



# Adverse drug reactions

Prof. dr. Jolanta Gulbinovič

# Definitions

- **Adverse event**

- Any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment [Dir 2001/20/EC Art 2(m)].
- An adverse event can therefore be any unfavourable and unintended sign (e.g. an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product (see GVP Annex IV, ICH-E2D Guideline).

- **Adverse drug reaction**

- A response to a medicinal product which is noxious and unintended
- An adverse reaction, in contrast to an adverse event, is characterised by the fact that a causal relationship between a medicinal product and an occurrence is suspected. All spontaneous reports notified by healthcare professionals or consumers are considered suspected adverse reactions, since they convey the suspicions of the primary sources, unless the primary source specifically state that they believe the event to be unrelated or that a causal relationship can be excluded.
- Adverse reactions may arise from use of the product within or outside the terms of the marketing authorisation or from occupational exposure. Use outside the marketing authorisation includes off-label use, overdose, misuse, abuse and medication errors.

- **Serious Adverse Drug reaction**

- An adverse reaction which results
  - in death,
  - is life-threatening,
  - requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation,
  - results in persistent or significant disability or incapacity,
  - or is a congenital anomaly/birth defect .

# Causal relationship

- Patient
- Treating physician
- Marketing authorization holder
- Medicines Control Agency

**MCHUMOR.com** by T. McCracken



"It appears to be a side effect of the herbal tea you're drinking."

- Contraceptics and thromboembolism
- Levothyroxine and *erythema multiforme*
- MMR vaccine and autism spectrum disorders
- Spironolactone and gynecomastia
- Clarithromycin and QTc prolongation

# Causal relationship

- Can a medicine cause ADR?
- Has medicine caused ADR?
- Will medicine cause ADR?

# Causality assessment

- Medical history
- Information on suspected medicine and other medicines (tratments):
  - Dosage, method of usage, start and end of treatment, time to onset, indication for use
- Description of adverse effect (clinical data, laboratory data)
- Treatment course, recovery

# Evaluation criteria

- Time dependence
- Pharmacological plausibility (mechanism of action, symptoms, previous experience, class effect)
- Medicinal probability (signs and symptoms, laboratory tests, pathological findings)
- Absence of other causes



# Conformation of causal relationship

- Reaction and time relationship
  - Pharmacokinetics
  - Type of reaction
- Organ affected
- Dose-effect relationship
  - Dose reduction/discontinuation/dechallenge
  - Rechallenge
- Known effect of medicine
- Other concurrent medication
  - Traditional medicines
  - Food supplements

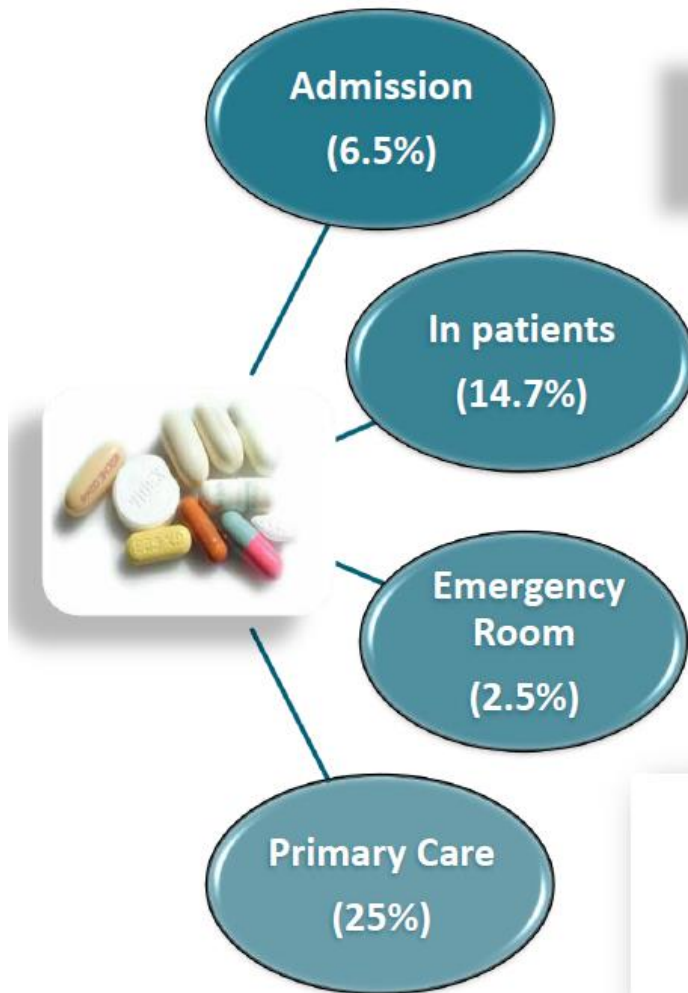
# Causal relationship(WHO/UMC)

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>

# Frequency of ADRs

- Very common ( $\geq 1/10$ )
- Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )
- Very rare ( $< 1/10,000$ )
- Not known (cannot be estimated from the available data)

# Consequences of ADRs



## Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley, Keith Farrar, B Kevin Park, Alasdair M Breckenridge

## Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes

Emma C. Davies<sup>1,2</sup>, Christopher F. Green<sup>3</sup>, Stephen Taylor<sup>4</sup>, Paula R. Williamson<sup>4</sup>, David R. Mottram<sup>2</sup>, Munir Pirmohamed<sup>3\*</sup>

## National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events

### PATIENT SAFETY

## Adverse Drug Events in Ambulatory Care

Tejal K. Gandhi, M.D., M.P.H., Saul N. Weingart, M.D., Ph.D., Joshua Borus, B.A., Andrew C. Seger, R.Ph., Josh Peterson, M.D., Elisabeth Burdick, M.S., Diane L. Seger, R.Ph., Kirstin Shu, B.A., Frank Federico, R.Ph., Lucian L. Leape, M.D., and David W. Bates, M.D.

**Table 2.** National Estimates of Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Therapeutic Category, 2007–2009.\*

Therapeutic Category	Annual National Estimate of Hospitalizations (N = 99,628)		Proportion of Emergency Department Visits Resulting in Hospitalization
	<i>no.</i>	% (95% CI)	%
Hematologic agents	42,104	42.3 (35.5–49.0)	44.6
Endocrine agents	22,726	22.8 (16.7–28.9)	42.1
Cardiovascular agents	9,800	9.8 (7.1–12.5)	42.3
Central nervous system agents	9,621	9.7 (7.6–11.8)	32.2
Antiinfective agents	3,759	3.8 (2.6–4.9)	17.4
Antineoplastic agents	2,882†	2.9 (0.9–4.9)†	51.0
Other agents	3,211	3.2 (2.6–3.8)	15.0
Medications not stated or not known	957	1.0 (0.5–1.5)	20.6
Medications in more than one therapeutic category	4,568†	4.6 (2.7–6.5)	41.2

\* Estimates were based on data from the NEISS–CADES project. The proportion of emergency department visits resulting in hospitalization is the ratio of hospitalizations to total emergency department visits for adverse drug events involving the specified therapeutic category.

† The coefficient of variation was greater than 30%.

N Engl J Med 2011;365:2002-12.

Fig. 1. Classifying adverse drug reactions – two complementary systems. Note that the triad of drug–patient–adverse reaction appears outside the triangle in EIDOS and inside the triangle in DoTS.

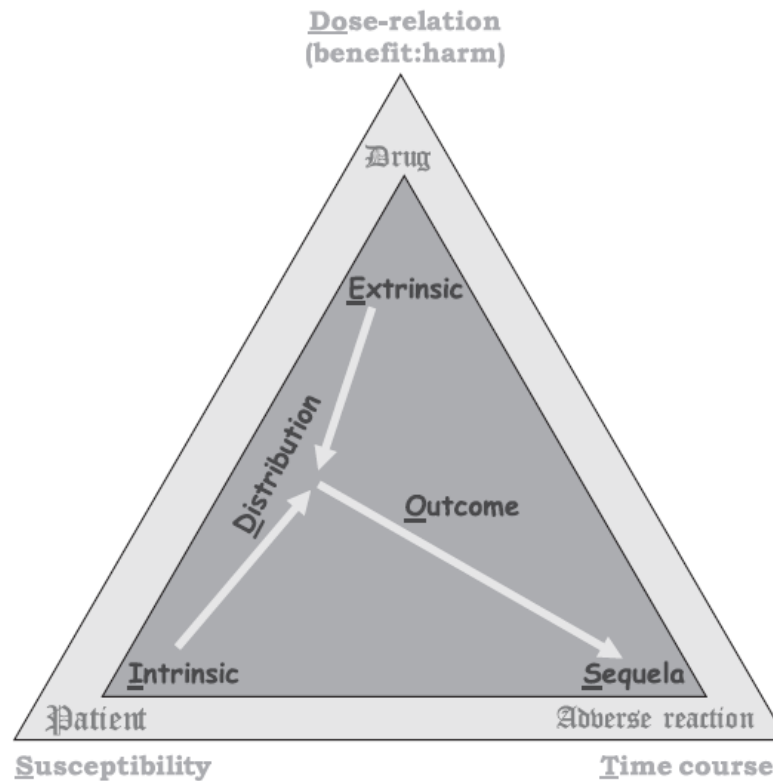


Fig. 2. Classifying adverse drug reactions – two complementary systems. Here the two triangles in Figure 1 are superimposed, to show the relation between the two classification systems. An adverse reaction occurs when a drug is given to a patient (Gothic letters). Adverse reactions can be classified mechanistically (EIDOS; sans-serif letters) by noting that the extrinsic (drug) species, when co-distributed with an intrinsic (patient) species, has a pharmacological or other effect (the outcome), producing the adverse effect (the sequela). The sequela can be further classified (DoTS; serif letters) by considering the three main features of the adverse reaction – its dose-relatedness, its time-course, and individual susceptibility.

# Types of ADRs

Type	
A. Dose related	Predictable , acute, related to the mechanism of action of medicines
B. Dose unrelated	Unpredictable (idiosyncratic), no pharmacological plausibility
C. Dose and time related	Chronic
D. Time related	Late
E. Withdrawal	After drug discontinuation
F. Unexpected inefficacy	Treatment ineffective

# A. Dose related ADRs

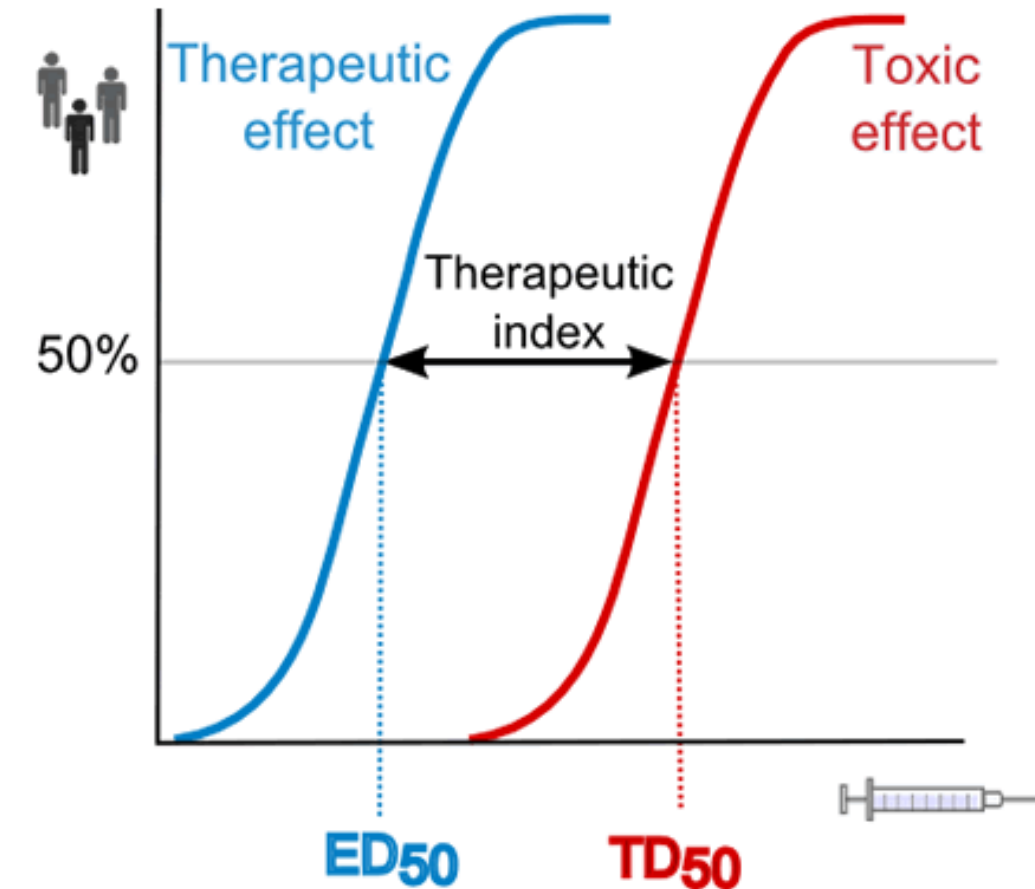
Signs	Examples	Action
<ul style="list-style-type: none"><li>•Frequent</li><li>•Similar to pharmacological effect</li><li>•Predictable</li><li>•Rarely lethal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Intoxication: Digoxin intoxication, serotonin syndrome with SSRI</li><li>•ADRs: Anticholinergic action of TCA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Dose reduction or withdrawal of medicine</li><li>•Assess possible drug- drug interaction</li></ul>



## B. Dose unrelated ADRs

Signs	Examples	Action
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uncommon</li><li>• Unrelated to pharmacological action of the medicine</li><li>• Unpredictable</li><li>• Frequently lethal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Immunological reactions: Hypersensitivity to penicillin</li><li>• Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (ampicillin rash)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Discontinue medicine use and never use it again</li></ul>

# Dose-response curve



PharmacologyCorner.com

# Adverse drug effect



```
graph TD; A[Adverse drug effect] --> B[Primary pharmacological effect]; A --> C[Secondary pharmacological effect]; B --> D[Enhanced known effect]; D --> E[Beta blocker - bradycardia]; C --> F[Effect on other organs or systems – explained by the mechanism of action]; F --> G[Beta-blocker - bronchospasm];
```

Primary pharmacological effect

Enhanced known effect

Beta blocker - bradycardia

Secondary pharmacological effect

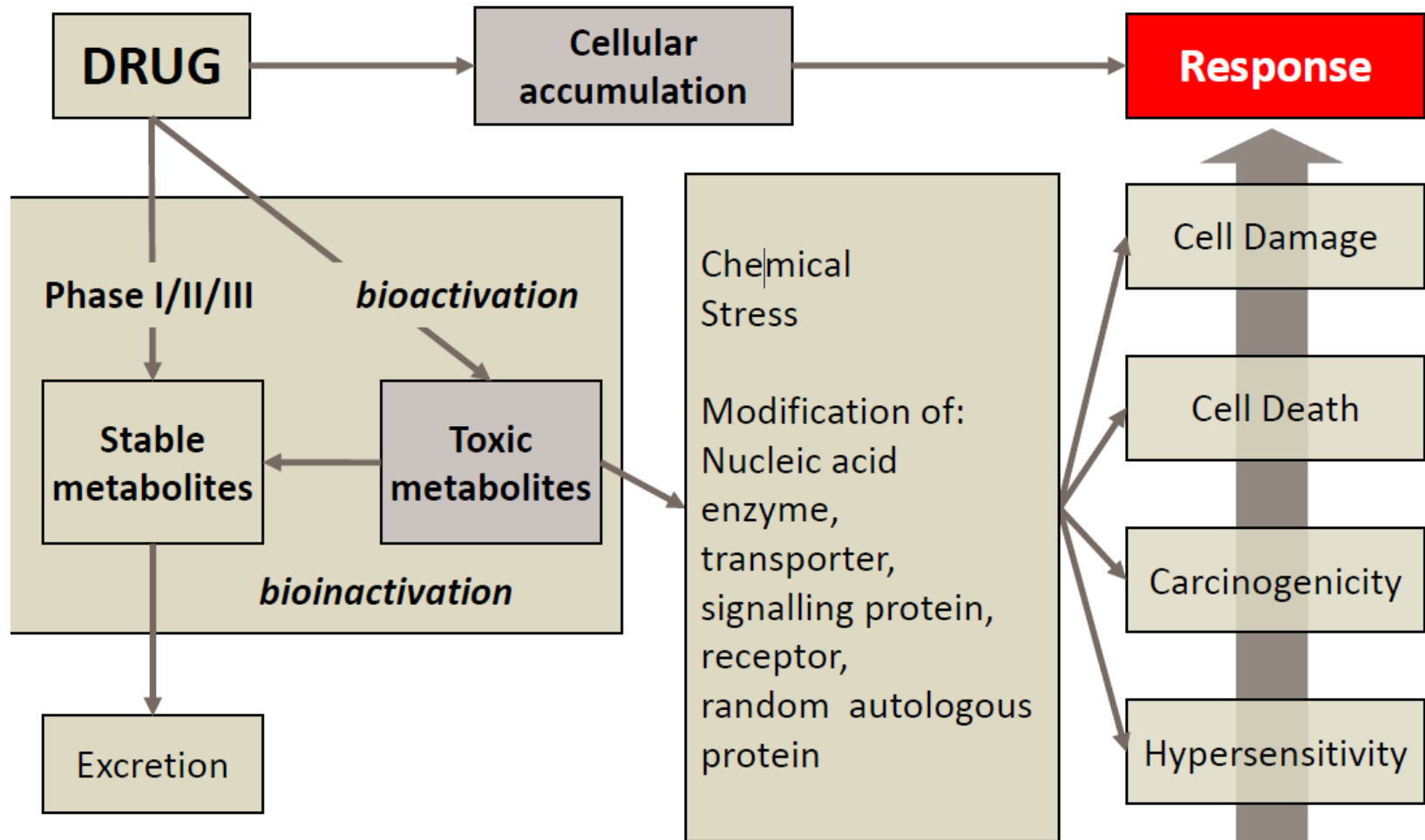
Effect on other organs or systems – explained by the mechanism of action

Beta-blocker - bronchospasm

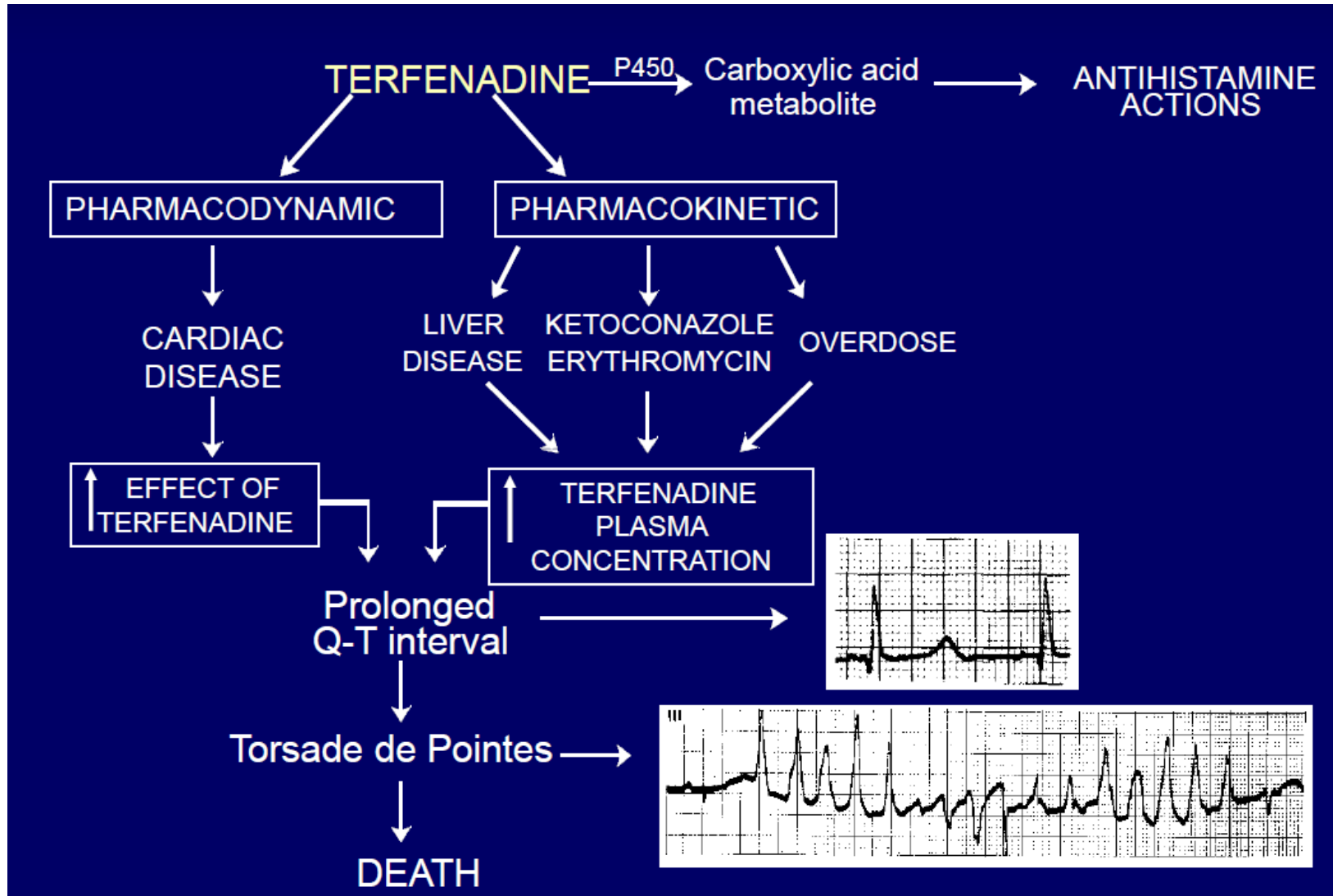
# Pharmacologically predictable ADRs

Type	Example	Toxicity	Mechanism
Pharmaceutical	Phenytoin	Phenytoin toxicity (ataxia, nystagmus, etc)	Increase in bioavailability as a result of a change in formulation
Pharmacokinetic (can involve absorption, distribution, metabolism and excretion)	Digoxin	Digoxin toxicity (nausea, arrhythmias, etc)	Decreased elimination if renal function is impaired
Pharmacodynamic	Indomethacin	Left ventricular failure	Water and sodium retention
Genetic	Nortriptyline	Confusion	Reduced hepatic elimination as a result of a deficiency of CYP2D6
Drug-drug interactions (can involve any of the above processes)	Lithium- nonsteroidal anti- inflammatory drugs	Lithium toxicity	Inhibition of excretion of lithium

# Physiological, pharmacological and toxicological aspects of metabolism of xenobiotics and endobiotics



# Cardiotoxic action of terfenadine

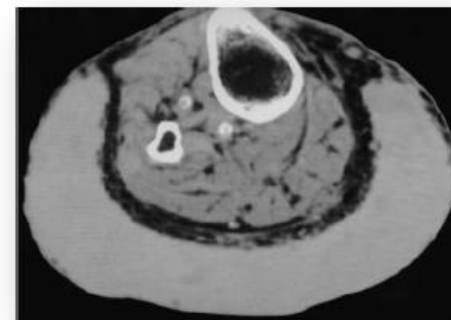
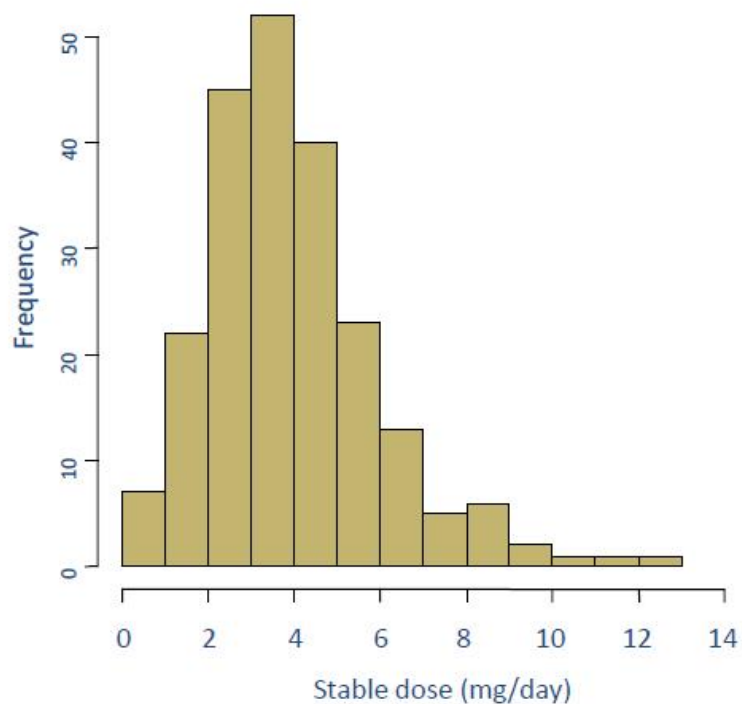


# Warfarin, used since 1954

- Daily dose (mg)
  - 0,5-20
- Dose variability
  - 40 times
- Risk of major bleedings
  - 2,6/100-patient-years
- Reporting rate of ADRs
  - 3rd medicine



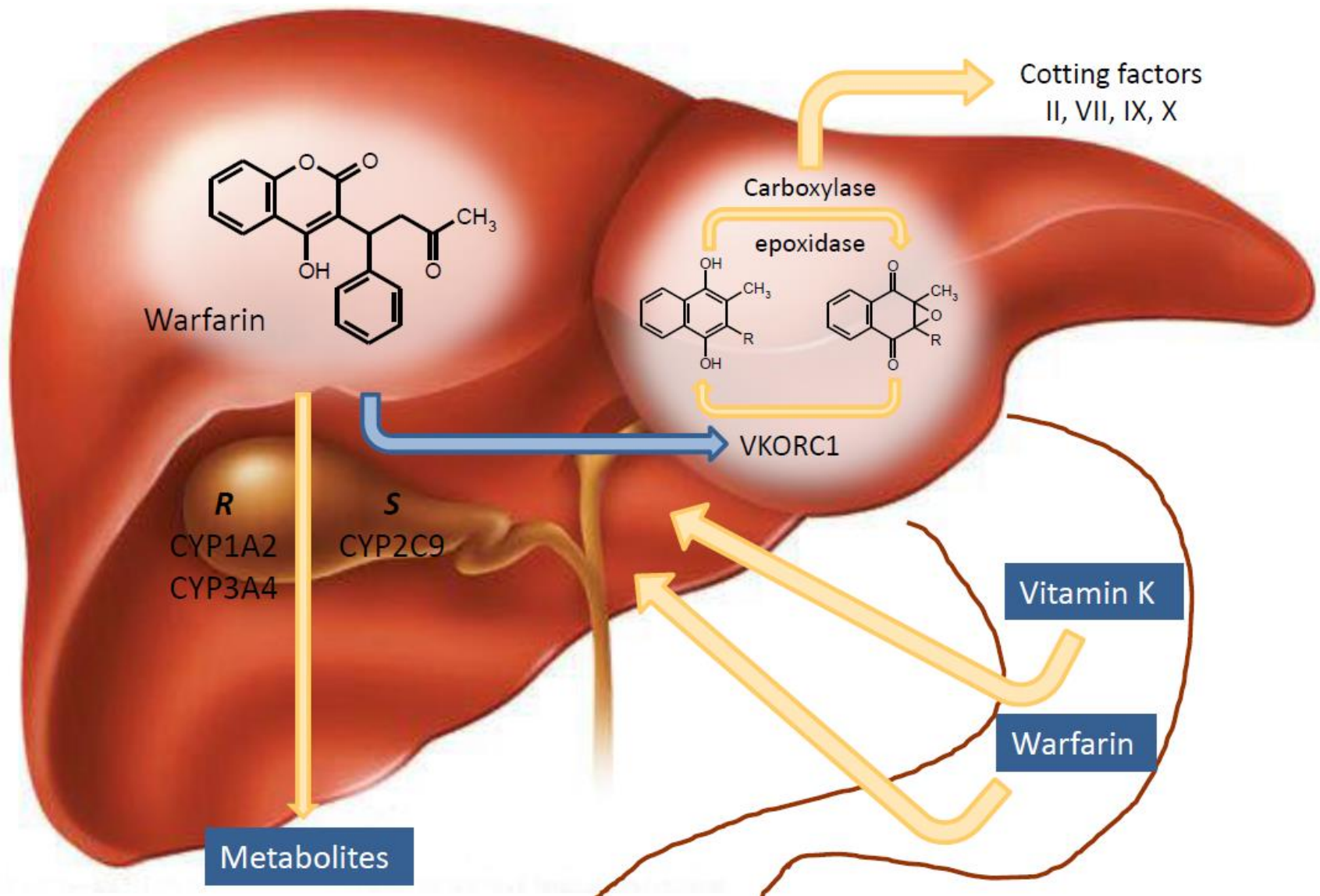
# Dose variability



INR	Incidence Rate
<2	4.11
2.1-3.0	3.78
3.1-4.0	15.78
>4.1	99.26

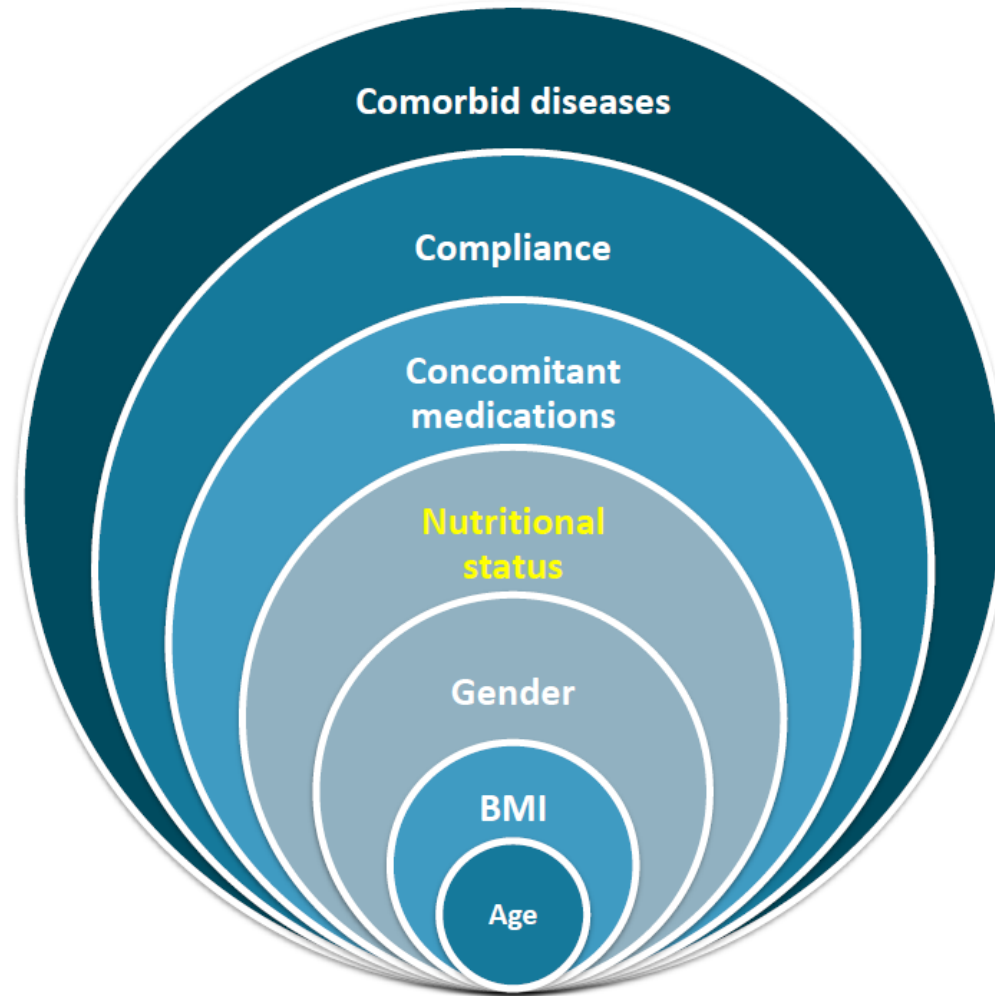
*Hylek et al, 2007*



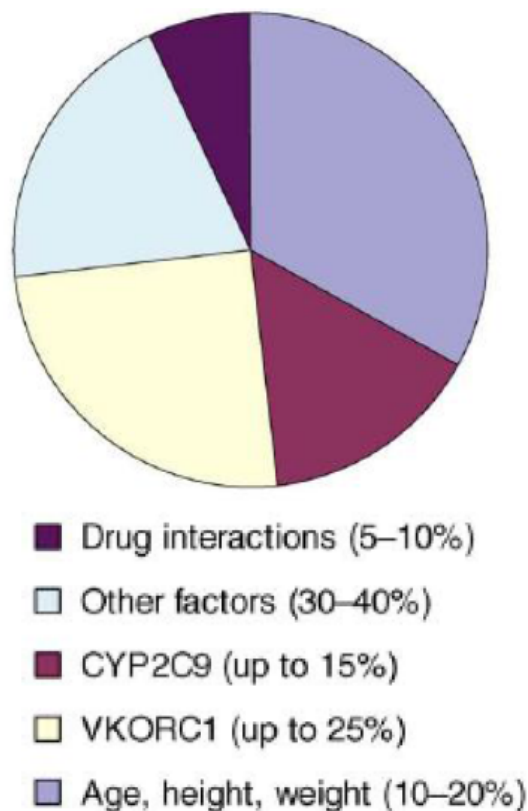


VKORC1 - *Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*

# Dose variability: clinical factors

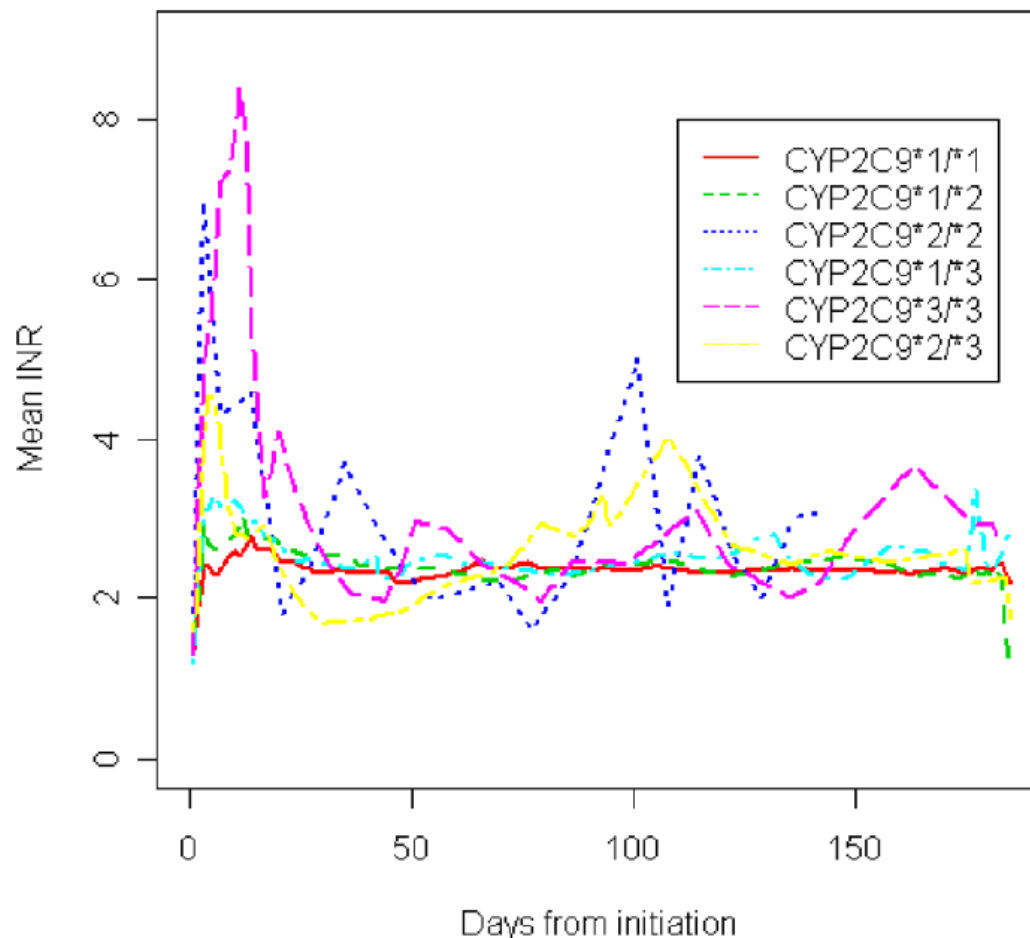


# Dose and efficacy variability

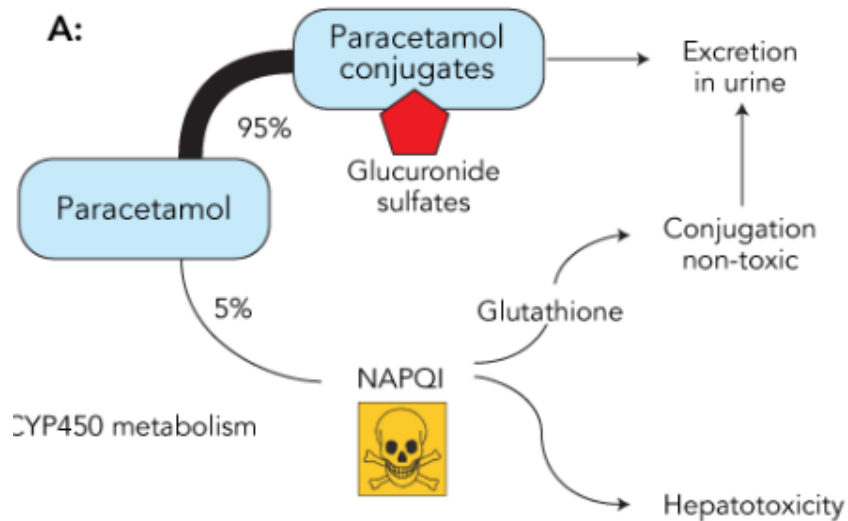


*McLeod and Jonas, 2009*

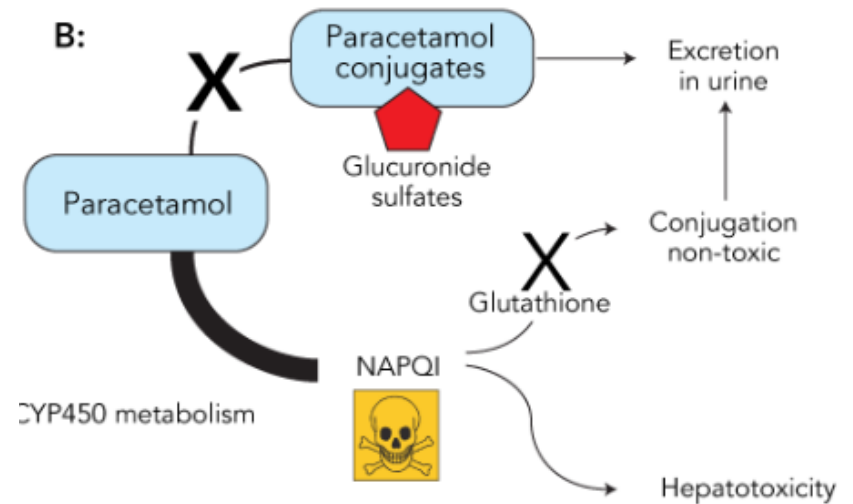
**Mean INR profiles for 6-month follow-up**



# Metabolism of paracetamol



A: Healthy individuals, 95% of paracetamol is conjugated with glucuronides which are excreted with urine. Other part is conjugated with glutathione.



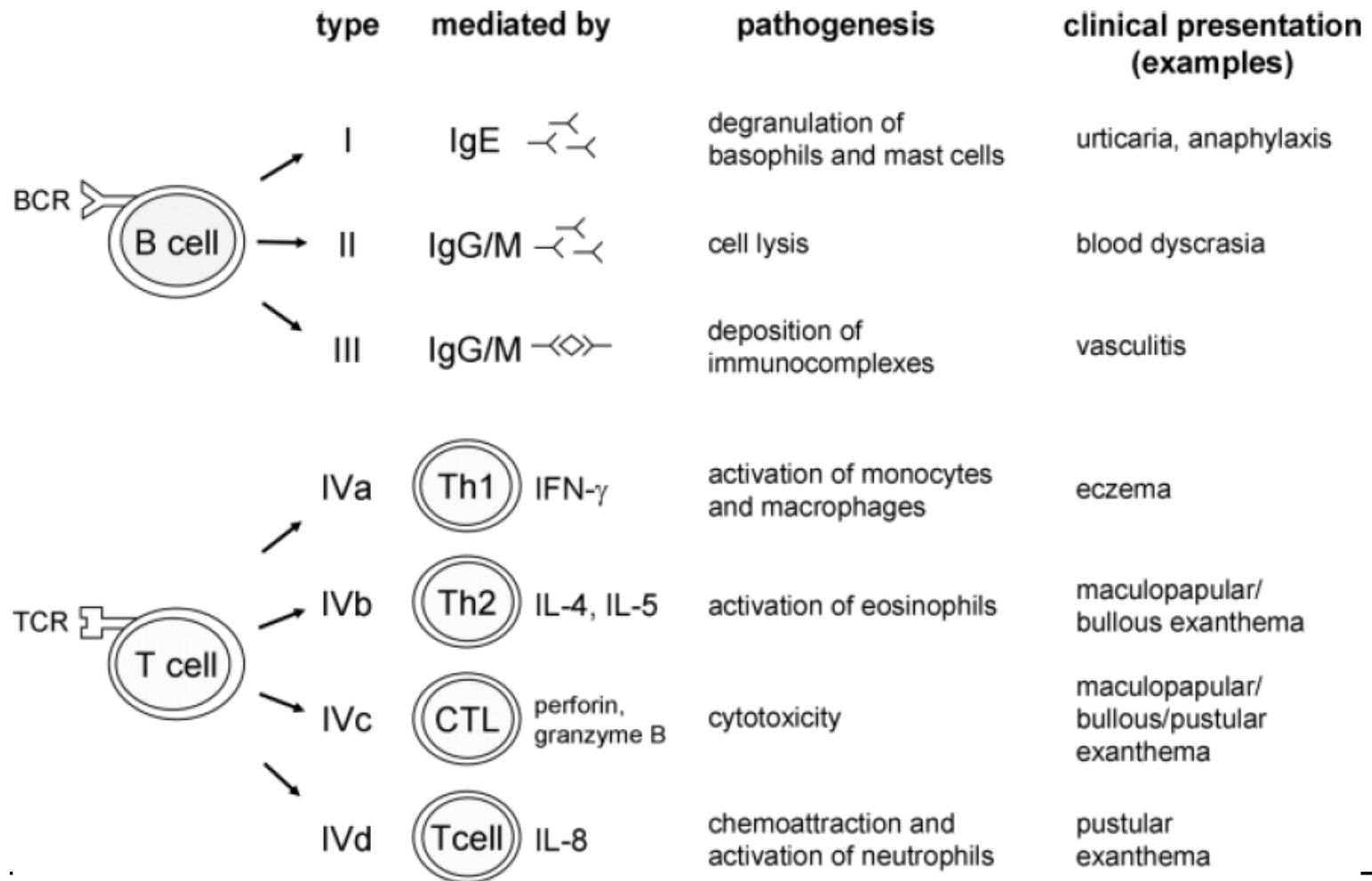
B: Malnourished patients, conjugation disorder, glutathione depletion – accumulation of hepatotoxic metabolite – N-acetyl-p-benzoquinonimin

# Grapefruit-drug interaction: forbidden fruit or manageable consequences?

<b>Table 2:</b> Case reports of serious adverse events related to grapefruit–drug interaction <sup>18–26</sup>		
Serious adverse event	Drug	Amount of grapefruit consumed
Torsade de pointes	Amiodarone <sup>18</sup>	Juice, 1–1.5 L/d on a regular basis
	Quinine in tonic water <sup>19</sup>	Juice, high volume during preceding days
Complete heart block	Verapamil <sup>20</sup>	Juice, high volume during preceding days
Rhabdomyolysis	Atorvastatin <sup>21,22</sup>	Juice, 1–2 glasses/d for 5 d; juice from fresh grapefruit daily for 2 mo
	Simvastatin <sup>23</sup>	Whole fruit, 1 fruit/d for 2 wk
Nephrotoxicity	Tacrolimus <sup>24</sup>	Marmalade, 1.5 kg eaten during preceding 1 wk
Myelotoxicity	Colchicine <sup>25</sup>	Juice, 1 L/d for preceding 2 mo
Venous thrombosis	Ethinylestradiol <sup>26</sup>	Whole fruit, 1 fruit/d for breakfast for preceding 3 d

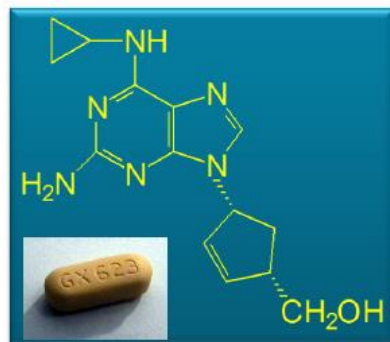
David G. Bailey BScPhm PhD, George Dresser MD PhD, J. Malcolm O. Arnold MB BCh MD

# Immune adverse reactions



# Hypersensitivity to medicines

Abacavir



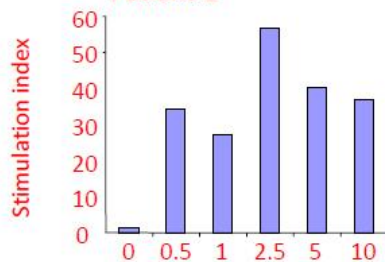
Clinical genotype

**Association with  
HLA-B\*5701**

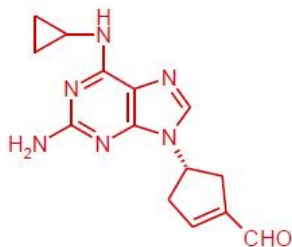
Clinical phenotype

Causal chemical

Patient 1



Immunological phenotype



Positive patch test

# HLA-B\*5701 genotype and hypersensitivity to abacavir

**Incidence before and after testing for HLA-B\*5701**

Country	Pre testing	Post testing	Reference
Australia	7%	<1%	Rauch et al, 2006
France	12%	0%	Zucman et al, 2007
UK (London)	7.8%	2%	Waters et al, 2007

## **Other HLA associations**

Carbamazepine	HLA-B*1502	SJS/TEN (Han Chinese)
	HLA-A*3101	Various phenotypes
Allopurinol	HLA-B*5801	SCAR

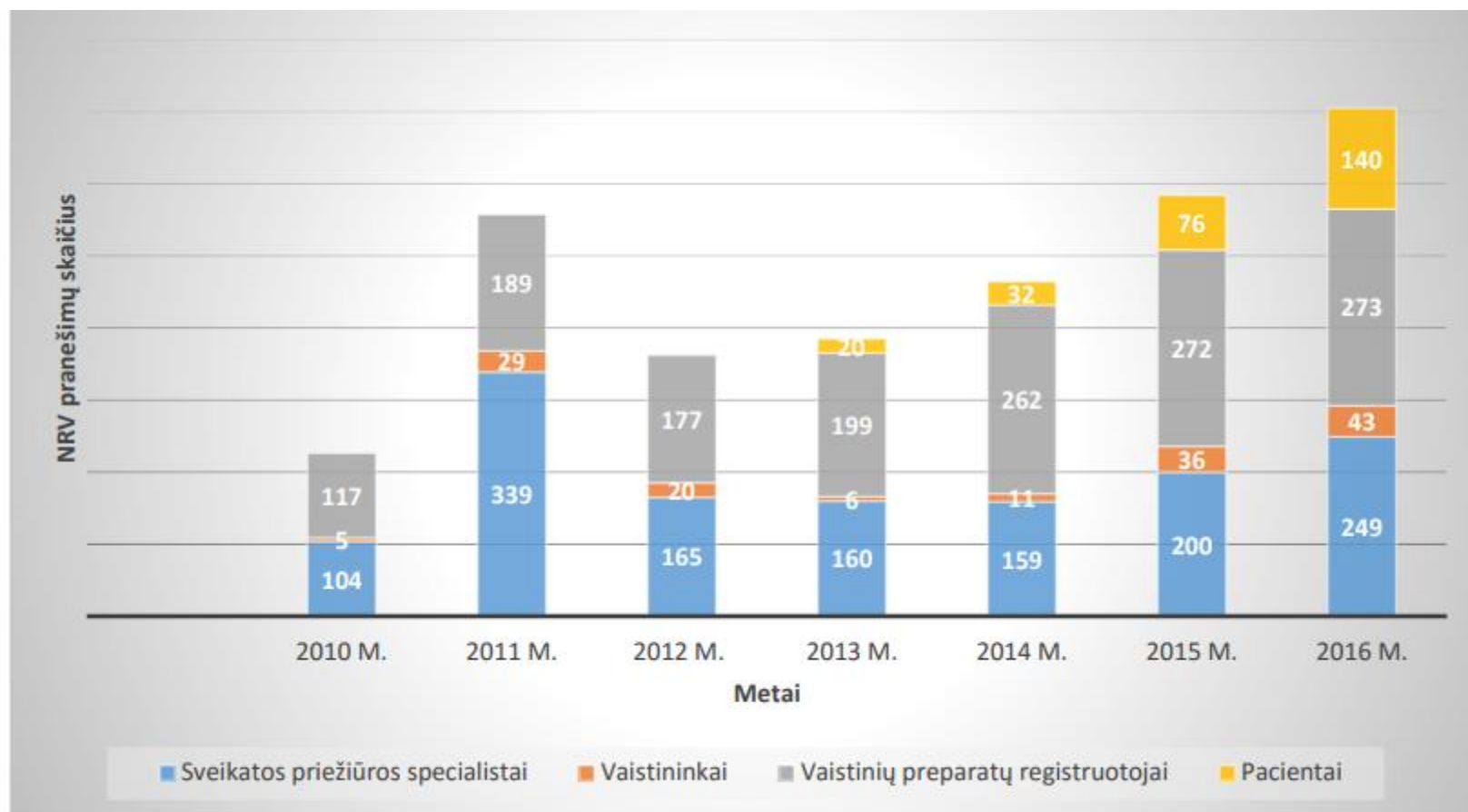


# Association of HTA alleles with DILI

<u>Drug</u>	<u>HLA association</u>	<u>Allele frequency in cohort</u>	<u>Homozyg</u>	<u>Heterozyg</u>
Flucloxacillin	B*5701	0.035	1	25
Ximelagatran	DRB1*0701	0.145	10	91
Lumiracoxib	DRB1 *1501	0.017	0	13
Co-amoxiclav	DRB1 *1501	0.156	10	100
Ticlopidine	A*3303	0.013	1	8
Diclofenac	DRB1*15	0.156	10	100

Kindmark et al., 2008; Daly et al., 2009; Donaldson et al., 2010; Kamali et al., 2009; Hirata et al., 2008; Singer, 2010

# ADRs reports in Lithuania



# Individual case safety reports

- EudraVigilance data base receives about **72 250-100 000** ICSR per month

# What to do with ISCR?

- Can one report alter benefit risk balance of the product?
- Can a medicinal product be withdrawn from the market due to one report?
- How many reports are needed to change B-R balance?

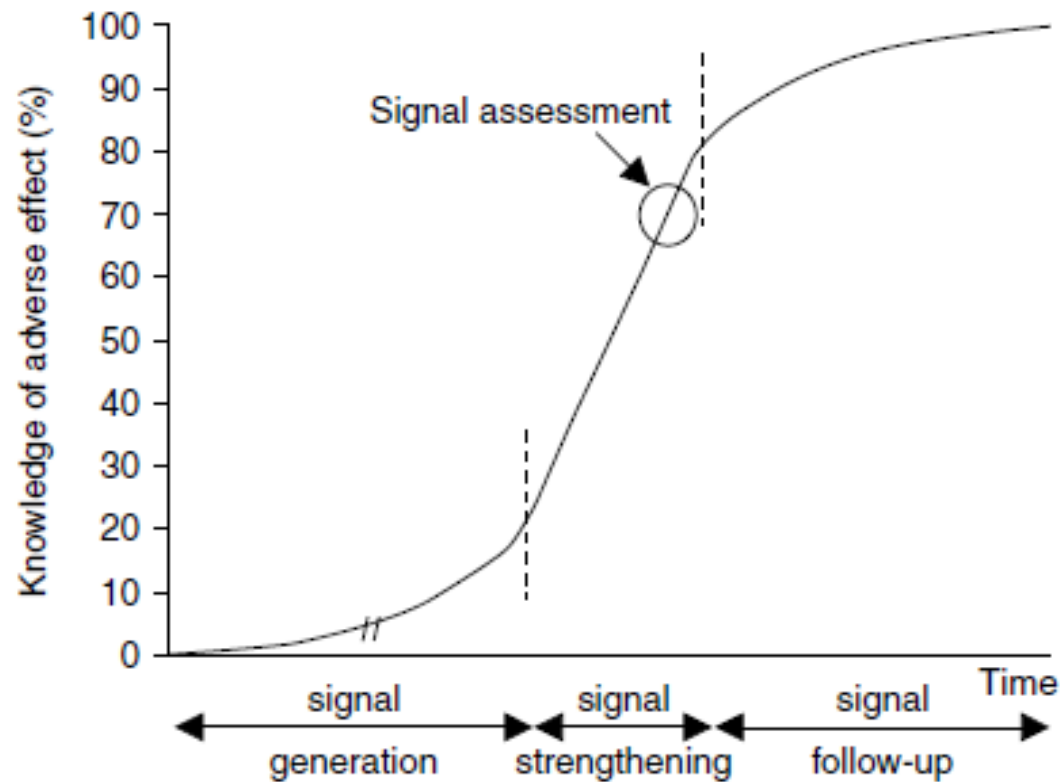


# Signal

---

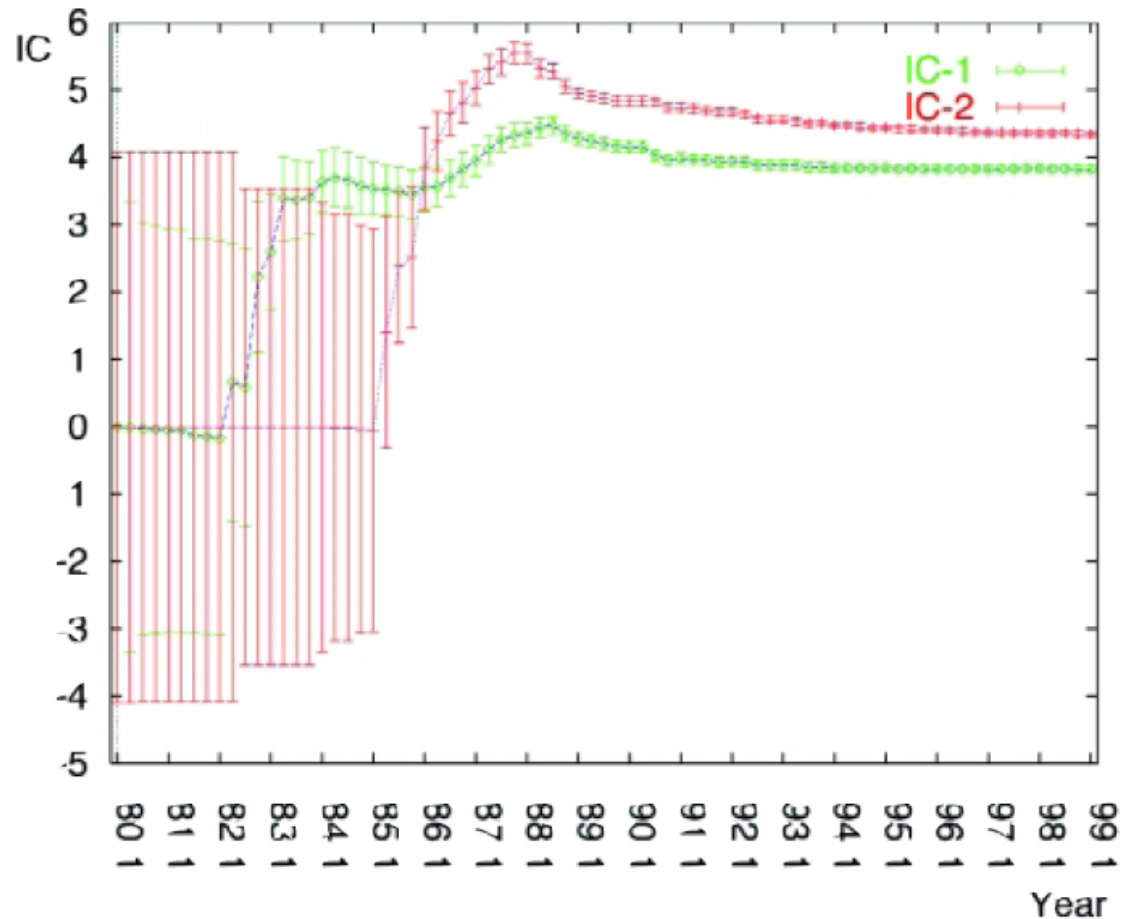
- ▶ Information on a new or known adverse event that is potentially caused by a medicine and that warrants further investigation.
- ▶ Signals are generated from several sources such as spontaneous reports, clinical studies and the scientific literature.

# Timeline from detection of signal to its conformation



Drug Safety 2002; 25 (6)

# Signal detection



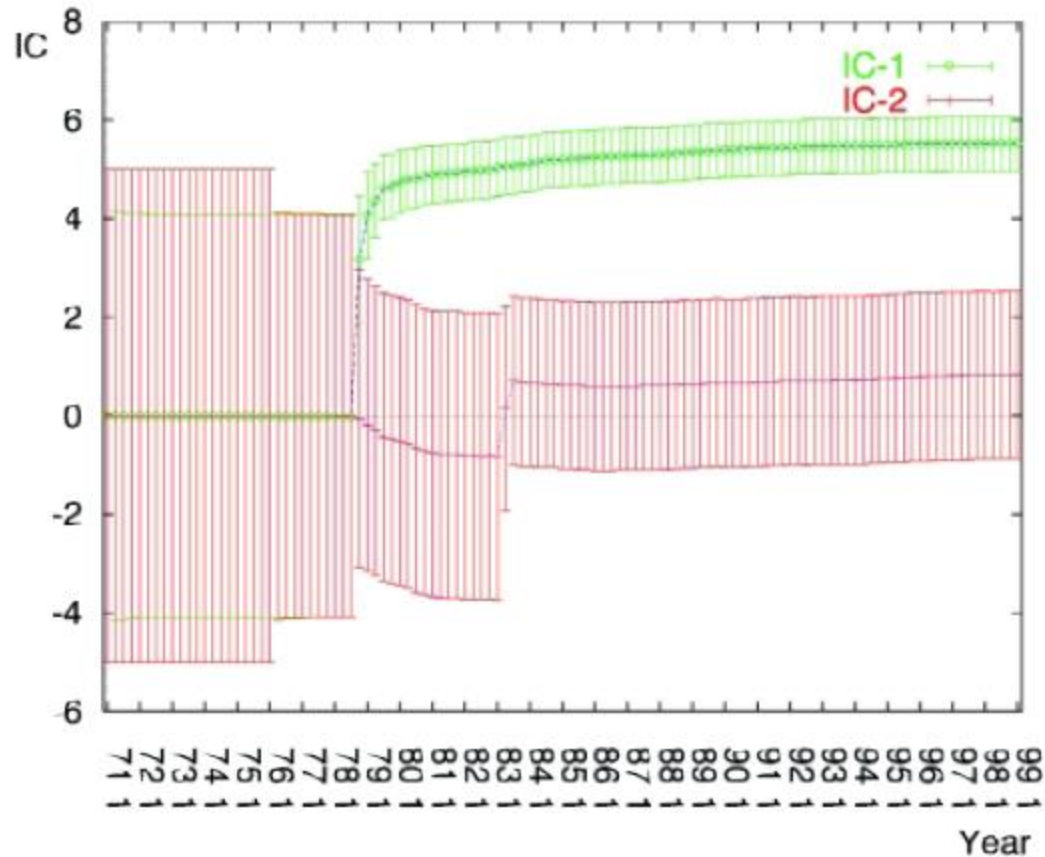
IC-1 Captopril – Coughing

IC-2 ACE Inhibitors (ATC group C09AA) – Coughing

IC – information component

A. Bate, UMC

# “Data mining”; disproportionality

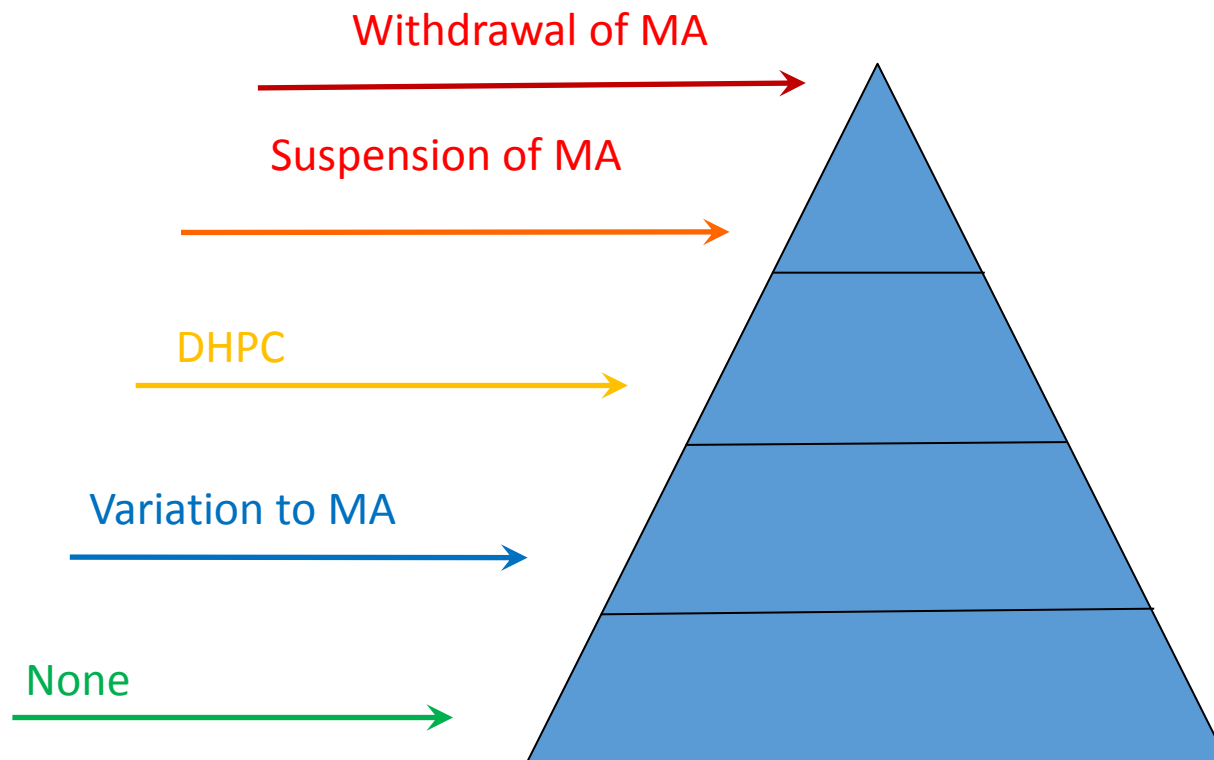


IC-1 Practolol – Peritonitis Sclerosing

IC-2 Beta Blocking Agents Selective (ATC group C07AB)  
– Peritonitis Sclerosing



# Consequencies



**Table 1** List of drugs withdrawn for safety reasons in all EU member states between 2002 and 2011 grouped by adverse drug reaction or safety concern

Drug name	Drug class or use	Year first marketed	Year of withdrawal	Length of time on market (years)	Adverse reaction or safety concern
Rofecoxib	NSAID (COX-2 inhibitor)	1999	2004	5	Thrombotic events
Thioridazine	Neuroleptic ( $\alpha$ -adrenergic and dopaminergic receptor antagonist)	1958	2005	47	Cardiac disorders
Valdecoxib	NSAID (COX-2 inhibitor)	2003	2005	2	Cardiovascular and cutaneous disorders
Rosiglitazone	Antidiabetic treatment (PPAR agonist)	2000	2010	10	Cardiovascular disorders
Sibutramine	Treatment of obesity (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor)	1999	2010	11	Cardiovascular disorders
Orciprenaline	Sympathomimetic (non-specific $\beta$ -agonist)	1961	2010	49	Cardiac disorders
Benfluorex	Anorectic and hypolipidaemic	1974	2009	35	Heart valve disease—Pulmonary hypertension QT prolongation
Clobutinol	Cough suppressant (centrally acting)	1961	2007	46	Neurological and cardiac disorders (sometimes fatal)
Butamedil	Vasodilator ( $\alpha$ 1 and $\alpha$ 2 receptor antagonist)	1974	2011	37	Neurological and cardiac disorders (sometimes fatal)
Verapride	Neuroleptic (and dopaminergic receptor antagonist)	1979	2007	28	Neurological and psychiatric disorders
Rimonabant	Treatment of obesity (cannabinoid receptor antagonist)	2006	2008	2	Psychiatric disorders
Carisoprodol	Muscle relaxant	1959	2007	48	Intoxication—Psychomotor impairment—Addiction—misuse
Aceprometazine + Acepromazine + Clorazepate	Hypnotic	1988	2011	23	Cumulative adverse effects—misuse—fatal side effect
Dextropropoxyphene	Opioid painkiller	~1960	2009	49	Fatal overdose
Nefazodone	Antidepressant	1994	2003	9	Hepatotoxicity
Ximelagatran/melagatran	Anticoagulant (thrombin inhibitor)	2003	2006	3	Hepatotoxicity
Lumiracoxib	NSAID (COX-2 inhibitor)	2003	2007	4	Hepatotoxicity
Sitaxentan	Antihypertensive (endothelin receptor antagonist)	2006	2010	4	Hepatotoxicity
Bulexamac	NSAID	~1970	2010	40	Contact allergic reactions

EU, European Union; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

**Table 2** List of evidence used to support medicinal product withdrawals in all EU member states between 2002 and 2011 derived from EMA reports, PubMed literature search and websites of competent authorities

Drug name	Case reports	Animal studies	Case-control	Cohort	RCTs	Meta-analysis	*Others
Rofecoxib	X		x	x	x	X	
Thioridazine	X	X	x		x	X	
Valdecoxib	X				x	X	
Rosiglitazone	X		x	x	x	X	
Sibutramine	X				x		x
Orciprenaline	X				x		
Benfluorex	X		x	x	x		
Clobutinol	X	X			x		
Buflomedil	X	X					
Veralipride	X						
Rimonabant	X				x	X	
Carisoprodol	X	X		x	x		x
Aceprometazine+Acepromazine	X						x
+Clorazepate							
Dextropropoxyphene	X						x
Nefazodone	X						x
Ximelagatran/melagatran					x		
Lumiracoxib	X				x		
Sitaxentan	X	X					
Bufexamac	X	X					x

\*Other studies include non-randomised and/or not controlled clinical trials and incidence studies.  
EMA, European Medicines Agency; EU, European Union.

McNaughton R. BMJ Open 2013

# 2012-2017

- Suspension/withdrawal of MA
  - Tetrazepam – TEN
  - Ketoconazole (fungal indication) – hepatotoxicity; (current indication – endogenous Cushing syndrome)
  - Fusafungine – serious allergic reactions
  - Gadolinium preparations (lineal)
- Restricted indications
  - nicergoline, trimethazidine, metoclopramide, stroncium ranelate, hydroxyethyl starch, domperidon, ivabradine, valproates
- Other variation to MA
  - RAS (ACEI and ARB combination)
  - ...



ELSEVIER

Gad  
met  
John

CH ■ NEURORADIOLOGY

Contents lists available at ScienceDirect

## Magnetic Resonance Imaging

Intracranial Gadolinium Deposition  
after Contrast-enhanced MR  
Imaging<sup>1</sup>

## Personal View

Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence  
and recommendations

Vikas Gulani, Fernando Calamante, Frank G Shellock, Emanuel Kanal, Scott B Reeder, on behalf of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine

Lancet Neurol 2017; 16: 564–70

See [Comment](#) page 495

Department of Radiology,  
Department of Urology, and  
Department of Biomedical  
Engineering, Case  
Comprehensive Cancer Center,  
Case Western Reserve  
University, and University  
Hospitals Case Medical Center,  
Cleveland, OH, USA

Emerging evidence has linked MRI signal changes in deep nuclei of the brain with repeated administration of gadolinium-based contrast agents. Gadolinium deposits have been confirmed in brain tissue, most notably in the dentate nuclei and globus pallidus. Although some linear contrast agents appear to cause greater MRI signal changes than some macrocyclic agents, deposition of gadolinium has also been observed with macrocyclic agents. However, the extent of gadolinium deposition varies between agents. Furthermore, the clinical significance of the retained gadolinium in the brain, if any, remains unknown. No data are available in human beings or animals to show adverse clinical effects due to the gadolinium deposition in the brain. On behalf of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, we present recommendations for the clinical and research use of gadolinium-based contrast agents. These recommendations might evolve as new evidence becomes available.

ures to gado-  
sociated with

single-center  
agnetic reso-  
al tissue sam-  
ast four GB-

Radiology

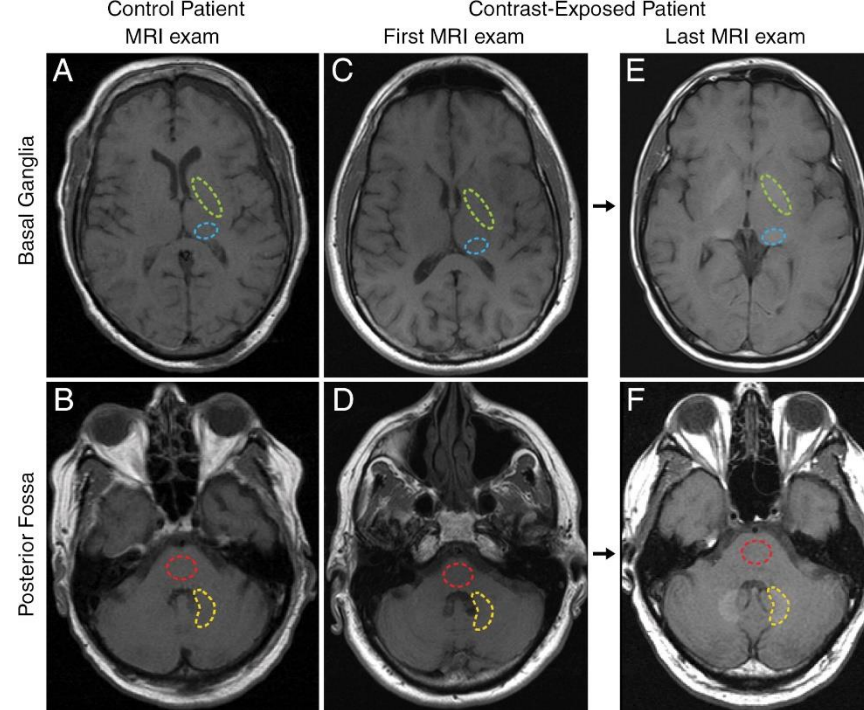


Figure 1: Axial T1-weighted MR images through, **A, C, E**, basal ganglia and, **B, D, F**, posterior fossa at level of dentate nucleus. Images are shown for, **A, B**, control group patient 4, and the, **C, D**, first and, **E, F**, last examinations performed in contrast group patient 13. Regions of interest used in quantification of signal intensity are shown as dashed lines for globus pallidus (green), thalamus (blue), dentate nucleus (yellow), and pons (red).

Radiology,  
<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.15150025>

Published in: Robert J. McDonald; Jennifer S. McDonald; David F. Kallmes; Mark E. Jentoft; David L. Murray; Kent R. Thielen; Eric E. Williamson; Laurence J. Eckel;  
*Radiology* **2015**, 275, 772-782.  
 DOI: 10.1148/radiol.15150025  
 2015 by the Radiological Society of North America, Inc.

One PowerPoint slide of each figure may be downloaded and used for educational, non-promotional purposes by an author for slide presentations only. The RSNA citation line must appear in at least 10-point type on all figures in all presentations. Pharmaceutical and Medical Education companies must request permission to download and use slides, and authors and/or publishing companies using the slides for new article creations for books or journals must apply for permission. For permission requests, please contact the publisher at [permissions@rsna.org](mailto:permissions@rsna.org)



## Search for medicines

Search our database of medicines - including human medicines, veterinary medicines and herbal medicines.

Quick search



Or go to the [medicines](#) section for more options to help you find what you need.

## Reporting side effects

Take part in EMA's survey on patients' and healthcare professionals' awareness of how to report side effects of medicines.

[Read more...](#)



## Find information for...

▶ **Patients and carers**



▶ **Healthcare professionals**



▶ **Animal health professionals**



▶ **Pharmaceutical industry**



▶ **Media**



▶ **Academia**



**Product emergency hotline**



**What's new on the website**



### Latest news

#### ⚠ Patient safety

#### New medicines

#### Public consultations

08/09/2017

### **Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) meeting of 5-7 September 2017**

CVMP opinions on veterinary medicinal products ... [▶ Read more](#)

04/09/2017

### **Reporting side effects of medicines**

EMA launches survey to assess whether patients and doctors are aware of the arrangements for reporting of side effects ... [▶ Read more](#)

01/09/2017

### **Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 August-1 September 2017**

PRAC concludes two referrals; PRAC approves the list of participants and the agenda for the public hearing on valproate ... [▶ Read more](#)

23/08/2017

### **Strengthening EU-US cooperation in medicine inspections**

New commitment allows FDA to share full inspection reports with European Commission and EMA ... [▶ Read more](#)





# VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA

PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



Irašykite žodį



**(8~800) 735 68**  
INFORMACIJA APIE VAISTUS!



GYVENTOJAMS



GYDYTOJAMS IR  
VAISTININKAMS



FARMACINĖMS  
KOMPANIJOMS



VAISTINĖMS IR  
DIDMEN. ĮMONĖMS



FARMACINĖ LICENCIJUOJAMA VEIKLA

FARMACINĖS VEIKLOS KONTROLĖ

INFORMACIJA ASPI

FARMAKOPĖJA

TARPTAUTINIS BENDRADARBIAVIMAS

NUORODOS

NAUJIENŲ PRENUMERATA

VVKT DARBUOTOJAMS

APKLAUSOS

## Naujienos

### Dėl 2017 m. liepos 13 d. Europos Komisijos sprendimo

2017-09-08

2017 m. liepos 13 d. Europos Komisija priėmė sprendimą dėl žmonių skirtų vaistų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos merkaptopurino, registracijos pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB 107e straipsnį.

### Dėl paracetamolio saugumo

2017-09-07

Europos vaistų agentūros (toliau – EVA) farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (toliau – PRAC) rekomenduoja sustabdyti paracetamolio modifikuoto atpalaidavimo tablečių registracijos pažymėjimo galiojimą.

### Dėl VIII krešėjimo faktoriaus saugumo

2017-09-08

Europos vaistų agentūros (toliau – EVA) farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (toliau – PRAC) patvirtino, kad nėra aiškių įrodymų, pagrindžiančių abiejų VIII krešėjimo faktoriaus (išskirto iš žmogaus kraujo plazmos ir pagaminto DNR rekombinantinės technologijos būdu) tipų inhibitorių atsiradimo dažnio skirtumus.

### Aktuali informacija gydytojams ir farmacijos specialistams

2017-09-04

Atsižvelgiant į tai, kad išrašant narkotinius vaistinius preparatus elektroniniame recepte, dažnai iškyla klausimų ar reikia papildomai išrašyti ir popierinį receptą, informuojame, kad išrašant elektroninį receptą narkotiniams vaistiniams preparatams turi būti pažymėta žyma „Narkotinis vaistinis preparatas“ (išrašant ESPBI IS per e. sveikatos portalą, žyma užsipildo automatiškai). Jei išrašomas kompensuojamasis narkotinis vaistinis preparatas,



VAISTŲ PAIEŠKA



PRANEŠKITE  
APIE NEPAGEIDAUJAMAS  
REAKCIJAS VAISTAMS



# DHPC – laiškai gydytojams

Vartotojui - tik saugūs ir efektyvūs vaistai! - Gydytojams ir vaistinėms - „Windows Internet Explorer“

Failas Redaguoti Rodymas Parankiniai Įrankiai Žinynas

Elektroniniai biuleteniai Naujienos Klausimai Kontaktai

EN

**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA**  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Įrašykite žodį

**(8~800) 735 68**  
INFORMACIJA TELEFONU!

**GYVENTOJAMS**

**GYDYTOJAMS IR VAISTININKAMS**

**FARMACINĖMS KOMPANIJOMS**

**VAISTINĖMS IR DIDMEN. ĮMONĖMS**

**Gydytojams ir vaistinėms**

Dėl kompensuojamųjų vaistų ir (ar) kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) pagal 3 formos receptus su žyma „Gydymui tęsti“

Reikalavimai ES receptų rašymui bei vaistų išdavimui

**Laiškai gydytojams**

Informacijos apie vaistinius preparatus paieška:

- Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registras
- Europos Bendrijos vaistinių preparatų registras

Internetas | Apsaugotas režimas: Išjungti 100%

21:50  
2014-04-15



GYDYTOJAMS IR  
VAISTININKAMS

FARMACINĖMS  
KOMPANIJOMS

VAISTINĖMS IR  
DIDMEN. ĮMONĖMS

## Gydytojams ir vaistininkams

Dėl kompensuojamųjų vaistų ir (ar) kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) pagal 3 formos receptus žyma „Gydymui tęsti“

Reikalavimai ES receptų rašymui bei vaistų išdavimui

### *Laiškai gydytojams*

Informacijos apie vaistinius preparatus paieška:

- Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registras
- Europos Bendrijos vaistinių preparatų registras
- Lygiagrečiai importuojamų vaistinių preparatų sąrašas
- Lygiagrečiai platinamų Lietuvos Respublikoje vaistinių preparatų sąrašas

*Praneškite apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą!*



*Nauja pranešimo apie nepageidaujamas reakcijas tvarka*

*Metinės NRV ataskaitos*

# Pranešimai apie NRV

Forma patvirtinta Lietuvos  
Respublikos sveikatos apsaugos  
ministro 2013 m. vasario 20 d.  
įsakymu Nr. V-185

(Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą  
reakciją (INR) forma)

## SVEIKATOS PRIEŽIŪROS AR FARMACIJOS SPECIALISTO PRANEŠIMAS APIE ĮTARIAMĄ NEPAGEIDAUJAMĄ REAKCIJĄ (INR)

Paciento (-os) inicialai .....; amžius .....; lytis: V / M (apibūdinti);  
svoris ..... kg; ūgis ..... cm

Vaistas, kuris, tikėtina, sukėlė įtariamą nepageidaujamą reakciją (toliau – INR) (prekinis ir bendrinis pavadinimas, biologinio vaisto serijos numeris)	Vartojimo būdas ..... Paros dozė ..... Indikacijos (kokių tikslų vaistas buvo vartojamas) .....																								
Pradėtas vartoti ..... m ..... mėn. d. Baigtas vartoti ..... m ..... mėn. d.																									
INR aprašymas .....																									
INR pradžia ..... m ..... mėn. d. .... val. INR pabaiga ..... m ..... mėn. d. .... val.																									
Ar manote, kad įtariama INR sukėlė sunkių padarinių? <input type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne Jei taip, pateikite atitinkamą padarinį: mirtis, pavojaus gyvybei, hospitalizavimas, stacionarinio gydymo trukmės pratęjimas, ilgalaikis ar reikšmingas neįgalumas, nedarbingumas, apsigimimas .....																									
INR baigtis (tinkamą variantą pateikite): pacientas pasveiko, sveiksta, INR tęsiasi, kita .....																									
Ar vaistas, kuris, tikėtina, sukėlė INR, buvo vartojamas (tinkamą variantą pateikite): per klaidą vartotas ne tas vaistas, neteisingas vaisto paruošimas, vartojimo būdas, klaidinga dozė, atsitiktinis ar sąmoningas vaisto perdozavimas, piktnaudžiavimas vaistu, kita? .....																									
Kiti vaistai, vartoti kartu su vaistu, kuris, tikėtina, sukėlė INR (įrašykite pavadinimus). Įsigu kitų vaistų neverteta, įrašykite žodį „neverteto“	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Vaistų vartojimas</th> <th rowspan="2">Indikacijos</th> </tr> <tr> <th>vartojimo būdas</th> <th>paros dozė</th> <th>pradžia (data)</th> <th>pabaiga (data)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Vaistų vartojimas				Indikacijos	vartojimo būdas	paros dozė	pradžia (data)	pabaiga (data)															
Vaistų vartojimas				Indikacijos																					
vartojimo būdas	paros dozė	pradžia (data)	pabaiga (data)																						
Papildoma informacija apie INR (pvz.: anamnezė (alerginės reakcijos ir kt.), tyrimų rezultatai,																									

Įtariama vaistų sąveika, INR atsiradimo pakartotinis pavartojus vaisto ir kt.) .....
Pranešėjo asmens vardas, pavardė .....
Įstaiga, adresas .....
Specialybė .....
Telefonas, el. paštas ..... Data .....
Prisipažinti su savo kontaktiniais duomenimis, kad Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos gali su jais susisiekti. Patvirtinti samana duomenų yra konfidencialūs ir neturi būti atskleidžiami kitiems asmenims.
Formą galima gauti pataliki šiais būdais: - raštu adresu: Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos, Žemėgala g. 139A, LT-09120 Vilnius; - nemokama fikso numeris (8 800) 20 131; - el. p. <a href="mailto:NepageidaujamaR@vkt.lt">NepageidaujamaR@vkt.lt</a> Formą galite internete, adresu <a href="http://www.vkt.lt">http://www.vkt.lt</a>
Ši forma skirta ir valstybės institucijoms, staigoms už sveikatos priežiūrą bei farmacinę veiklą, taip pat samana sveikatos priežiūrai įstaigoms ir farmacinę veiklą vykdančioms juridinėms asmenims bei sveikatos priežiūrai ir farmacijos specialistų organizacijoms.



VVKT - Task completion X VVKT2016Ataskaita (1).p X European Medicines Ag X

Saugi | https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv

Taikomosis programos | Atsijungti | Division of Clinical Ph | Dokumentų valdymo | Jolanta Gulbinovič - | LHMT - Orų prognoz | Portalo Prisijungti | Service update now | Importuota iš „IE“ | EUnethTA Intranet | EMA PSUR Repository | Vilniaus universiteto | Vartotojui - tik saugi

VAPRIS LT Vaisių paieška Fizinų asmenų licencijų paieška Juridinių asmenų licencijų paieška Pateikti INR pranešimą Prisijungti

## Įtariamos nepageidaujamos reakcijos pranešimas

Dėmesio

←

Pastaba. Jei esate Sveikatos priežiūros specialistas, pranešimą apie INR prašome pateikti prisijungus prie VAPRIS.

Pranešusio asmens informacija

←

Vardas Pavardė (arba inicialai) \*

Adresas \*

Telefonas \*

El. paštas

Paciento informacija

←

Įtariama nepageidaujama reakcija pasireiškė: \*

☐ Jums pačiam

☐ Jūsų vaikui

☐ Kitam asmeniui

Inicialai \*

Amžius \*

Lytis \*

☐ Vyras

☐ Moteris

Svoris

Ūgis

## Ką reiškia juodasis trikampis?



### Europos Sąjungoje (ES) taikomas naujas būdas žymėti ypač atidžiai stebimus vaistus.

Tokių vaistų pakuotės lapelyje pateikiamas apversto juodojo trikampio simbolis ir paaiškinamasis sakiny:

#### ▼ „Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną.“

Rūpestingai stebimi visi ES rinkai pateikti vaistai, tačiau pažymėtieji juoduoju trikampiu stebimi dar atidžiau.

Taip yra todėl, kad apie šiuos vaistus turima mažiau informacijos nei apie kitus, pavyzdžiui, dėl to, kad jie yra rinkoje nauji.

Tai nereiškia, kad vaistas yra nesaugus.

### Kaip pranešti apie šalutinį vaisto poveikį?

Turėtumėte pranešti apie bet kokią įtariamą vartojamo vaisto (ypač jei jis pažymėtas juoduoju trikampiu) šalutinį poveikį.

Pranešti galite savo gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

Apie įtariamą šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai savo šalies vaistų reguliavimo institucijai naudodamiesi savo šalies pranešimo apie šalutinį poveikį sistema. Informacija, kaip tai padaryti, pateikiama jūsų vartojamo vaisto pakuotės lapelyje arba šalies vaistų kontrolės institucijos interneto svetainėje.

Pranešdami apie šalutinį poveikį, padedate vaistų kontrolės institucijoms įvertinti, ar tam tikro vaisto nauda išlieka didesnė už keliamą riziką.



### Kodėl vaistai yra stebimi po to, kai jie įregistruojami?

Sprendimą suteikti leidimą prekiauti vaistais Europos reguliavimo institucijos priima įvertinusios laboratorinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatus.

Prekiauti leidžiama tik tais vaistais, kuriuos ištyrus įrodyta, kad jų nauda yra didesnė už keliamą riziką. Taip užtikrinama, kad pacientai gautų gydymą, nepatirdami nepriimtino šalutinio poveikio.

Klinikiniai tyrimai paprastai trunka tik nustatytą laikotarpį ir kontroliuojamomis sąlygomis tiriamas ribotas pacientų skaičius.

Realiaame gyvenime vaistą vartoja daug daugiau ir įvairesnių pacientų. Jie taip pat gali sirgti kitomis ligomis ir vartoti kitus vaistus.

Kai kuris retesnis šalutinis poveikis gali būti pastebimas tik tuomet, kai vaistas vartojamas ilgą laiką ir jį vartoja didesnis skaičius žmonių.

Todėl pradėjus prekiauti vaistais itin svarbu toliau stebėti jų saugumą.

Papildomai stebimų vaistų pavyzdžiai – nauji vaistai, kuriems leidimas prekiauti suteiktas po 2011 m. pradžios, ir vaistai, su kuriais kontrolės institucijos prašo atlikti daugiau tyrimų, pavyzdžiui, ilgalaikio vartojimo ar reto šalutinio poveikio klininius tyrimus.

Jūsų šalies vaistų kontrolės institucijos interneto svetainė:

[www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)

Daugiau informacijos rasite  
internetu svetainėje [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)



[http://www.ema.europa.eu/docs/LT\\_LT/document\\_library/Other/2013/09/WC500150608.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/Other/2013/09/WC500150608.pdf)



← Atgal

IMBRUVICA  ▼

IMBRUVICA | Registruotas

**Veikliosios medžiagos:** Ibrutinibas | **Stiprumas:** 140 mg | **Forma:** kietosios kapsulės

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal		O	C	E		Status
Adcetris	brentuximab vedotin	Hodgkin Disease Lymphoma, Non-Hodgkin	25/10/2012	▼	O	C			Authorised
Aldurazyme	laronidase	Mucopolysaccharidosi s I	10/06/2003	▼			E		Authorised
Amyvid	florbetapir ( <sup>18</sup> F)	Radionuclide Imaging	14/01/2013	▼					Authorised
Arzerra	ofatumumab	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell	19/04/2010	▼	O	C			Authorised
Atriance	nelarabine	Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	22/08/2007	▼	O		E		Authorised
ATryn	antithrombin alfa	Antithrombin III Deficiency	28/07/2006	▼			E		Authorised
Aubagio	teriflunomide	Multiple Sclerosis	26/08/2013	▼					Authorised
Benlysta	belimumab	Lupus Erythematosus, Systemic	13/07/2011	▼					Authorised

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamais nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inflectra 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienam

\* Inflik  
hibridas

Visos p

### Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

#### Inflectra 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Infliksimabas

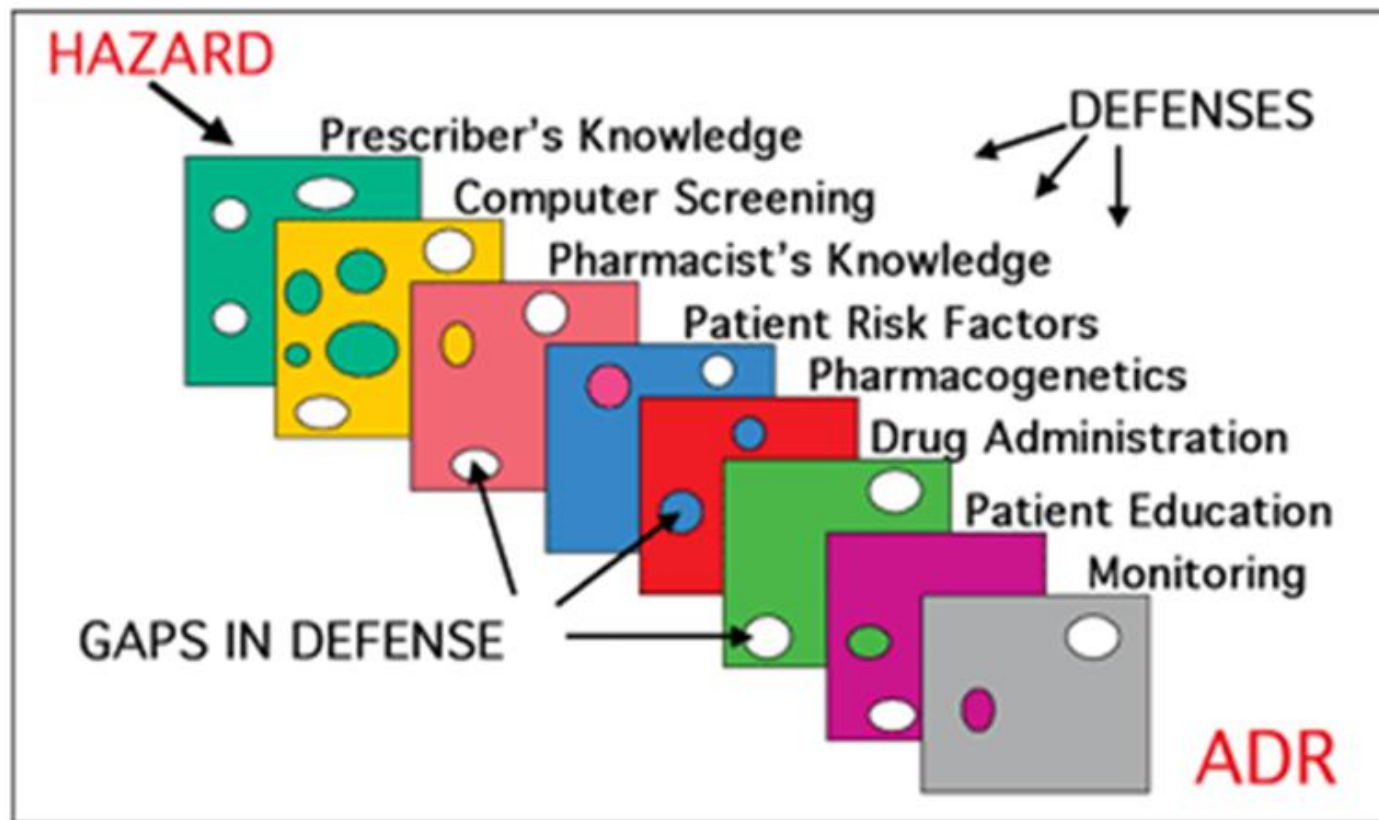
▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos Ispėjamąją paciento kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradedant gydymą ir gydymo Inflectra metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.



# Rizika ir jos mažinimas



**Figure 1**—The Swiss cheese model of adverse drug outcomes. The hazard initiates a “hazard arrow” (in our case a drug interaction) that must traverse the defenses in order for an ADR to occur. The holes in the cheese represent gaps in the defenses.  
ADR = adverse drug reaction.

