the summary of product characteristics and the package leaflet.

**Risk Management Plans (RMPs)** (Item 5 of the PRAC agenda) The RMP describes what is known and not known about the side effects of a medicine and states how these risks will be prevented or minimised in patients. It also includes plans for studies and other activities to gain more knowledge about the safety of the medicine and risk factors for developing side effects. RMPs are continually modified and updated throughout the lifetime of the medicine as new information becomes available.

**Assessment of Periodic Safety Update Reports (PSURs)** (Item 6 of the PRAC agenda) A PSUR is a report providing an evaluation of the benefit-risk balance of a medicine, which is submitted by marketing authorisation holders at defined time points following a medicine's authorisation. PSURs summarises data on the benefits and risks of a medicine and includes the results of all studies carried out with this medicine (in the authorised and unauthorised indications).

**Post-authorisation Safety Studies (PASS)** (Item 7 of the PRAC agenda) A PASS is a study of an authorised medicinal product carried out to obtain further information on its safety, or to measure the effectiveness of risk management measures. The results of a PASS help regulatory agencies to evaluate the safety and benefit-risk profile of a medicine.

**Product related pharmacovigilance inspections** (Item 9 of the PRAC agenda) Inspections carried out by regulatory agencies to ensure that marketing authorisation holders comply with their pharmacovigilance obligations.

## ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

- Αυθόρμητες αναφορές (κίτρινη κάρτα)
- Αναφορές από Κλινικές Μελέτες
  - Παρεμβατικές κλινικές δοκιμές
  - Μη παρεμβατικές μελέτες
- Οργανωμένα συστήματα συλλογής δεδομένων
- Αναφορές από την Βιβλιογραφία

**ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΙΘΑΝΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ** ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Αριθμός Ασθενούς	Αριθμός Ιστορικού	Ηλικία	Θέρος	Ύψος	Φύλο
			Κgr	cm	<input type="checkbox"/> Άρρεν <input type="checkbox"/> Θήλυ

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΑΕ)**

Περιγραφή της ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ή της ασθένειας ή του συμπτώματος	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΚΒΑΣΗ
	ΕΝΑΡΞΗΣ	ΛΗΞΗΣ	
			Δεν είναι κρατικό, δηλαδή 1 έως 6, εκτός με το αντίθετο της ανάλυσης ΑΕ είναι: 1 = Ουδέν 2 = Δεν έχει ακόμη αναρρώσει 3 = Ήπιη μορφή ΔΜΦΣ 4 = Ήπιη με μέτρια ΔΜΦΣ 5 = Υπό ανάρρωση 6 = Άρρωστη

Βεβαιώστε ότι κάποια από τις παραπάνω ΑΕ είναι σοβαρή:  Ναι  Όχι  
 Εάν ΝΑΙ, συμπληρώστε γιατί ΑΕ θεωρείται σοβαρή (συμπληρώστε όλα όσα εφαρμόζουν):

Πρόκληση θανάτου	Άμεση Απεικίνηση για τη ζωή	Πρόκληση ή παράταση νοσηλείας	Πρόκληση τραυματισμού ή επείγουσας περίθαλψης ή νοσηλείας	Συγγενής Αναρρώσει / Βλάβη από γενεαϊκό Στοιβόν	Επιπρόσθετο Ιατρικό Στοιβόν
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Σε περίπτωση θανάτου, αναφέρατε την αιτία: \_\_\_\_\_ Ημέρ/νίο θανάτου: \_\_\_\_\_

Εφόσον υπάρχει πρόβλημα επικοινωνίας παρακαλούμε επικοινωνήστε με:

ΦΑΡΜΑΚΑ: Εμπορική ονομασία / Δραστική ουσία	Αριθμός Παρτίδας (Lot No.)	ΔΟΣΗ (Μονάδες & Συχνότητα)	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ		ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΡΗΣΗΣ
			ΕΝΑΡΞΗΣ	ΛΗΞΗΣ	

**ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ** (π.χ. Σχετικό Ιατρικό Ιστορικό ρευματίσ, Προηγούμενες ΑΕ, Παραρτηματικό Ιστορικό, Συμπτώματα, Εργαστηριακό υλικό, Συσχέτιση Αναρρώσεως)

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ**

Όνοματεπώνυμο	Ιδιότητα Αναφέροντος
Διαβίωση	<input type="checkbox"/> Νοσηλός Ιατρός, οδοντίατρος <input type="checkbox"/> Νοσηλός Φαρμακοποιός <input type="checkbox"/> Φυσικός Ιατρός, οδοντίατρος <input type="checkbox"/> Ιατρός Φαρμακοποιός <input type="checkbox"/> Άλλη, αναφέρατε: _____
Νοσ. Ίδρυμα	Υπεύθυνος
Τηλ.	Ηλεκτρονικό

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, Τμήμα Αντιφάρμακων Επικρατείας, Μεσογείων 284, Χαλκιδεύς, ΤΚ 15562.  
τηλ.: 213 20 40 200, 213 20 41 331 ή 210 95 07 200, 210 95 07 337 fax: 210 95 40 505

## ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

- Καταγραφή Ανεπιθύμητων Ενεργειών με χρήση της Κίτρινης Κάρτας
- Η παραλαβή της Κίτρινης Κάρτας γίνεται μέσω ταχυδρομείου ή με συμπλήρωση της ηλεκτρονικής της μορφής από το διαδικτυακό τόπο του ΕΟΦ ([www.eof.gr](http://www.eof.gr)) – σύντομα νέα εφαρμογή για ηλεκτρονική αναφορά ΑΕ
- Εναλλακτικά η Κίτρινη Κάρτα μπορεί να σταλεί με FAX ή η αναφορά της ΑΕ να γίνει με τηλεφωνική επικοινωνία με εκπρόσωπο του Τμήματος Ανεπιθύμητων Ενεργειών

## **Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης ΕΟΦ (Ε.ΦΑΡ.)**

Ε.ΦΑΡ.: περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1983 στο νόμο ίδρυσης του ΕΟΦ (ΦΕΚ 3, τεύχος Α΄, Ν. 1316) ως Επιτροπή Ανεπιθύμητων Ενεργειών

- Συνεδριάσεις Ε.ΦΑΡ. περίπου από 30ετίας
- Επιτροπή ΕΟΦ με διετή θητεία
- Σύνθεση Ε.ΦΑΡ. βάσει υπουργικής απόφασης Υπ. Υγείας
- 9 καταξιωμένοι ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων
- Μηνιαίες συνεδριάσεις
- Υποστήριξη από επιστήμονα του Τμήματος Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΤΑΕ) του ΕΟΦ

### **Ρόλος - Ιδιαιτερότητες Ε.ΦΑΡ.**

- Ενημερώνεται, αξιολογεί και τελικά γνωμοδοτεί για όλα τα σοβαρά θέματα ασφάλειας φαρμάκων, τα οποία θέτει υπόψη της το ΤΑΕ (Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών) του ΕΟΦ
- Οι συνεδριάσεις γίνονται με εμπιστευτικό χαρακτήρα. Όλα τα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα που αφορούν ασθενείς και αναφέροντες αφαιρούνται και διασφαλίζεται η ανωνυμία.
- Η οργάνωση και διεξαγωγή των συνεδριάσεων γίνεται με ασφαλή ηλεκτρονικό τρόπο και η Επιτροπή κάποιες φορές συνεδριάζει δια περιφοράς (με ηλεκτρονικό τρόπο) ακόμη και σε αργίες προκειμένου να αντιμετωπιστούν άμεσα σημαντικά θέματα που αφορούν την ασφάλεια των φαρμάκων.

## **Αντικείμενο Ε.ΦΑΡ.**

### **Μετά από εισήγηση του ΤΑΕ του ΕΟΦ:**

- Αξιολογεί όλες τις αναφερόμενες με χρήση της ΚΚ ΑΕς ως προς τη συσχέτιση τής ΑΕ με το ύποπτο φάρμακο
- Αξιολογεί το προφίλ ασφάλειας φαρμάκων σε περίπτωση σήματος σε εθνικό, ευρωπαϊκό ή παγκόσμιο επίπεδο
- Ενημερώνεται και αξιολογεί θέματα ασφάλειας φαρμάκων από εισηγήσεις του ΤΑΕ, τα πρακτικά της Επιτροπής Αξιολόγησης Κινδύνου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (PRAC) & δελτία τύπου (WHO, EMA, FDA κ.α.)
- Προτείνει ενέργειες για την προάσπιση της δημόσιας υγείας

### **Αποτελέσματα των αξιολογήσεων και εισηγήσεων της Επιτροπής Ενέργειες για την προάσπιση της δημόσιας υγείας**

-Σύνταξη δελτίων τύπου

-Επιστολές προς επαγγελματίες υγείας

-Επιστολές προς οργανισμούς και φορείς

-Τροποποιήσεις άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων ή ανακλήσεις κυκλοφορίας φαρμάκων για σοβαρά θέματα ασφάλειας



## **Κύριο αντικείμενο Ε.ΦΑΡ.**

- **Αξιολόγηση κίτρινης κάρτας ΑΕ ως προς τη συσχέτιση τής ΑΕ με το ύποπτο φάρμακο**
- **Αξιολόγηση προφίλ ασφάλειας φαρμάκων σε περίπτωση σήματος σε εθνικό, ευρωπαϊκό ή παγκόσμιο επίπεδο**

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ

Από την πλευρά :

- Του Ασθενούς
- Του Θεράποντος ιατρού
- Της φαρμακευτικής βιομηχανίας
- Της εθνικής ρυθμιστικής αρχής για τα φάρμακα

## ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ

- Ατομική
- Απο ομάδα ειδικών
- Με εφαρμογή επίσημου αλγορίθμου
  - Βελτιώνει την αξιοπιστία ;
  - Μειώνει τον χρόνο
  - Μειώνει τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των αξιολογητών

## **ΠΡΩΤΟ ΒΗΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ**

Πρέπει να είμαστε σίγουροι ότι έχουμε πρόσβαση σε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες

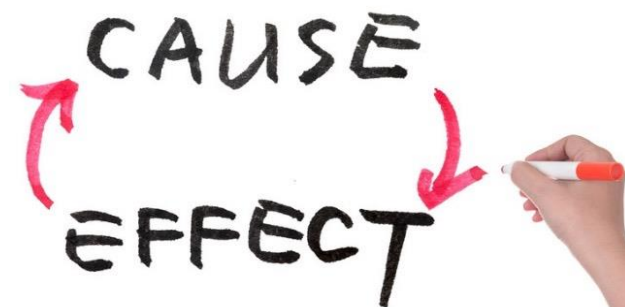
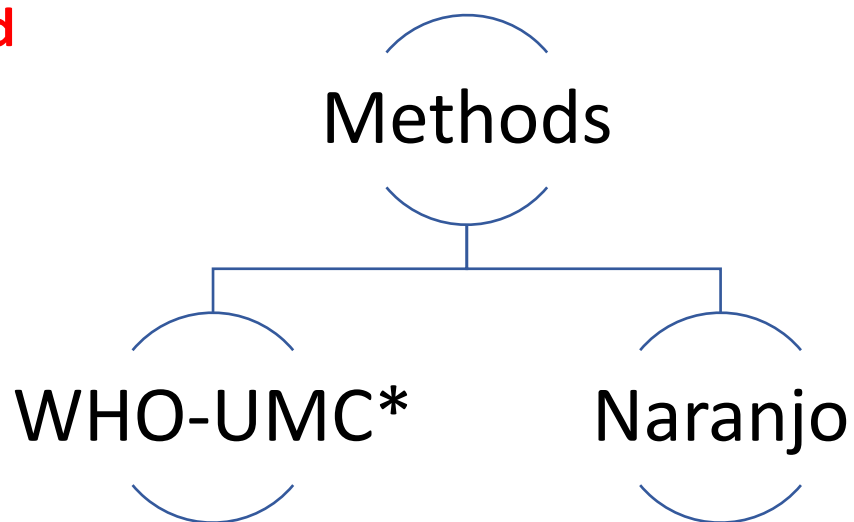
**Ιδιαίτερη προσοχή δίδεται στη διασφάλιση του ιατρικού απορρήτου του ασθενούς**

## **ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ**

- Ηλικία , φύλο και ιατρικό ιστορικό
- Ύποπτο φάρμακο και άλλα φάρμακα , δόσεις, οδοί χορήγησης ,ημερομηνίες έναρξης και λήξης και ενδείξεις χρήσης
- Περιγραφή της ανεπιθύμητης ενέργειας ,συμπεριλαμβανομένων των κλινικών δεδομένων , των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και της ημερομηνίας έναρξης ή το διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στη λήψη του φαρμάκου και στην εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας.
- Θεραπεία , πορεία και έκβαση

## ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ (Causality Assessment)

- Μέθοδος που χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ισχύς της συσχέτισης ανάμεσα στην έκθεση στο φάρμακο και την εμφάνιση της ΑΕ
- Δύο κύρια συστήματα:
  - **WHO-UMC causality assessment method**
  - **Naranjo causality assessment method**



# ΣΟΒΑΡΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Μία ΑΕ θεωρείται σοβαρή όταν:
  - Καταλήγει σε θάνατο
  - Είναι απειλητική για τη ζωή
  - Απαιτεί νοσηλεία ή προκαλεί παράταση νοσηλείας
  - Προκαλεί σημαντική ή μόνιμη αναπηρία / ανικανότητα
  - Μπορεί να προκαλέσει συγγενή ανωμαλία

## Μη σοβαρή ΑΕ:

- Ελλείπουν τα 5 κριτήρια

GlobalHealthTrials.org  
Research, Guidance, Training, Professional Development & Resources

## Assessment of Seriousness

- *results in death*
- *is life-threatening*
- *requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation*
- *results in persistent or significant disability or incapacity*
- *consists of a congenital anomaly or birth defect*
- **Note:** The term “severe” is often used to describe the intensity (clinical severity) of a specific event. This is not the same as “serious,” which is a regulatory definition based on patient/event outcome or action criteria. For example, a headache may be severe but not serious while a minor stroke may be serious but not severe.

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΠΌ ΒΑΡΥΤΗΤΑ

## WHO- UMC ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ (Causality Assessment)

Περιλαμβάνει 4 κριτήρια:

1. Χρονική συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση του φαρμάκου και την ΑΕ.
2. Απουσία άλλων αιτίων (άλλα φάρμακα, νόσηση κλπ)
3. Ανταπόκριση στην απόσυρση του φαρμάκου ή τη μείωση της δόσης του (dechallenge).
4. Ανταπόκριση στην επαναχορήγηση (rechallenge).

## **ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

- **Φαρμακολογία (Χαρακτηριστικά φαρμάκου , ήδη τεκμηριωμένη γνώση ανεπιθύμητων ενεργειών)**
- **Ιατρική λογικοφάνεια (χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα, παρακλινικές εξετάσεις , παθολογοανατομικά ευρήματα )**

# Ταξινόμηση του βαθμού συσχέτισης

## WHO-UMC Method

**ΒΕΒΑΙΗ**

**ΠΙΘΑΝΗ**

**ΔΥΝΑΤΗ**

**ΑΠΙΘΑΝΗ**

<i>Level</i>	<i>Time to event plausible?</i>	<i>Other explanation excluded?</i>	<i>Recovery after withdrawal?</i>	<i>Recurrence after rechallenge?</i>	<i>notes</i>
<b><i>Certain</i></b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Rechallenge not needed in case of an anaphylactic reaction
<b><i>Probable</i></b>	Yes	Yes	Yes	No or ?	
<b><i>Possible</i></b>	Yes	No or ?	?	No or ?	
<b><i>Unlikely</i></b>	No	No or ?	No	No or ?	Suggestive if event resolves despite continued exposure



# Βαθμός συσχέτισης

- Definite – Clearly caused by the exposure
- Probable – Likely to be related to the exposure
- Possible – May be related to the exposure
- Unlikely – Doubtfully related to the exposure
- Unrelated – Clearly not related to the exposure

ΠΟΥ: σε ατομικό επίπεδο συνήθως δεν είναι δυνατόν να πιστοποιηθεί μία οριστική αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ μιας συγκεκριμένης ΑΕ και ενός εμβολίου, στηριζόμενη σε μία μόνο αναφορά.

WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization. User manual. Geneva, 2018

# WHO UMC Causality Assessment Questionnaire

Causality term	Assessment criteria*
<b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li><li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li><li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li><li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li><li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li></ul>
<b>Probable / Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li><li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li><li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li><li>• Rechallenge not required</li></ul>
<b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li><li>• Could also be explained by disease or other drugs</li><li>• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li></ul>
<b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li><li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li></ul>
<b>Conditional / Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Event or laboratory test abnormality</li><li>• More data for proper assessment needed, or</li><li>• Additional data under examination</li></ul>
<b>Unassessable / Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Report suggesting an adverse reaction</li><li>• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li><li>• Data cannot be supplemented or verified</li></ul>

# ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ.

## ΒΕΒΑΙΗ (CERTAIN)

- Το ανεπιθύμητο γεγονός ή κάποιο παθολογικό εργαστηριακό εύρημα να έχει έναν εύλογο χρόνο συσχέτισης με τη λήψη του φαρμάκου
- να μη μπορεί να ερμηνευθεί από την πάθηση του ασθενούς ή από κάποιο άλλο χορηγούμενο φάρμακο
- Η απόκριση στη διακοπή να είναι λογική υπέρ της θετικής συσχέτισης (φαρμακολογικά ή κλινικά )
- Το ανεπιθύμητο γεγονός να είναι οριστικά τεκμηριωμένο φαρμακολογικά ή φαινομενολογικά
- Το ανεπιθύμητο γεγονός να επανεμφανίστηκε με την επαναχορήγηση ( θετικό rechallenge)

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ.

### ΠΙΘΑΝΗ (PROBABLE)

- Το ανεπιθύμητο συμβάν ή κάποιο παθολογικό εργαστηριακό εύρημα έχει λογική χρονική συσχέτιση με τη λήψη του φαρμάκου σε αντίθεση με την πάθηση και τα άλλα φάρμακα
- Η απάντηση στη διακοπή του ύποπτου φ. είναι κλινικά λογική (αναμενόμενη)
- Η επανέκθεση δεν είναι αναγκαία

### ΔΥΝΑΤΗ (POSSIBLE)

- Το ανεπιθύμητο γεγονός ή το παθολογικό εργαστηριακό εύρημα έχει λογική χρονική συσχέτιση αλλά θα μπορούσε να εξηγηθεί και με βάση την πάθηση ή τα άλλα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής
- Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την απάντηση στη διακοπή του φαρμάκου ή είναι ασαφείς

# ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ.

## ΑΠΙΘΑΝΗ (UNLIKELY)

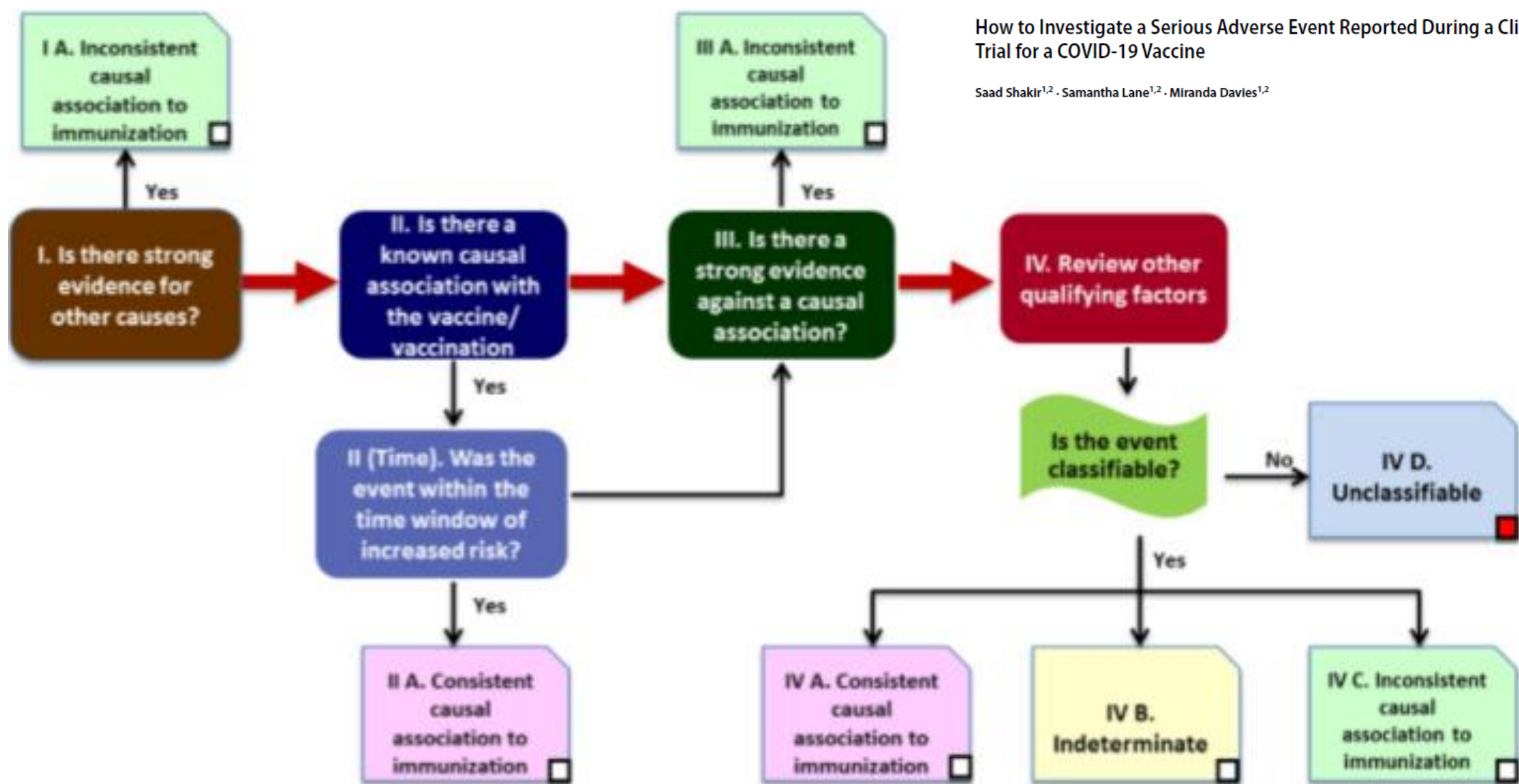
- Το ανεπιθύμητο γεγονός ή το παθολογικό εργαστηριακό εύρημα δεν έχει πιθανή χρονική συσχέτιση με το φάρμακο αλλά όχι και αδύνατη
- Η πάθηση και τα άλλα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής παρέχουν εύλογες εξηγήσεις

## ΥΠΟΘΕΤΙΚΗ/ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ (CONDITIONAL/UNCLASSIFIED)

- Έχουμε ένα ανεπιθύμητο γεγονός ή ένα παθολογικό εργαστηριακό εύρημα
- Έχουν ζητηθεί και αναμένονται περισσότερες πληροφορίες προκειμένου να γίνει η αξιολόγηση

## UNASSESSABLE/UNCLASSIFIABLE (ΔΕΝ ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΕΙ)

- Ο αναφέρων προτείνει μια ανεπιθύμητη ενέργεια
- Δεν μπορεί να κριθεί διότι υπάρχουν ανεπαρκείς και αντικρουόμενες πληροφορίες
- Η αναφορά δε μπορεί να συμπληρωθεί ή να επαληθευτεί



 Mandatory path

## **ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ**

- Ανίχνευση σήματος
- Ρυθμιστικές διαδικασίες φαρμάκου
- Επιστημονικές ανακοινώσεις
- Ανταλλαγή δεδομένων

## The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment

*Table 1. Advances and limitations of standardised case causality assessment*

<b>What causality assessment can do</b>	<b>What causality assessment cannot do</b>
Decrease disagreement between assessors	Give accurate quantitative measurement of relationship likelihood
Classify relationship likelihood	Distinguish valid from invalid cases
Mark individual case reports	Prove the connection between drug and event
Improvement of scientific evaluation; educational	Quantify the contribution of a drug to the development of an adverse event
	Change uncertainty into certainty



## **ΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ**

- Να μειώσει τη διχογνωμία ανάμεσα στους αξιολογητές
- Να ταξινομήσει την πιθανότητα συσχέτισης (ημιποσοτική)
- Να μαρκάρει τις ατομικές αναφορές περιστατικών
- Να εκπαιδεύσει/βελτιώσει την επιστημονική αξιολόγηση

## **ΤΙ ΔΕΝ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΚΑΝΕΙ Η ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ**

- Να δώσει ακριβείς ποσοτικές μετρήσεις της πιθανολογικής συσχέτισης
- Να διακρίνει έγκυρα από μη έγκυρα περιστατικά αναφοράς
- Να βελτιώσει τη σύνδεση μεταξύ του φαρμάκου και του γεγονότος
- Να ποσοτικοποιήσει τη συνεισφορά του φαρμάκου στην εκδήλωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας
- Να αλλάξει την αβεβαιότητα σε βεβαιότητα

# Τρόποι επιτήρησης & καταγραφής ανεπιθύμητων συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον εμβολιασμό (Adverse event following immunization - AEFI)

## Παθητική επιτήρηση

- Αναφορά AEFI από επαγγελματίες υγείας & κοινό
- Προϋποθέτει την **αναγνώριση** του AEFI
- Συνήθης η υπο-δήλωση

## Παθητική επιτήρηση με ερέθισμα

- Παθητική επιτήρηση με συνεχιζόμενες υπενθυμίσεις ή εκπαίδευση στους επ. υγείας
- Μπορεί να αφορά ειδικά AEFI

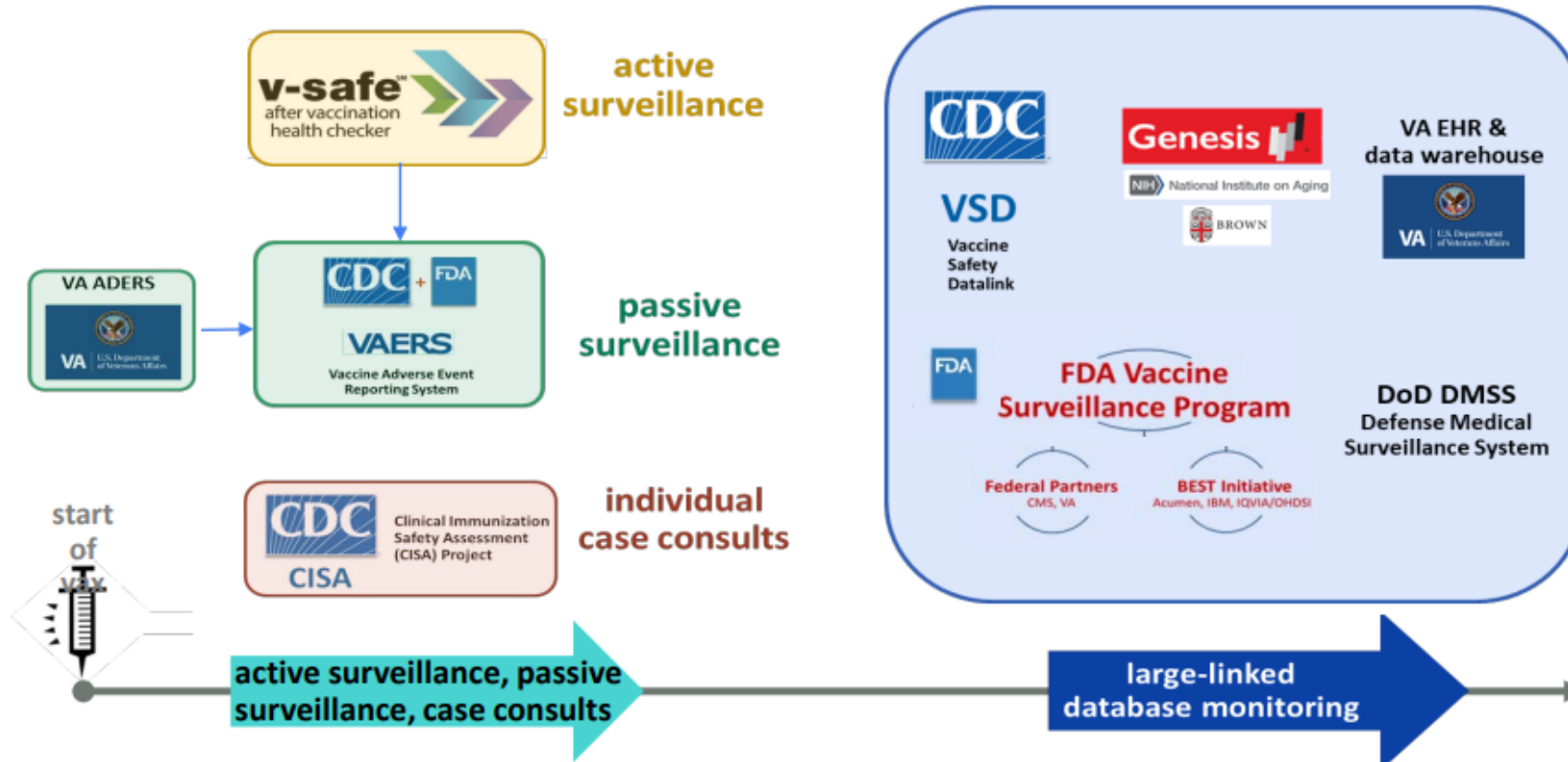
## Ενεργητική επιτήρηση

- **Συστηματική ανίχνευση** σε συγκεκριμένο πληθυσμό στόχο (ιατρεία, νοσοκομεία, κοινότητα)

ΟΛΕΣ ΟΙ ΧΩΡΕΣ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ ΈΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

# Εμβόλια: Τα καλύτερα επιτηρούμενα φάρμακα

## U.S. Vaccine Safety Monitoring Systems and Timelines



# COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual

## Signal (safety signal)

Information (from one or more sources) that suggests a new and potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an adverse event or set of related adverse events, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verification.

<sup>25</sup> World Health Organization. (2014). Global manual on surveillance of adverse events following immunization. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aefi\\_surveillance/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en/), accessed 19 October 2020

# Ασφάλεια εμβολίων

- Χορηγούνται σε **υγιή** άτομα συνεπώς ανταποκρίνονται στα **υψηλότερα πρότυπα ασφάλειας**
- Ασφαλή ≠ χωρίς καμία αρνητική συνέπεια
  - **κανένα εμβόλιο δεν είναι 100% ασφαλές**
- **Όλα** τα εμβόλια έχουν πιθανότητα να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες- **οι σοβαρές, είναι σπανιότατες**
- Κίνδυνοι από φυσική νόσο πολύ μεγαλύτεροι απ' ό τι του εμβολίου

# Ασφάλεια εμβολίων COVID-19 στην κύηση

- **ΗΠΑ:** Χωρίς σήμα ασφάλειας για την έγκυο ή το νεογνό από τρία συστήματα επιτήρησης (n=35.691)
- **ΗΠΑ:** Χωρίς αυξημένο κίνδυνο αυτόματων αποβολών (n=2456)
- **Ισραήλ:** Αποτελεσματικό και ασφαλές (n=7530)
- **Ην. Βασίλειο:** Χωρίς σήμα κινδύνου (n=92.000)
- **ΗΠΑ:** Παθητική μεταβίβαση αντισωμάτων στο νεογνό (n=84)



# ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

## Φαρμακοεπαγρύπνηση σημαντικών ΑΕ βάσει της συχνότητας στο γενικό πληθυσμό

Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study

Incidence rate (per 100,000 person-years) by age group

Outcome	Sex	1 - 5	6 - 17	18 - 34	35 - 54	55 - 64	65 - 74	75 - 84	85+
Non-hemorrhagic stroke	Female	4 (2-9)	4 (1-12)	18 (4-86)	83 (11-617)	217 (25-1882)	413 (77-2198)	874 (197-3884)	1523 (320-7239)
	Male	6 (2-20)	5 (2-10)	17 (4-75)	119 (21-664)	370 (67-2046)	612 (145-2578)	1063 (242-4662)	1495 (260-8607)
Acute myocardial infarction	Female	<1 (<1-1)	<1 (<1-1)	6 (1-49)	54 (7-430)	171 (24-1235)	312 (76-1280)	617 (184-2069)	1144 (313-4184)
	Male	<1 (<1-1)	1 (1-1)	16 (4-72)	172 (40-740)	467 (135-1611)	653 (214-1994)	934 (290-3013)	1514 (356-6432)
Deep vein thrombosis	Female	12 (3-50)	18 (8-40)	140 (66-298)	306 (117-797)	428 (150-1224)	683 (257-1820)	975 (360-2642)	1206 (407-3572)
	Male	14 (4-55)	14 (6-32)	80 (28-228)	272 (88-836)	499 (194-1289)	695 (250-1931)	831 (254-2720)	1003 (278-3616)
Hemorrhagic stroke	Female	7 (2-28)	5 (2-16)	13 (4-47)	36 (7-175)	77 (15-389)	124 (29-527)	249 (56-1108)	412 (85-1986)
	Male	8 (2-43)	8 (3-24)	19 (5-76)	51 (10-268)	115 (23-562)	178 (49-650)	312 (73-1340)	506 (86-2961)
Pulmonary embolism	Female	1 (<1-36)	3 (1-13)	38 (11-124)	81 (21-309)	125 (33-470)	217 (77-611)	358 (135-951)	427 (154-1184)
	Male	1 (<1-24)	2 (<1-12)	20 (5-80)	80 (20-318)	171 (59-497)	256 (96-683)	349 (119-1030)	398 (124-1277)
Appendicitis	Female	32 (12-84)	154 (55-430)	134 (69-260)	85 (42-172)	66 (28-156)	53 (20-143)	40 (13-124)	35 (12-98)
	Male	38 (17-85)	194 (101-372)	146 (81-266)	88 (49-159)	65 (32-132)	57 (23-144)	47 (15-152)	45 (14-143)
Bell's palsy	Female	15 (9-27)	25 (12-51)	44 (23-84)	61 (26-140)	76 (31-184)	86 (29-256)	101 (31-330)	92 (31-274)
	Male	15 (10-24)	21 (13-34)	43 (29-64)	68 (37-125)	86 (43-172)	94 (35-252)	92 (29-291)	100 (34-292)
Anaphylaxis	Female	49 (16-150)	50 (16-154)	39 (16-95)	34 (13-91)	35 (14-85)	29 (11-76)	23 (7-73)	12 (4-36)
	Male	74 (26-209)	56 (18-175)	29 (14-63)	24 (11-53)	25 (11-53)	24 (9-68)	18 (7-49)	10 (2-50)
Immune thrombocytopenia	Female	12 (8-19)	9 (4-21)	14 (6-36)	15 (5-43)	18 (6-53)	25 (8-82)	30 (8-110)	36 (11-118)
	Male	17 (12-23)	8 (3-19)	8 (2-23)	10 (3-35)	19 (6-57)	30 (9-105)	41 (10-170)	56 (15-210)
Myocarditis pericarditis	Female	6 (1-25)	7 (2-21)	16 (8-32)	22 (9-53)	31 (13-72)	35 (12-97)	39 (11-138)	34 (8-143)
	Male	7 (1-32)	11 (5-24)	37 (16-88)	37 (16-87)	45 (20-102)	49 (17-139)	54 (15-193)	41 (9-193)
Disseminated intravascular coagulation	Female	2 (<1-104)	2 (<1-48)	4 (<1-99)	5 (<1-75)	10 (1-89)	14 (2-97)	19 (4-94)	16 (3-82)
	Male	3 (<1-137)	2 (<1-44)	4 (<1-31)	5 (1-56)	12 (1-120)	17 (2-154)	23 (4-152)	24 (5-126)
Encephalomyelitis	Female	5 (2-15)	5 (2-16)	5 (2-19)	6 (1-44)	9 (1-61)	11 (2-62)	12 (2-77)	14 (2-100)
	Male	5 (2-12)	5 (2-14)	5 (2-17)	7 (1-55)	12 (3-58)	16 (3-73)	18 (3-101)	16 (1-180)
Narcolepsy	Female	1 (<1-5)	7 (3-17)	15 (4-52)	11 (2-55)	9 (2-42)	10 (2-46)	8 (1-49)	9 (2-42)
	Male	1 (<1-5)	6 (2-18)	13 (4-40)	10 (2-47)	11 (3-44)	10 (2-50)	10 (2-68)	10 (2-60)
Guillain-Barre syndrome	Female	1 (<1-8)	1 (<1-2)	3 (1-5)	3 (1-11)	5 (1-18)	6 (2-19)	6 (3-16)	7 (2-22)
	Male	2 (<1-18)	1 (<1-3)	2 (1-4)	4 (2-7)	7 (4-14)	8 (3-25)	11 (3-40)	12 (2-68)
Transverse myelitis	Female	1 (<1-3)	1 (<1-3)	3 (1-8)	4 (1-12)	4 (2-13)	4 (2-13)	4 (1-11)	2 (1-9)
	Male	1 (<1-2)	1 (<1-3)	2 (1-6)	3 (1-10)	4 (1-10)	4 (1-11)	4 (1-13)	4 (1-11)

CIOMS Frequency classification

Very rare: <1/10,000
Rare: >1/10,000 AND <1/1,000
Uncommon: >1/1,000 AND <1/100
Common: >1/100 AND <1/10
Very common: >1/10

# Φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του εμβολίου

- Όλα τα φάρμακα έχουν οφέλη & κινδύνους
- Τη στιγμή της έγκρισης, τα δεδομένα προέρχονται από RCT's
- Απαραίτητη αναγνώριση τυχόν **νέων ζητημάτων ασφάλειας & δράση**
- **Μεγάλος αριθμός ατόμων εμβολιάζεται σε σύντομο χρόνο: γρήγορη δράση**






# WHO Watchlist of potential COVID-19 vaccines signals, Aug 2021

Table 1. Summary for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety COVID-19 vaccines POTENTIAL AND CONFIRMED SIGNALS 17 AUG 21

Topic/potential signal <sup>†</sup>	Vaccine	Where identified	Date identified (added in the table)	Key information/links	Summary	Status of signal	WHO secretariat action	GACVS sub-committee action
Guillain-Barre Syndrome	AZ J&J	EMA	22/06/21	<a href="#">EMA statement</a> <a href="#">FDA statement</a>	GBS following viral vectored vaccines with observed rate > expected.	Unconfirmed Product warnings	Tabled at meeting	Statement on <a href="#">26 July</a>
Capillary leak syndrome	AZ	Europe	09/06/21	<a href="#">EMA statement</a> <a href="#">MHRA statement</a>	<u>Rare reports</u> , may be relapsing-remitting condition. History of CLS now a contraindication (EU/UK/other)	Product warnings	Extremely rare, propose for review?	Not reviewed
ITP	AZ	Scotland	09/06/21	<a href="#">Scottish study</a> <a href="#">EMA statement</a>	Prospective cohort analysis identified risk (aRR 5.77; 1.13 per 100 000 doses)	Unconfirmed	Propose for review?	
Menstrual disorders	All vaccines	UK/US		<a href="#">MHRA data</a>	Reports of menstrual disorders and unexpected vaginal bleeding.	Unconfirmed	Monitor	
Anaphylaxis	mRNA AZ Sputnik	US (initially)	10/03/21	<a href="#">US summary</a> <a href="#">MHRA data</a>	High rate of anaphylaxis for mRNA vaccines; unclear for viral vector vaccines	Confirmed	Tabled at meeting	No statement required
Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	AZ, J&J	Europe, UK US And others	07/03/21	<a href="#">MHRA statement</a> <a href="#">EMA statement</a> <a href="#">CDC statement</a>	Unique syndrome of thrombosis in the context of thrombocytopenia. Risk identified in many countries globally. Severe & fatal outcomes in some cases.	Confirmed	Tabled at meeting/s	Statements on <a href="#">19 March</a> , <a href="#">16 April</a> , <a href="#">19 May</a>
Appendicitis	mRNA	UMC	01/03/21	Published by UMC on <a href="#">VigiBase</a> April 21	Imbalance in clinical trials; reports to <a href="#">VigiBase</a>	Unconfirmed	Updated data to be presented (when?)	03 March 21 Discussed at GACVS meeting. More data required
Myocarditis/ Pericarditis	mRNA	Israel/US	28/02/21	<a href="#">FDA statement</a> <a href="#">EMA statement</a>	Myocarditis/pericarditis following mRNA vaccines, particularly young males.	Confirmed	Tabled at meeting	Statement <a href="#">26 May</a> & <a href="#">9 July</a>
Hearing loss and Tinnitus	mRNA	UMC	22/02/21	Published by UMC on <a href="#">VigiBase</a> May 21	Cases of hearing loss reported after several COVID 19 vaccines	Unconfirmed	UMC data to be presented (when?)	

Orange: product warning, unconfirmed AEFI's    Blue: unconfirmed    Pink: confirmed    Green: as expected

# WHO Watchlist of potential COVID-19 vaccines signals, Aug 2021

Topic/potential signal*	Vaccine	Where identified	Date identified (added in the table)	Key information/links	Summary	Status of signal	WHO secretariat action	GACVS sub-committee action
Hypertension	<del>Comirnaty</del>	France	13/02/21	<a href="#">le Monde</a> French Health Agency ANSM reports	73 cases reported <a href="#">Phase III data</a> : No specific reports of hypertension identified in PAR	Unconfirmed	Monitor, low priority as not reported in any other country	Discussed at 25/02/2021 meeting. Available data did not allow conclusions.
Hyperglycaemia	<del>Comirnaty</del>	Norway	19/02/21	<a href="#">Norwegian Medicines Agency</a>	Five cases identified; may relate to fever or other adverse events.	Unconfirmed	Monitor, low priority as not reported in any other country	
Flu like symptoms	AZ 	France Germany Sweden	12/02/21	<a href="#">Media</a>	Reports of influenza-like illness in health-care workers who had received COVID-19 vaccines	Expected AE	No further action	8 March 21 <a href="#">GACVS statement</a>
Delayed local reactions ('COVID arm')	<del>Moderna</del>	Switzerland	19/02/21	<del><a href="#">Swissmedic</a></del> <a href="#">US media reports</a>	Reports of redness, swelling, pain around one week after the vaccination.	Expected AE	No further action	Discussed at GACVS 2 March 21 meeting
Deaths in the frail elderly	<del>Comirnaty</del>	Norway	14/01/21	<a href="#">Norwegian Medicines Agency</a>	Early reports from Norway: Deaths reported in frail, elderly individuals who had received the Pfizer vaccine	No signal	Closed.	22 January 21 <a href="#">GACVS statement</a>
Bell's Palsy	mRNA vaccines	Clinical trials	2020	<a href="#">Lancet correspondence</a> <a href="#">MHRA data</a>	Imbalance in clinical trials	Unconfirmed	Monitor	

Orange: product warning, unconfirmed AEFI's   Blue: unconfirmed   Pink: confirmed   Green: as expected

# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ (Post-marketing Surveillance)

- **ΗΠΑ, CDC, Kaiser Permanente**
- **N= 6.200.000**
- **n= 11.845.128 mRNA εμβόλια**
- **Pfizer 57 % - Moderna 43 %**
- **Δεκ 20-Ιουν 21**
- **Σύγκριση ΑΕ 1-21 ημ vs 22-42 ημ μετά την 1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> δόση**
- **Δεν προέκυψε κανένα σήμα ασφάλειας (safety signal) συνολικά**
- **Αυξημένος κίνδυνος για μυοκαρδίτιδα / περικαρδίτιδα στις ηλικίες 12-39 ετών (excess risk: + 6,3 /10<sup>6</sup> εμβόλια, 0-7 ημ)**

Table 3. Outcome Events in the 21-Day Risk Interval After Either Vaccine Dose Compared, on the Same Calendar Day, With Outcome Events in Individuals 22-42 Days After Their Most Recent Dose, December 14, 2020-June 26, 2021

Outcome	Events in risk interval (events/million person-years) <sup>a</sup>	Events in comparison interval (events/million person-years) <sup>a,b</sup>	Adjusted rate ratio <sup>c</sup> (95% CI) <sup>d</sup>	P value		Signal, 1-sided P < .0048 <sup>e</sup>	Excess cases in risk interval per million doses (95% CI) <sup>f</sup>
				2-Sided <sup>d</sup>	1-Sided		
Thrombotic thrombocytopenic purpura	6 (9.1)	2 (5.5)	2.60 (0.47-20.66)	.29	.23	No	0.3 (-0.6 to 0.5)
Cerebral venous sinus thrombosis <sup>g</sup>	7 (10.6)	3 (8.2)	1.55 (0.37-8.17)	.59	.41	No	0.2 (-1.1 to 0.5)
Transverse myelitis <sup>g</sup>	2 (3.0)	1 (2.7)	1.45 (0.10-47.73)	.82	.64	No	0.1 (-1.6 to 0.2)
Encephalitis/myelitis/encephalomyelitis	16 (25.7)	5 (13.7)	1.27 (0.45-4.10)	.69	.44	No	0.3 (-1.8 to 1.1)
Myocarditis/pericarditis	87 (131.7)	39 (106.9)	1.18 (0.79-1.79)	.44	.25	No	1.2 (-2.1 to 3.3)
Venous thromboembolism	626 (951.9)	327 (895.9)	1.16 (1.00-1.34)	.05	.03	No	7.5 (-0.1 to 14.0)
Immune thrombocytopenia	48 (72.6)	23 (63.0)	1.12 (0.65-1.97)	.70	.40	No	0.4 (-2.2 to 2.1)
Convulsions/seizures	285 (431.3)	150 (411.0)	1.04 (0.84-1.29)	.74	.39	No	0.9 (-4.8 to 5.6)
Acute myocardial infarction	613 (935.3)	375 (1030.2)	1.02 (0.89-1.18)	.75	.39	No	1.2 (-6.9 to 8.3)
Pulmonary embolism	503 (762.8)	290 (794.6)	1.01 (0.86-1.19)	.92	.48	No	0.4 (-7.2 to 6.9)
Bell palsy	535 (821.8)	301 (824.7)	1.00 (0.86-1.17)	.99	.52	No	0.0 (-7.9 to 6.7)
Stroke, ischemic	1059 (1611.8)	650 (1780.9)	0.97 (0.87-1.08)	.61	.70	No	-2.7 (-13.8 to 7.2)
Stroke, hemorrhagic	240 (364.7)	149 (408.2)	0.90 (0.72-1.13)	.37	.83	No	-2.3 (-8.3 to 2.5)
Thrombosis with thrombocytopenia syndrome	73 (112.0)	53 (145)	0.86 (0.58-1.27)	.45	.81	No	-1.0 (-4.6 to 1.4)
Appendicitis	762 (1178.9)	491 (1345.2)	0.82 (0.73-0.93)	.002	>.99	No	-14.8 (-25.5 to -5.3)
Guillain-Barré syndrome <sup>g</sup>	10 (15.1)	6 (16.4)	0.70 (0.22-2.31)	.53	.83	No	-0.4 (-3.0 to 0.5)
Disseminated intravascular coagulation	30 (45.4)	25 (68.5)	0.70 (0.39-1.28)	.25	.91	No	-1.1 (-4.1 to 0.6)
Kawasaki disease	0	2 (5.5)	0.00 (0.00-2.52)	.16	.16	No	-0.3 (-0.3 to 0.0)
Acute disseminated encephalomyelitis <sup>g</sup>	2 (3.0)	0	NE (0.07-NE)	.66	.66	No	0.2 (-2.5 to NE)

Abbreviation: NE, not estimable.

<sup>a</sup> There were 660 766 person-years of follow-up in the risk interval and 364 988 person-years in the comparison interval.

<sup>b</sup> Comparison interval was 22 to 42 days after either dose 1 or 2. The smaller case counts were due to the reduced available person-time of follow-up in the comparison interval. Most comparator follow-up was 22 to 42 days after dose 2 but some was 22 to 42 days after dose 1 in individuals who had not received dose 2.

<sup>c</sup> Overall estimate from Poisson regression stratified by site, 5-year age group, sex, race and ethnicity, and calendar date.

<sup>d</sup> CIs and P values do not account for the multiple chances for a false-positive signal during surveillance.

<sup>e</sup> One-sided P < .0048 required for a signal. This keeps the probability of a false-positive signal (owing to chance alone) below .05 in 2 years of surveillance.

<sup>f</sup> CIs for the excess risk estimates were based on the CIs of the corresponding adjusted rate ratios.

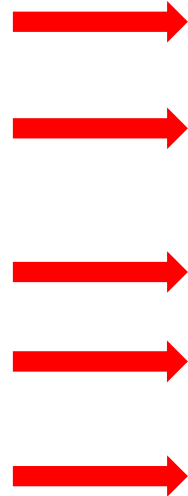
<sup>g</sup> Only medical record-confirmed cases are included in the analysis.

Klein N et al, JAMA 3 Sept 2021

Blumenthal K et al, JAMA 3 Sept 2021

# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ (Post-marketing Surveillance)

- **Ισραήλ**, Clalit Health Services
- N= 884.828, εμβόλιο Pfizer
- Σύγκριση με ισόποσους ανεμβολίαστους (ομάδα ελέγχου)
- 1-21 ημ μετά εμβολιασμό (1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> δόση)
- Δεκ 20- Μάϊος 21



**Table 2. Adverse Events Associated with SARS-CoV-2 Vaccination.\***

Event	Adverse-Event Cohort in Each Group	Vaccinated Group	Control Group	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
	<i>no. of persons</i>	<i>no. of events</i>			<i>no. of events/100,000 persons</i>
Acute kidney injury	912,019	20	45	0.44 (0.23 to 0.73)	-4.6 (-7.8 to -1.8)
Anemia	709,267	298	378	0.79 (0.67 to 0.93)	-18.7 (-32.1 to -6.1)
Appendicitis	900,289	95	66	1.40 (1.02 to 2.01)	5.0 (0.3 to 9.9)
Arrhythmia	856,152	254	284	0.89 (0.74 to 1.04)	-6.1 (-14.7 to 1.8)
Arthritis or arthropathy	731,340	64	70	0.95 (0.65 to 1.34)	-0.8 (-6.3 to 4.2)
Bell's palsy	923,692	81	59	1.32 (0.92 to 1.86)	3.5 (-1.1 to 7.8)
Cerebrovascular accident	917,598	45	55	0.84 (0.54 to 1.27)	-1.6 (-5.3 to 2.0)
Deep-vein thrombosis	925,380	39	47	0.87 (0.55 to 1.40)	-1.1 (-4.5 to 2.7)
Herpes simplex infection	876,328	219	205	1.13 (0.95 to 1.38)	4.8 (-1.9 to 12.4)
Herpes zoster infection	888,647	283	204	1.43 (1.20 to 1.73)	15.8 (8.2 to 24.2)
Intracranial hemorrhage	933,130	13	30	0.48 (0.20 to 0.89)	-2.9 (-5.6 to -0.5)
Lymphadenopathy	823,006	660	279	2.43 (2.05 to 2.78)	78.4 (64.1 to 89.3)
Lymphopenia	938,939	2	7	0.26 (0.00 to 1.03)	-0.9 (-2.0 to <0.1)
Myocardial infarction	892,785	59	60	1.07 (0.74 to 1.60)	0.8 (-3.3 to 5.2)
Myocarditis	938,812	21	6	3.24 (1.55 to 12.44)	2.7 (1.0 to 4.6)
Neutropenia	919,291	20	22	0.87 (0.46 to 1.66)	-0.5 (-2.8 to 1.8)
Other thrombosis <sup>†</sup>	932,469	12	22	0.46 (0.19 to 0.91)	-2.2 (-4.6 to -0.3)
Paresthesia	827,478	552	496	1.12 (0.98 to 1.24)	10.8 (-1.8 to 21.4)
Pericarditis	936,197	27	18	1.27 (0.68 to 2.31)	1.0 (-1.6 to 3.4)
Pulmonary embolism	937,116	10	17	0.56 (0.21 to 1.15)	-1.5 (-3.6 to 0.4)
Seizure	913,091	36	35	0.99 (0.62 to 1.64)	-0.4 (-3.0 to 3.1)
Syncope	858,068	326	267	1.12 (0.94 to 1.34)	6.2 (-3.2 to 15.4)
Thrombocytopenia	923,123	56	60	0.94 (0.63 to 1.27)	-0.6 (-4.6 to 2.3)
Uveitis	933,217	26	20	1.27 (0.68 to 2.67)	1.0 (-1.5 to 3.8)
Vertigo	773,263	433	395	1.12 (0.97 to 1.28)	9.3 (-2.5 to 20.0)

\* Estimates were calculated with the use of the Kaplan–Meier estimator 42 days after vaccination or SARS-CoV-2 infection. Confidence intervals (CIs) were estimated with the use of the percentile bootstrap method with 500 repetitions.

<sup>†</sup> The “other thrombosis” category is a composite diagnosis that includes arterial embolism and thrombosis, venous embolism and thrombosis, vascular insufficiency of the intestine, portal-vein thrombosis, or cranial venous sinus thrombosis.

Barda N et al, NEJM 25 Aug 2021

Lee GM. NEJM 25 Aug 2021

# ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ (Post-marketing Surveillance)

- Γαλλία, National Health System
- N=3.900.000 > 75 ετών
- Δεκ 20 – Απρ 21
- Εμβόλιο Pfizer
- 1-14 ημ μετά την 1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> δόση
- Ουδεμία σημαντική αύξηση κινδύνου για
  - οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
  - ισχαιμικό ΑΕΕ
  - πνευμονική εμβολή

Table 2. Relative Incidence of Severe Cardiovascular Events During the 14-Day Risk Periods After Exposure to the First and Second Dose of BNT162b2 Vaccine vs the Nonrisk Periods

	Acute myocardial infarction		Stroke		Hemorrhagic		Pulmonary embolism	
	No. of cases	RI (95% CI)	Ischemic					
			No. of cases	RI (95% CI)	No. of cases	RI (95% CI)	No. of cases	RI (95% CI)
Nonrisk periods	5233		7407		1548		3264	
Mean No. of days per person	123.5	1 [Reference]	122.8	1 [Reference]	119.4	1 [Reference]	123.5	1 [Reference]
Risk period after first dose, d								
0 <sup>a</sup>	13	0.23 (0.13-0.40)	24	0.29 (0.20-0.44)	7	0.30 (0.14-0.64)	6	0.18 (0.08-0.41)
1-14	717	0.97 (0.88-1.06)	991	0.90 (0.84-0.98)	274	0.90 (0.78-1.04)	379	0.85 (0.75-0.96)
Subintervals								
0 <sup>a</sup>	13	0.23 (0.13-0.40)	24	0.29 (0.20-0.44)	7	0.30 (0.14-0.64)	6	0.18 (0.08-0.41)
1-7	326	0.84 (0.75-0.95)	505	0.90 (0.82-0.99)	142	0.91 (0.75-1.09)	188	0.82 (0.70-0.96)
8-14	391	1.08 (0.97-1.21)	486	0.90 (0.82-0.99)	132	0.89 (0.73-1.07)	191	0.88 (0.75-1.02)
Risk period after second dose, d								
0 <sup>a</sup>	9	0.22 (0.11-0.42)	22	0.37 (0.24-0.56)	8	0.45 (0.22-0.93)	12	0.51 (0.29-0.91)
1-14	538	1.04 (0.93-1.16)	718	0.92 (0.84-1.02)	213	0.97 (0.81-1.15)	332	1.10 (0.95-1.26)
Subintervals								
0 <sup>a</sup>	9	0.22 (0.11-0.42)	22	0.37 (0.24-0.56)	8	0.45 (0.22-0.93)	12	0.51 (0.29-0.91)
1-7	269	0.97 (0.84-1.11)	363	0.87 (0.78-1.00)	113	0.95 (0.76-1.17)	167	1.04 (0.86-1.25)
8-14	269	1.11 (0.97-1.28)	355	0.96 (0.85-1.08)	100	0.99 (0.79-1.23)	165	1.15 (0.97-1.37)

Abbreviation: RI, relative incidence.

<sup>a</sup> Day 0 refers to the day of the vaccine injection.



## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΌ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΗ ΔΟΣΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ COVID-19

During Sep 22–Nov 5, 2021, 25.9 million mRNA and 334 thousand Janssen vaccine booster doses administered

- Most reports (≥93%) were non-serious (similar to primary series)
- Almost half of reports among persons ≥65 years of age; two thirds in females
- Most frequently reported non-serious AEs were known and well characterized AEs associated with COVID-19 vaccination
- No unusual or unexpected patterns observed with respect to reports of deaths following COVID-19 booster vaccination
- 54 preliminary reports of myocarditis and myopericarditis
  - 12 reports met CDC case definition, 38 reports under review, 4 ruled out
    - Characteristics of reports appear to reflect population for booster dose recommendations (i.e., older adults)\*

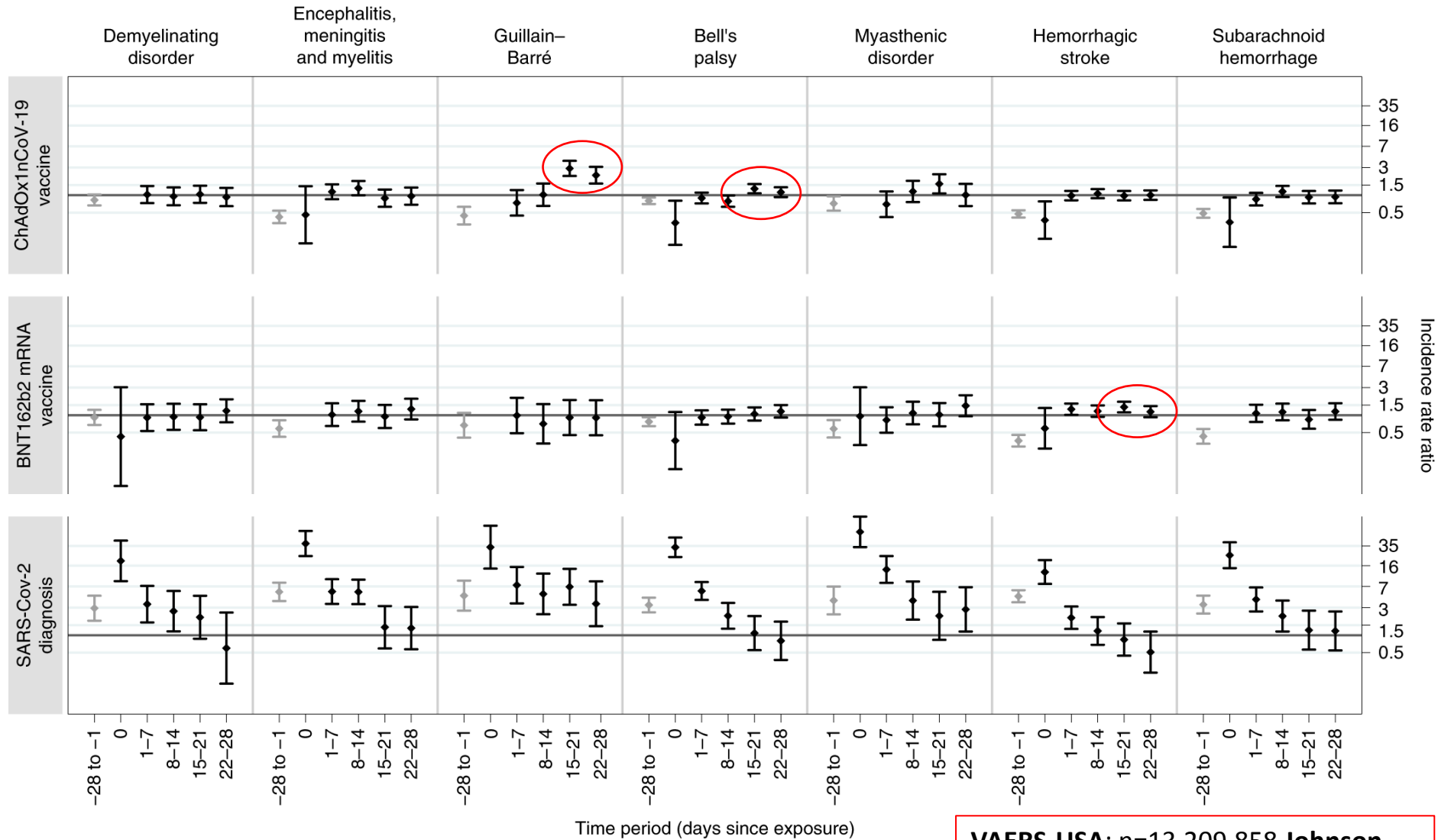
\* Background incidence of myocarditis is 1–10 cases per 100,000 persons per year (Gubernot et al. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39:3666-3677).

# Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection

**UK, n=32.552.534**

AZ 20,4 εκ, Pfizer 12,1 εκ

COVID-19: 1,83 εκ



**σ.Guillain-Barre' IRR (νοσηλεία):**

- AZ 2,90 σε 15-21 ημ

2,21 σε 22-28 ημ

**Παράλυση Bell IRR (νοσηλεία):**

- AZ 1,29 σε 15-21 ημ

σ.GB + Bell IRR: 28,86

σ.GB excess deaths: 38/10<sup>6</sup>

**Αιμορραγικό ΑΕΕ**

- Pfizer 1,27-1,38 σε 1-21 ημ

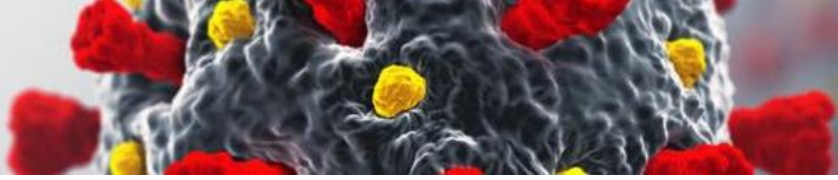
excess deaths: 38/10<sup>6</sup>

**Πολύ μεγαλύτερος κίνδυνος με νόσο COVID-19**

**VAERS-USA: n=13.209.858 Johnson**  
 σ.GB': 130 (1:100.000)  
 Observed to expected: 4,18  
 Woo EJ et al, JAMA 7Oct 2021

Patone M et al, Nature Med 25 Oct 2021

IRR: Incidence Rate Ratio



**ΣΠΑΝΙΕΣ  
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ  
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου τριχοειδικής διαφυγής με Vaxzevria (AZ) (SPC)  
EMA 11 June 2021

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Lymphadenopathy*
Immune system disorders	Not known	Anaphylaxis Hypersensitivity
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Rare	Acute peripheral facial paralysis**
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea/vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia Arthralgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain Fatigue Chills Pyrexia Injection site swelling
	Common	Injection site erythema, Injection site urticaria, Injection site rash
	Uncommon	Injection site pruritus
	Rare	Facial swelling***

**MODERNA**

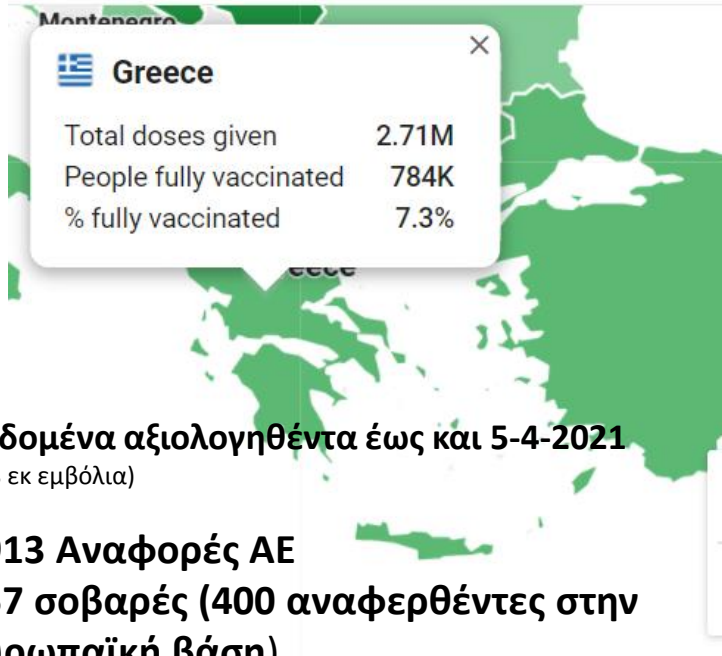
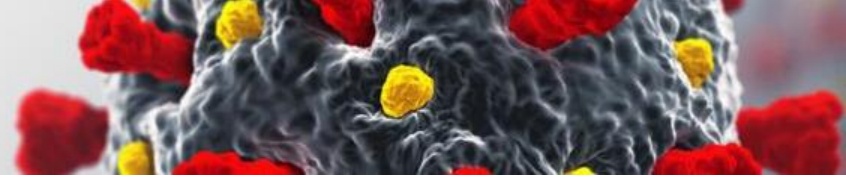
\*Lymphadenopathy was captured as axillary lymphadenopathy on the same side as the injection site.

\*\*Throughout the safety follow-up period, acute peripheral facial paralysis (or palsy) was reported by three participants in the COVID-19 Vaccine Moderna group and one participant in the placebo group. Onset in the vaccine group participants was 22 days, 28 days, and 32 days after Dose 2.

\*\*\*There were two serious adverse events of facial swelling in vaccine recipients with a history of injection of dermatological fillers. The onset of swelling was reported 1 and 2 days, respectively, after vaccination



# Pharmacovigilance Greece



Δεδομένα αξιολογηθέντα έως και 5-4-2021  
(1.8 εκ εμβόλια)

**1913 Αναφορές ΑΕ**  
**557 σοβαρές (400 αναφερθέντες στην Ευρωπαϊκή βάση)**

**Σχετισθέντες θάνατοι: 1 (AZ)** (16Pf-4AZ)

Από τις **400 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** οι οποίες διαβιβάστηκαν στην Ευρωπαϊκή βάση:

- 65 αφορούσαν το εμβόλιο της Oxford/Astra Zeneca ποσοστό 0,02%
- 334 το εμβόλιο της Pfizer ποσοστό 0,02%
- 1 το εμβόλιο της Moderna (περιλαμβάνεται στην ΠΧΠ;) ποσοστό 0,0008%.

**Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις** το εμβόλιο της Pfizer(ποσοστό 0,5/1000000 και της Moderna (ποσοστό 1/100000).

**Αρτηριακή θρόμβωση σε συνδυασμό με θρομβοπενία** (εμβόλιο Oxford/AstraZeneca) σε μία περίπτωση με θανατηφόρα έκβαση(ποσοστό 1/300000)  
**Πάρηση προσωπικού** σε περιπτώσεις που αφορούν το εμβόλιο της Pfizer(ποσοστό 0,3/100000 και το εμβόλιο της Oxford/AstraZeneca(ποσοστό 0,3/100000).

**Σύνδρομο Guillen Barre** σχετίστηκε με το εμβόλιο της Oxford/AstraZeneca (ποσοστό 0,3/100000).

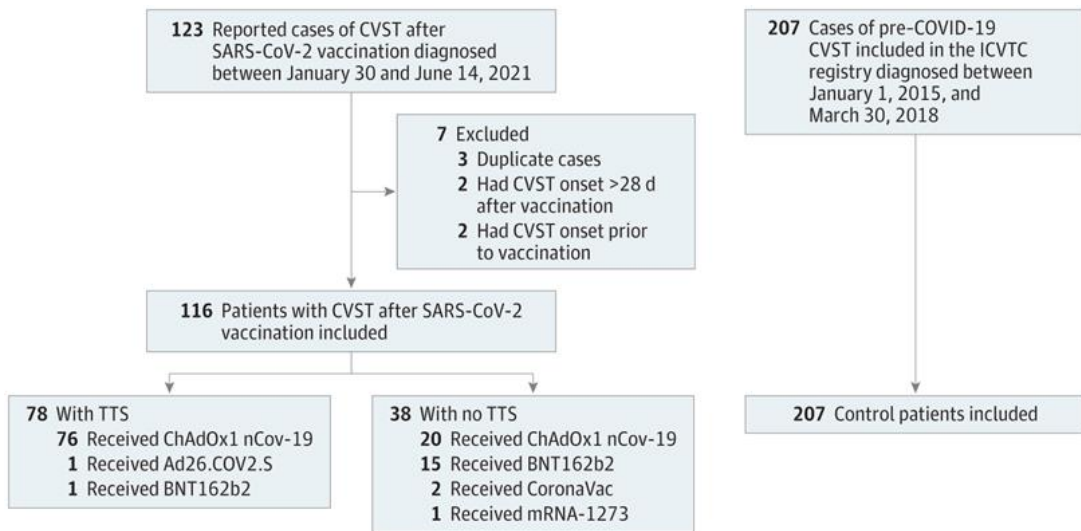
**Αναζωπύρωση ή υποτροπή έρπητα ζωστήρα** οι περιπτώσεις όλες αφορούν το εμβόλιο Comirnaty της Pfizer(ποσοστό 0,8/100000). Αναφέρεται ότι η συγκεκριμένη ΑΕ δεν περιλαμβάνεται στη ΠΧΠ.

**Υπό αξιολόγηση / διερεύνηση σοβαρά περιστατικά**

- Θρόμβωση
- Οξύ έμφραγμα
- ΑΕΕ
- Πνευμονική εμβολή
- Θρομβοπενία

## Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

Αναδρομική μελέτη 81 νοσοκομεία, 19 χώρες  
 N=116 (control: 207) Ιαν-Ιουν 2021  
 AZ 97%, Janssen 1%, Pfizer 1%  
 TTS: Διάμεσος χρόνος από εμβόλιο: 9 ημέρες  
 γυναίκες 81%



Κεφαλαλγία (96%) εστιακά (53%), σπασμοί, κώμα  
 Αιμοπετάλια(διάμεσος): 45.000  
 Anti-PF4: 91% - PLT activation assay: 100 %  
 Θνητότητα: αρχικά 61% - αργότερα 42 %

**Table 3. Clinical Course, Treatment, and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After SARS-CoV-2 Vaccination With and Without Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS)**

Treatment and outcome	Group, No./total No. (%)		
	TTS (n = 78)	No TTS (n = 38)	Control (n = 207)
<b>CVST treatment</b>			
Any anticoagulant treatment	67/78 (86) <sup>a</sup>	38/38 (100)	200/206 (97.1)
Intensive care unit admission	60/74 (81)	8/38 (21)	32/179 (17.9)
Endovascular treatment	16/77 (21)	1/38 (3)	1/207 (0.5)
Hemicraniectomy	23/77 (30)	1/38 (3)	10/207 (4.8)
<b>Immunomodulation treatment</b>			
Any immunomodulation treatment	52/78 (67)	NA	NA
Intravenous immunoglobulins	47/78 (60)	NA	NA
Plasma exchange	6/78 (8)	NA	NA
Corticosteroids	25/78 (32)	NA	NA
Eculizumab	2/78 (3)	NA	NA
Rituximab	1/78 (1)	NA	NA
Platelet transfusion	20/78 (26)	NA	NA
Because of neurosurgical intervention	13/78 (17)	NA	NA
<b>Outcomes</b>			
Any concomitant thromboembolism	25/70 (36)	2/35 (6)	10/206 (4.9)
Splanchnic vein thrombosis	10/70 (14)	1/35 (3)	0
Deep vein thrombosis	6/70 (9)	0	3/206 (1.5)
Pulmonary embolism	16/70 (23)	0	3/206 (1.5)
Pelvic vein thrombosis	6/70 (9)	1/35 (3)	0
Other thrombosis	6/70 (9) <sup>b</sup>	1/35 (3) <sup>c</sup>	1/206 (0.5)
Any major bleeding complication <sup>d</sup>	9/76 (12)	3/37 (8)	9/206 (4.4)
New intracranial hemorrhage	8/76 (11)	3/37 (8)	ND
Other major bleeding	4/76 (5) <sup>e</sup>	0	ND
Mortality at discharge	36/76 (47)	2/37 (5)	8/207 (3.9)

Abbreviations: NA, not applicable; ND, not determined.

<sup>a</sup> Reasons for withholding anticoagulant treatment included early death (n = 7), intracranial hemorrhage (n = 3), and CVST diagnosed at autopsy (n = 1).

<sup>b</sup> Kidney vein (n = 1), inferior vena cava (n = 3), aortic arch thrombus (n = 1), ventricular thrombus (n = 1), myocardial infarction (n = 2), and basilar artery (n = 1).

<sup>c</sup> Inferior vena cava thrombosis and brainstem ischemic stroke (n = 1).

<sup>d</sup> According to the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

<sup>e</sup> Adrenal (n = 2), intraocular (n = 1), and thigh (n = 1).

## ΕΜΑ – ΕΟΦ : ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

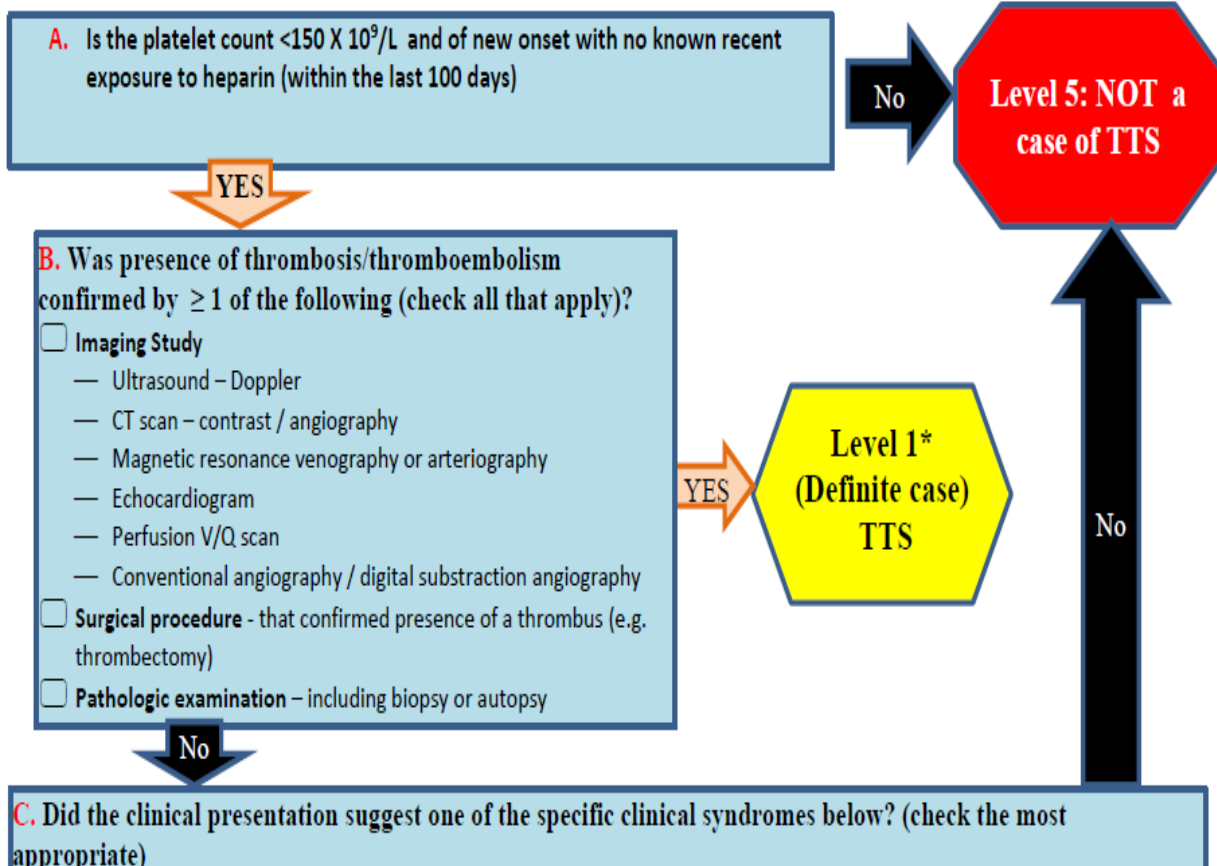
### Εμβόλιο AZ (13-4-2021 και 2-5-2021)

### Εμβόλιο J&J / JANSSEN (26-4-2021)

- Επικαιροποίηση των πληροφοριών χρήσης του προϊόντος (ΠΧΠ, SPC)
- Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, ένας συνδυασμός θρόμβωσης με θρομβοπενία, που σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύεται με αιμορραγία, έχει παρατηρηθεί μετά τον εμβολιασμό με τα ανωτέρω εμβόλια.
- Αφορούν σοβαρές φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθιστες θέσεις (όπως φλεβώδεις κόλποι εγκεφάλου και σπλαγχνικά αγγεία) καθώς και αρτηριακές θρομβώσεις
- Μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, κυρίως σε γυναίκες < 60 ετών
- **Μία αιτιώδης συνάφεια με το εμβόλιο θεωρείται πιθανή**
- Εάν TTS μετά την πρώτη δόση, δεν γίνεται 2<sup>η</sup> δόση με AZ
- Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με θρομβοπενία εντός 3 εβδομάδων μετά τον εμβολιασμό, θα πρέπει να διερευνώνται για θρομβώσεις

# BRIGHTON COLLABORATION STANDARD CASE DEFINITION (CD)

## 5. Decision tree algorithm for case-finding of Thrombocytopenia Thrombosis Syndrome (TTS)



**C.** Did the clinical presentation suggest one of the specific clinical syndromes below? (check the most appropriate)

NOTE: the italicized signs/symptoms in brackets after each are suggestive of the syndrome but not an exhaustive list; some but not all of them should be present. Diagnosis of the syndrome by a clinical specialist is also acceptable

- Cerebral venous sinus thrombosis / other Cerebral venous thrombosis** (*new onset of unexplained headache, often severe; focal cerebral dysfunction; encephalopathy; seizure*)
- Deep vein thrombosis** (*new onset swelling usually but not always in lower extremities; localized swelling accompanied by pain [may be crampy in nature] and tenderness; reddened/discoloured/warm skin; pitting edema*)
- Pulmonary thromboembolism** (*sudden onset: shortness of breath[at rest or on exertion], pleuritic chest pain[sudden, intense, sharp, stabbing or burning in nature, made worse by breathing/coughing/sneezing/laughing], cough +/- hemoptysis, tachypnea, tachycardia, arrhythmia, cyanosis, hypotension*)
- Intra-abdominal thrombosis.** (*abdominal pain [may be out of proportion to physical exam findings], bloating, nausea, vomiting, diarrhea, bloody stools, ascites, hepatomegaly if hepatic vein location*)
- Ischemic Stroke** (*sudden onset of focal neurologic deficits such as difficulty with speech [dysphasia or dysarthria], hemiparesis, ataxic gait abnormal eye movements, facial paresis*)
- Myocardial infarction** (*chest pain [often crushing in nature], shortness of breath, arrhythmias, cyanosis, sudden death*)
- Arterial Thrombosis**

**D.** Were imaging &/or lab findings supportive of diagnosis of thrombosis / thromboembolism? (Check all that apply)

- Chest radiograph
- Echocardiogram
- Computed tomography without contrast
- D-dimer (elevated above upper limit of normal for age)



**Level 4: EXCLUDED:** Reported as TTS but insufficient evidence to meet any level of the case

• If history of heparin within 100 days, then level 1-H, 2-H or 3-H respectively

# Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

Oct 21, 2021

## Reporting rates (per 1 million doses administered) of myocarditis among males after mRNA COVID-19 vaccines, 7-day risk period (N=797)\*

169,740,953 doses of mRNA vaccine administered to males (dose 1 and dose 2) \*

Reporting rates exceed background incidence\*\*

- After dose 1 of Pfizer (12–24 years) and Moderna (18–39 years)
- After dose 2 of Pfizer (12–39 years) and Moderna (18–49 years)

	Pfizer		Moderna	
	(Males)		(Males)	
Ages	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12-15	4.2	39.9	0.0	not calculated
16-17	5.7	69.1	0.0	not calculated
18-24	2.3	36.8	6.1	38.5
25-29	1.3	10.8	3.4	17.2
30-39	0.5	5.2	2.3	6.7
40-49	0.3	2.0	0.2	2.9
50-64	0.2	0.3	0.5	0.6
65+	0.2	0.1	0.1	0.3

\*\* An estimated 1–10 cases of myocarditis per 100,000 person years occurs among people in the United States, regardless of vaccination status; adjusted for the 7-day risk period, this estimated background is 0.2 to 1.9 per 1 million person 7-day risk period

## Reporting rates (per 1 million doses administered) of myocarditis among females after mRNA COVID-19 vaccines, 7-day risk period (N=138)\*

193,215,313 doses of mRNA vaccine administered to females (dose 1 and dose 2)\*

Reporting rates exceed background incidence\*\*

- After dose 2 of Pfizer (12–24 years) and dose 2 Moderna (18–29 years)

	Pfizer		Moderna	
	(Females)		(Females)	
Ages	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12-15	0.4	3.9	0.0	0.0
16-17	0.0	7.9	0.0	0.0
18-24	0.2	2.5	0.6	5.3
25-29	0.2	1.2	0.4	5.7
30-39	0.6	0.7	0.5	0.4
40-49	0.1	1.1	0.2	1.4
50-64	0.3	0.5	0.5	0.4
65+	0.1	0.3	0.0	0.3

# Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel

**Ισραήλ, Δεκ 20-Μαΐος 21, N=9.289.765, Pfizer**  
**Μυοκαρδίτις (Brighton criteria): v=283**  
**Ήπια νόσηση 95 %, ΚΕ: κφ ή ήπια επηρεασμένο**  
**1 θάνατος από κατακλυσμαία μυοκαρδίτιδα**  
**Διαφορά κινδύνου 1<sup>ης</sup>-2<sup>ης</sup> δόσης: 1,76 /10<sup>5</sup>**  
**Κυρίως άρρενες 16-19 ετών (IR: 13,6)**  
**Συχνότερα σε άρρενες εμβολιασθέντες 16-19**  
**ετών vs ανεμβολίαστους (Rate Ratio: 8,96)**

**Table 3.** Risk of Myocarditis within 21 Days after the First or Second Dose of Vaccine, According to Age and Sex.\*

Age and Sex	First Dose			Second Dose			Risk Difference (95% CI)
	Recipients	Cases	Risk per 100,000 Persons	Recipients	Cases	Risk per 100,000 Persons	
	<i>number</i>			<i>number</i>			<i>no./100,000 persons</i>
<b>Male recipients</b>							
All ages	2,668,894	17	0.64	2,507,210	96	3.83	3.19 (2.37 to 4.02)
16-19 yr	224,518	3	1.34	199,115	30	15.07	13.73 (8.11 to 19.46)
20-24 yr	261,741	5	1.91	239,396	26	10.86	8.95 (4.42 to 13.55)
25-29 yr	246,638	3	1.22	228,988	16	6.99	5.77 (2.02 to 9.58)
30-39 yr	491,126	2	0.41	461,044	17	3.69	3.28 (1.41 to 5.18)
40-49 yr	458,268	3	0.65	433,069	5	1.15	0.50 (-0.82 to 1.84)
≥50 yr	986,603	1	0.10	945,598	2	0.21	0.11 (-0.29 to 0.52)
<b>Female recipients</b>							
All ages	2,773,802	2	0.07	2,618,425	12	0.46	0.39 (0.10 to 0.68)
16-19 yr	219,460	0	0	199,706	2	1.00	1.00 (-0.63 to 2.72)
20-24 yr	250,556	0	0	231,960	5	2.16	2.16 (0.13 to 4.24)
25-29 yr	235,575	0	0	219,113	0	0	0 (-0.83 to 0.89)
30-39 yr	481,045	0	0	451,791	1	0.22	0.22 (-0.37 to 0.84)
40-49 yr	472,083	1	0.21	444,916	2	0.45	0.24 (-0.61 to 1.11)
≥50 yr	1,115,083	1	0.09	1,070,939	2	0.19	0.10 (-0.26 to 0.46)

\* Among vaccine recipients of all ages and both sexes, the overall difference in the incidence of myocarditis after the second dose as compared with the incidence after the first dose was 1.76 (95% confidence interval [CI], 1.33 to 2.19). The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiple testing.

**Table 4.** Standardized Incidence Ratios for 151 Cases of Myocarditis, According to Vaccine Dose, Age, and Sex.

Age and Sex	First Dose			Second Dose		
	Observed Cases	Expected Cases per 2017-2019 Reference*	Standardized Incidence Ratio (95% CI)	Observed Cases	Expected Cases per 2017-2019 Reference*	Standardized Incidence Ratio (95% CI)
	<i>number</i>			<i>number</i>		
<b>All recipients†</b>	25	17.55	1.42 (0.92-2.10)	126	23.43	5.34 (4.48-6.40)
<b>16-19 yr</b>						
Male	3	1.86	1.62 (0.32-4.72)	32	2.35	13.60 (9.30-19.20)
Female	0	0.23	0	2	0.30	6.74 (0.76-24.35)
<b>20-24 yr</b>						
Male	5	2.33	2.14 (0.69-5.00)	26	3.05	8.53 (5.57-12.50)
Female	1	0.42	2.37 (0.03-13.20)	6	0.56	10.76 (3.93-23.43)
<b>25-29 yr</b>						
Male	3	2.17	1.39 (0.28-4.05)	20	2.87	6.96 (4.25-10.75)
Female	0	0.30	0	1	0.39	2.54 (0.03-14.14)
<b>≥30 yr</b>						
Male	10	8.13	1.23 (0.59-2.26)	32	11.04	2.90 (1.98-4.09)
Female	3	2.11	1.42 (0.29-4.15)	7	2.87	2.44 (0.98-4.09)

\* Reference data regarding the background incidence of myocarditis were extracted from the Israel National Hospital Discharge Database for the years 2017 through 2019.

† Data are listed for the 151 vaccine recipients in whom myocarditis was diagnosed at any level of certainty within 21 days after the first dose and 30 days after the second dose; data for all vaccine recipients have been weighted according to age and sex.

Mevorach EA, NEJM 6 Oct 2021

## Case definition by the recommended classifications based on Brighton Collaboration

### Myocarditis Case Definition (Pandemic Emergency Response Process)<sup>4</sup>

Myocarditis and perimyocarditis are defined as a spectrum of disease caused by inflammation of the myocardium (myocarditis) or myocardium and pericardium (perimyocarditis). Symptoms and signs may be consistent with myocarditis, pericarditis, or both. For surveillance reporting, patients with myocarditis or perimyocarditis are reported. These categories are intended for surveillance purposes.

#### Definitive case (Level 1):

1. Histopathologic examination showing myocardial inflammation.
- OR
2. Elevated troponin AND EITHER
  - a. cMRI with myocarditis specific changes
  - OR
  - b. Abnormal echocardiography. Evidence of focal or diffuse depressed left ventricle (LV) function identified by an imaging study, i.e. echocardiography, or that is documented to be of new onset or increased degree of severity. In the absence of a previous study, findings of depressed LV function are considered of new onset if, on follow-up studies, these findings resolve, improve, or worsen.

**Insufficient evidence (Level 4)** to meet level 1, 2, 3 classifications in a reported myocarditis case

**Not myocarditis (Level 5)**

#### Probable case (Level 2):

1. Clinical symptoms as for the possible case
- AND
2. Any 1 of the following 3 findings
  - a. Elevated troponin I or T, or CPK MB
  - OR
  - b. Echocardiogram abnormalities
  - OR
  - c. EKG changes

#### Possible case (Level 3):

1. One of the following symptoms: dyspnea, or palpitations, or chest pain or pressure, or diaphoresis, or sudden death in a patient
- OR
2. Two of the following symptoms: fatigue, gastrointestinal, dizziness or syncope, edema, or cough.
- AND
3. Supportive laboratory biomarkers: elevated CRP, or elevated D-dimer, or elevated ESR
- AND
4. Nonspecific EKG abnormalities: ST-T or T waves changes, or premature complexes.
- AND
5. The absence of evidence of any other likely cause of symptoms or findings

## Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military

ΗΠΑ, Στρατιωτικό προσωπικό εμβολιασμένο: 2,8 εκατ  
 Μυοκαρδίτις: N=23, Pfizer 7, Moderna 16  
 Μετά την 2<sup>η</sup> δόση: 20/23  
 Διάμεση ηλικία: 25, υγιείς  
 Συμπτώματα τις 4 πρώτες ημέρες μετά τον εμβολιασμό

### Θεραπεία:

Συντηρητική: NSAIDs  
 Σπάνια: IVIG, κορτικοειδή

Table 1. Case Definition Criteria for Myocarditis Following Immunization<sup>a</sup>

Suspected case	Probable case	Confirmed case
Dyspnea, palpitations, or chest pain of probable cardiac origin, with either one of the following: A. ECG abnormalities beyond normal variants, not documented previously, including: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ST-segment/T-wave abnormalities</li> <li>• Paroxysmal or sustained atrial or ventricular arrhythmias</li> <li>• AV nodal conduction delays or intraventricular conduction defects</li> <li>• Continuous ambulatory ECG monitoring that detects frequent atrial or ventricular ectopy</li> </ul> B. Focal or diffuse depressed LV function of indeterminate age identified by an imaging study	Meets criteria for suspected myocarditis, in the absence of other likely cause of symptoms, in addition to one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Elevated cardiac enzymes (troponin-I, troponin-T, or creatine kinase-MB)</li> <li>B. New-onset or increased degree of severity of focal or diffuse depressed LV function by imaging</li> <li>C. Abnormal imaging findings indicating myocardial inflammation (cardiac MRI with gadolinium, gallium-67 scanning, antimyosin antibody scanning)</li> </ul>	Histopathologic evidence of myocarditis by endomyocardial biopsy or autopsy

### Abbreviations:

ECG, electrocardiography; LV, left ventricular; MRI, magnetic resonance imaging.

<sup>a</sup> This definition was originally developed to evaluate cardiac events after smallpox vaccine. The definition is currently being reviewed by the international Brighton Collaboration for application to COVID-19 vaccine.



## **Table S1 – Case Definition of Myocarditis Category Definition (CDC)**

**Suspected Case:** Dyspnea, palpitations, or chest pain of probable cardiac origin, with either one of the following:

- A. ECG abnormalities beyond normal variants, not documented previously including: - ST segment/T wave abnormalities - Paroxysmal or sustained atrial or ventricular arrhythmia - Atrioventricular nodal conduction delays or intraventricular conduction defects - Continuous ambulatory ECG monitoring that detects frequent atrial or ventricular ectopy
- B. Focal or diffuse depressed LV function of indeterminate age identified by an imaging study

### **Probable Case**

Meets criteria for suspected myocarditis, in the absence of other likely cause of symptoms, in addition to one of the following:

- A. Elevated cardiac enzymes (troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB)
- B. New onset or increased degree of severity of focal or diffuse depressed LV function by imaging
- C. Abnormal imaging findings indicating myocardial inflammation (CMR with gadolinium, gallium 67 scanning, antimyosin antibody scanning)

### **Confirmed Case**

- A. Elevated cardiac enzymes (troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB)
- B. New onset or increased degree of severity of focal or diffuse depressed LV function by imaging
- C. Abnormal imaging findings indicating myocardial inflammation (CMR with gadolinium, gallium 67 scanning, antimyosin antibody scanning)

Legend: The definition used in the study to adjudicate cases. This definition was originally developed by the **CDC** to evaluate cardiac events after smallpox vaccine(1). Abbreviations: ECG, electrocardiogram; LV, left ventricle; CMR, cardiac magnetic resonance imaging.

## PRAC update on risk of myocarditis and pericarditis with mRNA vaccines

Review OF two large European epidemiological studies.

- French national health system (Epi-phare)
- Nordic registry data.

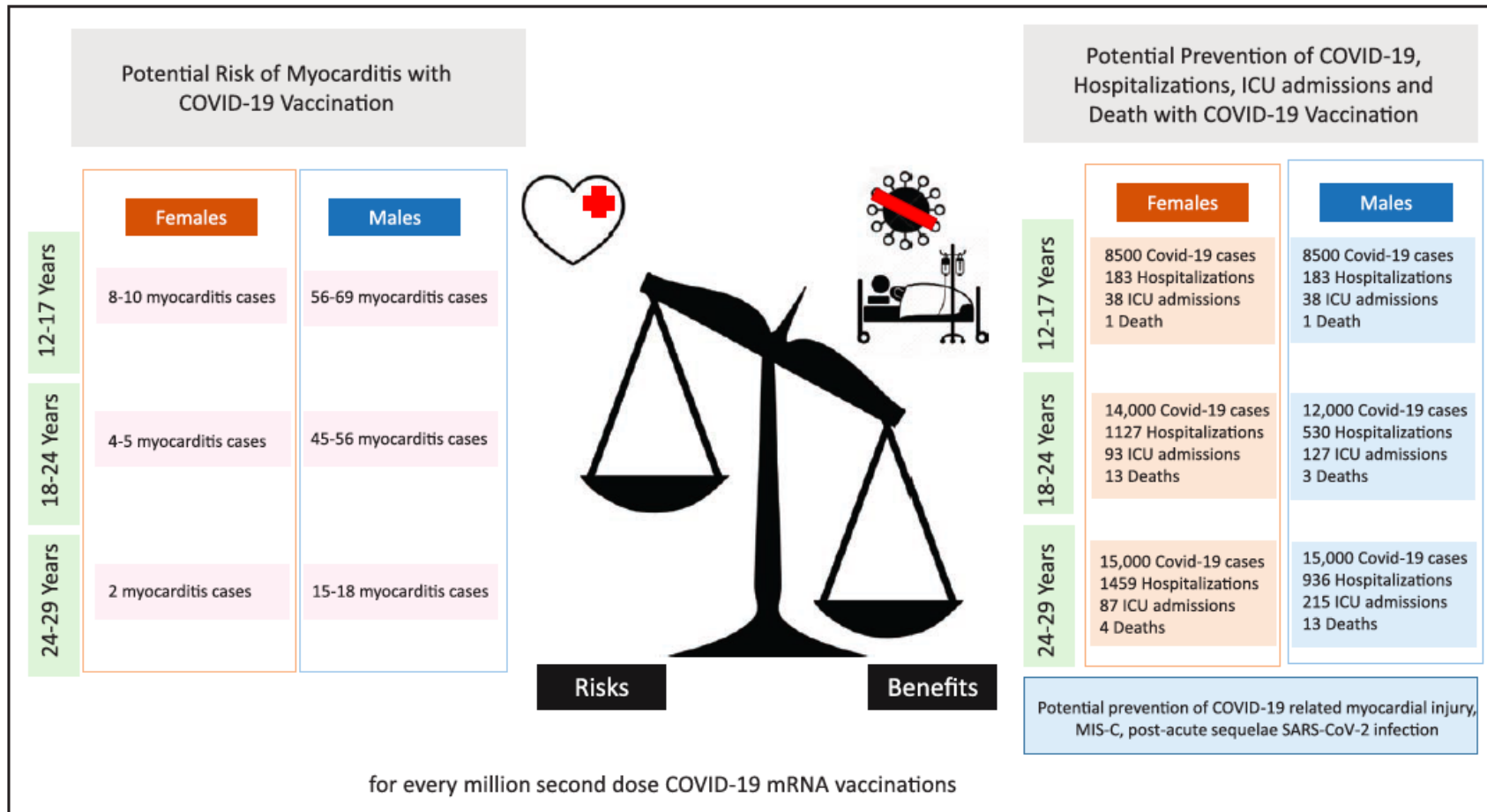
The [PRAC](#) has determined that the risk for both of these conditions is overall “very rare”, meaning that up to one in 10,000 vaccinated people, highest in younger males.

ΕΜΒΟΛΙΟ/Μελέτη	Myocarditis extra cases per 100.000 vs unexposed	Ages (years)	Days after 2 <sup>nd</sup> dose
COMIRNATY / Pfizer			
French	0,26	12-29	7
Nordick	1,57	16-24	28
SPIKEVAX / Moderna			
French	1,3	12-29	7
Nordick	1,9	16-24	28

# Myocarditis: FDA post-marketing requirements for Pfizer/BioNTech COVID-19 mRNA vaccine

- Non-Interventional Post- Approval Safety Study to evaluate occurrence of myocarditis and pericarditis in the **U.S.**
- Post Conditional Approval **Active Surveillance Study** to evaluate occurrence of myocarditis and pericarditis in **Europe** Sub-study to describe the *natural history of myocarditis and pericarditis*
- Prospective cohort study **≥ 5 years for potential long-term sequelae of myocarditis after vaccination** (in collaboration with Pediatric Heart Network)
- Sub-studies of clinical trials to prospectively assess the incidence of **subclinical myocarditis** following 2<sup>nd</sup> dose in subset of participants aged **5-15 years** and **16-30 years**

# Μυοκαρδίτιδα: Εκτίμηση ρίσκου-οφέλους ανά εκατομμύριο 2<sup>ω</sup>ν δόσεων εμβολίου mRNA κατά ηλικία



## ΘΑΝΑΤΟΙ ΣΥΜΠΙΠΤΟΝΤΕΣ ΧΡΟΝΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ (1 ΜΗΝΑΣ)

### Reports of deaths (due to any cause) following COVID-19 vaccination to VAERS\* (N = 196)

Characteristics	Reports of death (N = 196)
Median age, years (range)	79 (25–104)
Age <65 years (%)	43 (22)
Female (%)	91 (46)
Long-term care facility (LTCF) resident (%)	129 (66)
Pfizer-BioNTech vaccine	113
Moderna vaccine	83

- These reports of death to VAERS involve temporally associated deaths following vaccination due to any cause; adverse event reports to VAERS, including deaths, should not be assumed to be causally related to vaccination

## ΘΑΝΑΤΟΙ ΣΕ ΟΙΚΟΥΣ ΕΥΓΗΡΙΑΣ (LTCFs) ΣΥΜΠΙΠΤΟΝΤΕΣ ΧΡΟΝΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ (1 ΜΗΝΑΣ)

### Reports of deaths in LTCF residents following COVID-19 vaccination to VAERS\* (N = 129)

Characteristics	Reports of death (N = 129)
Median age, years (range)	84 (51–104)
Female (%)	65 (50)
Hospice, DNR, or DNI (%)	43 (33)
Autopsy conducted, results pending	2
Death certificate available	18
Death certificate unavailable or autopsy results pending <sup>†</sup>	112

Initial assessment indicated that many case reports documented ill health and a history of multiple co-morbidities and common age-related diseases (e.g., heart disease, type 2 diabetes, dementia, etc.)

Την ίδια περίοδο μετά τον εμβολιασμό αναμένονται 11.440 θάνατοι σε οίκους ευγηρίας (LTCF) βάσει στατιστικών δεδομένων. Εμβολιάσθηκαν 1.300.000 ηλικιωμένοι σε LTCFs και αναφέρθηκαν 129 θάνατοι.

## ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΣΥΜΠΙΠΤΟΝΤΕΣ ΧΡΟΝΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ (1 ΜΗΝΑΣ)

### Reports of deaths in LTCF residents following COVID-19 vaccination to VAERS with death certificates available\* (N = 18)

Cause of death from death certificate
Hypertension, leading to acute myocardial infarction, leading to anoxic brain injury
Atherosclerotic cardiovascular disease, acute myocardial infarction
Arteriosclerotic Disease
Cardiac arrest, cardiopulmonary arrest
Acute congestive heart failure, non-ischemic cardiomyopathy
Congestive heart failure, non-ischemic cardiomyopathy
Congestive heart failure
Congestive heart failure
Heart failure, hypertension
End stage chronic obstructive pulmonary disease
Acute kidney failure, resulting from acute liver failure, resulting from liver masses
Hypertension, hypothyroidism, bipolar disorder, peripheral vascular disease
Pneumonia, cardiac arrest and shock
Aspiration, frontotemporal dementia
Hypertension, mixed Alzheimer's and vascular dementia
Dementia
Chronic alcohol abuse and severe malnutrition, alcohol withdrawal, electrolyte derangement, ventricular arrhythmia, cardiogenic shock
Failure to thrive

# Ασφάλεια εμβολίων COVID-19: Προκλήσεις & προβληματισμοί

- Προκλήσεις
  - Η ποιότητα της φαρμακοεπαγρύπνησης διαφέρει ανά χώρα
  - Πολλά εμβόλια
  - Μεγάλος αριθμός εμβολιασμών σε μικρό χρονικό διάστημα: πολλά ανεξάρτητα συμβάματα (ασθένειες/θάνατοι) θα αποδίδονται στο εμβόλιο
- Προβληματισμοί
  - Ασφάλεια των αναμνηστικών/πρόσθετων δόσεων
    - Ετερόλογο ή ομόλογο σχήμα
    - Εμβολιασμός ατόμων με προηγηθείσα νόσηση
    - Εμβολιασμός νεότερων ηλικιών
    - Αλλαγή μεσοδιαστήματος
    - Εμβόλια με νέες παραλλαγές του ιού
  - Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μυο/περικαρδίτιδας

**Επικοινωνία βασισμένη σε δεδομένα με ειλικρίνεια και διαφάνεια!**



ΕΙΝΑΙ ΑΣΦΑΛΕΣ ΓΙΑΤΡΕΣ

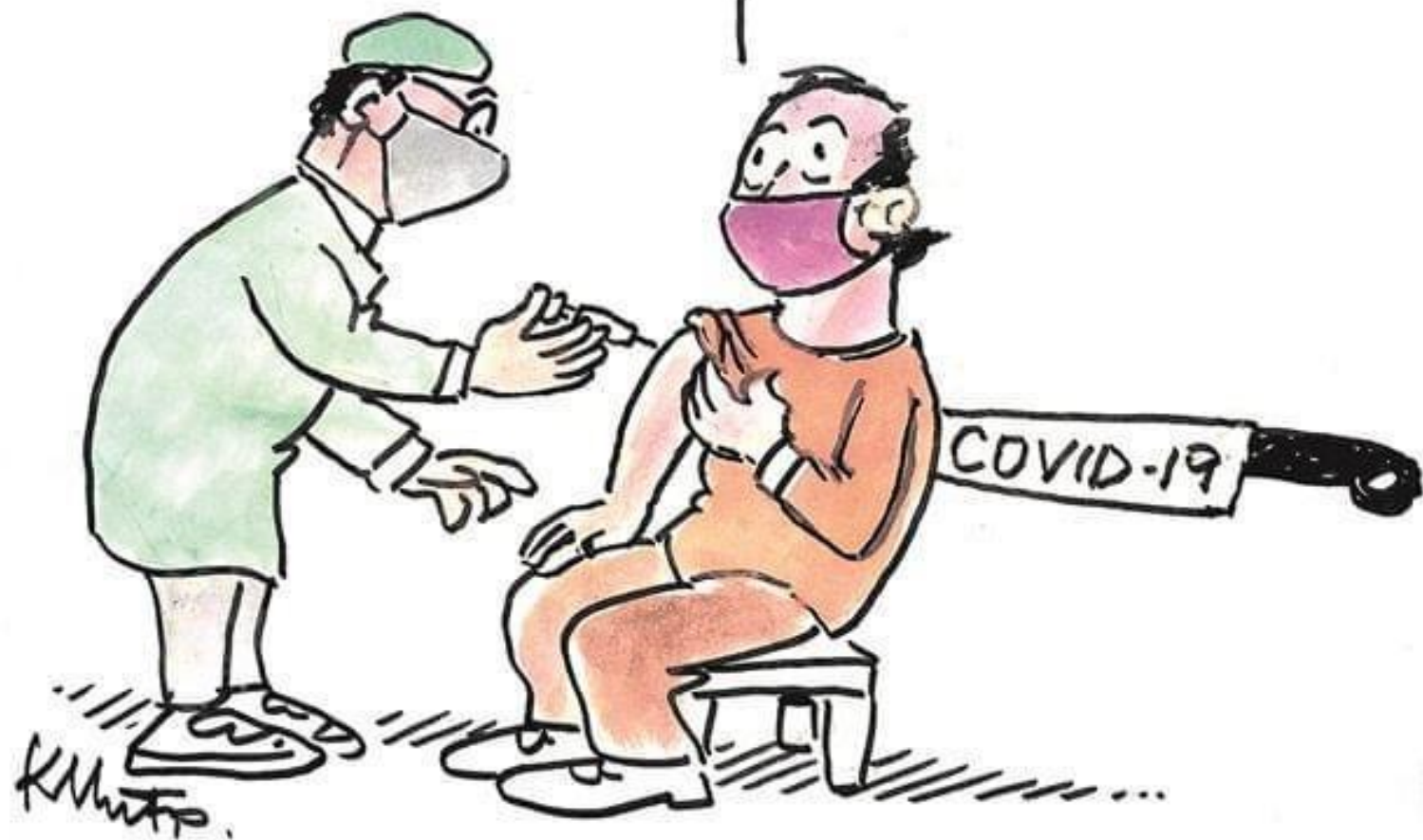


Table 2. WHO-UMC Causality Categories

Causality term	Assessment criteria*
<b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>Probable/ Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>• Rechallenge not required</li> </ul>
<b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>Conditional/ Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality</li> <li>• More data for proper assessment needed, or</li> <li>• Additional data under examination</li> </ul>
<b>Unassessable/ Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Report suggesting an adverse reaction</li> <li>• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>• Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>

\*All points should be reasonably complied with