

Nepageidaujamas vaistų poveikis Farmakologinis budrumas

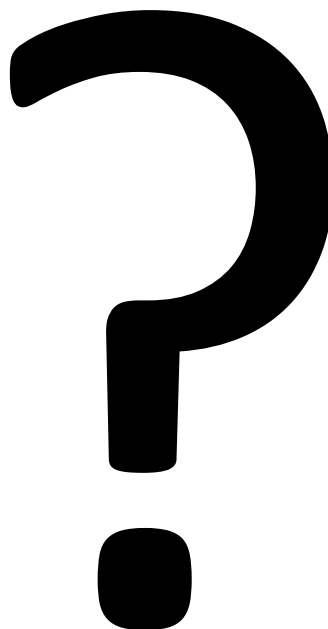
Prof. dr. Jolanta Gulbinovič



McHUMOR.com by T. McCracken



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

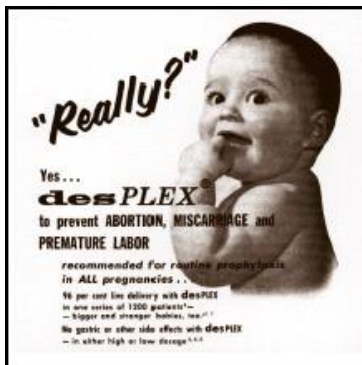


Forma Nr. 1001 Prisiekimas dėl pateiktos informacijos tikrumo ir patikimumo. Mano vardas: _____ Mano pavardė: _____ Mano gimimo data: _____ Mano gimimo vieta: _____ Mano gyvenamasis adresas: _____ Mano telefonas: _____ Mano elektroninis paštas: _____ Mano pasirašymas: _____ Mano pareiga: _____	Forma Nr. 1002 Prisiekimas dėl pateiktos informacijos tikrumo ir patikimumo. Mano vardas: _____ Mano pavardė: _____ Mano gimimo data: _____ Mano gimimo vieta: _____ Mano gyvenamasis adresas: _____ Mano telefonas: _____ Mano elektroninis paštas: _____ Mano pasirašymas: _____ Mano pareiga: _____
--	--

Įvykiai pakeitę pasaulį



- 1937
- Sulfanilamido eliksyras
- Streptokokinei infekcijai gydyti
- Skystoji sulfanilamido forma, tirpiklis – dietilenglikolis (aušinamasis skystis [*antifreeze*])
- 107 pacientai mirė



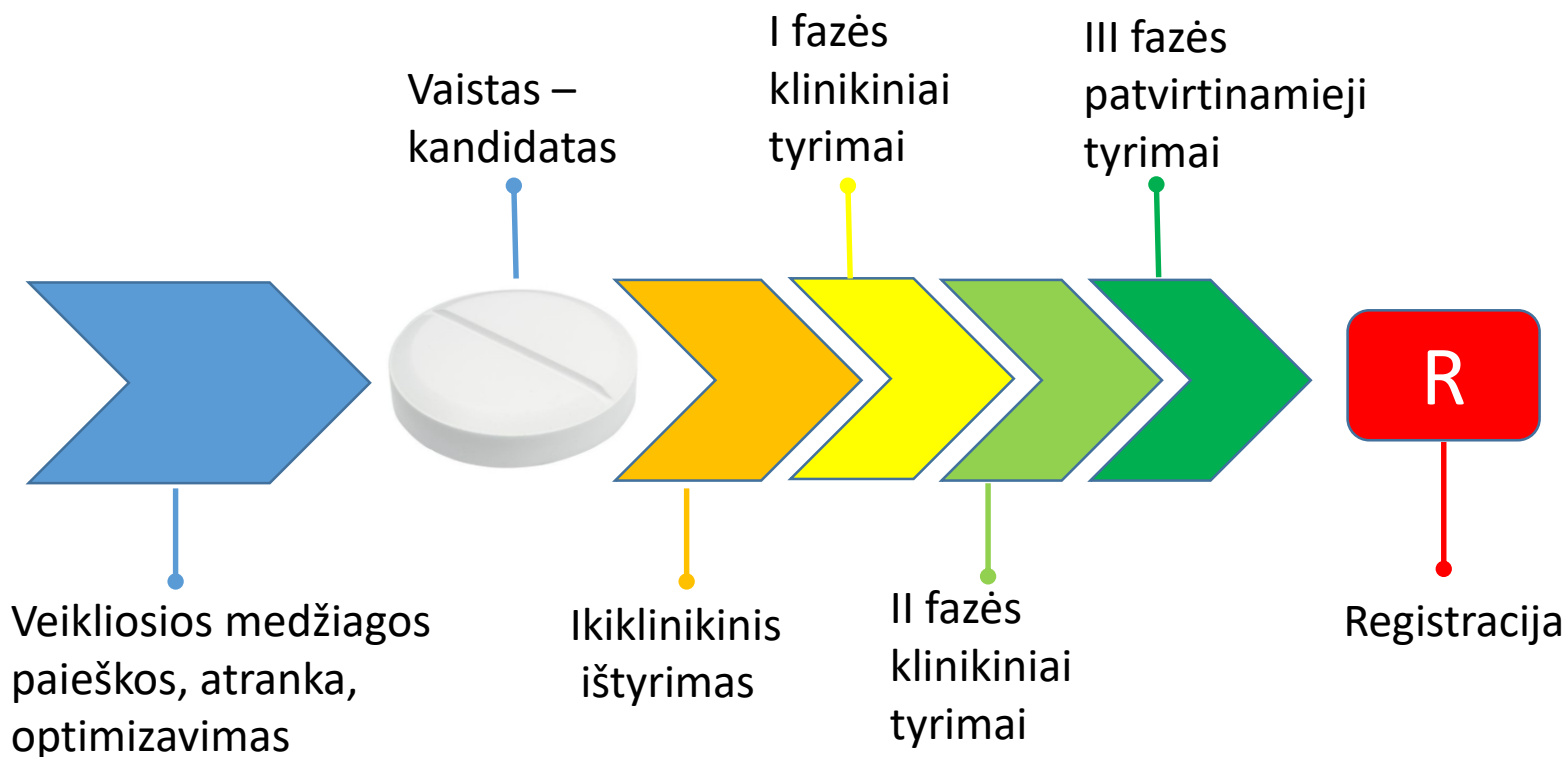
1938-1970..

- Dietilstilbestrolis
- Spontaninis abortas
- Krūties vėžio rizika ↑ 40%
- Dukterims: ↑ makšties ir gimdos kaklelio rizika, nevaisingumas



- 1961
- Talidomidas
- Svajonių vaistu nuo nemigos
- Slopino nėščiųjų rytinį pykinimą
- Periferinis neuritas, apsigimimai: fokomelija, kurtumas, aklumas, „kiškio“ lūpa, „vilko“ gomurys, vidaus organų defektai

Vaisto kelias į rinką



Vaisto registracijos procedūra



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



Problemos

- Ilgas kelias nuo vaisto sukūrimo iki patekimo į rinką
- Dideli vaisto kūrimo ir ištyrimo kaštai
- Vaistas vėlai pasiekia pacientą
- Nepatenkinami pacientų ir sveikatos apsaugos poreikiai



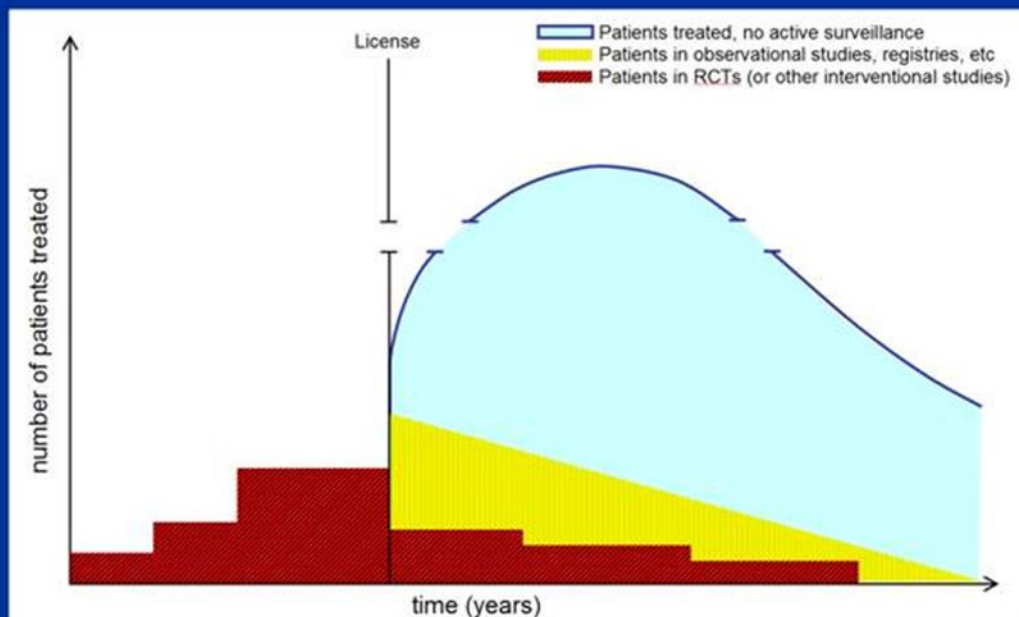
Sprendimo būdai

- Sutrumpinti vaisto tyrimus iki registracijos
 - Registracija su sąlyga
 - Registracija išskirtinėmis sąlygomis
 - Adaptuota registracija
- Vaistą toliau tirti po registracijos



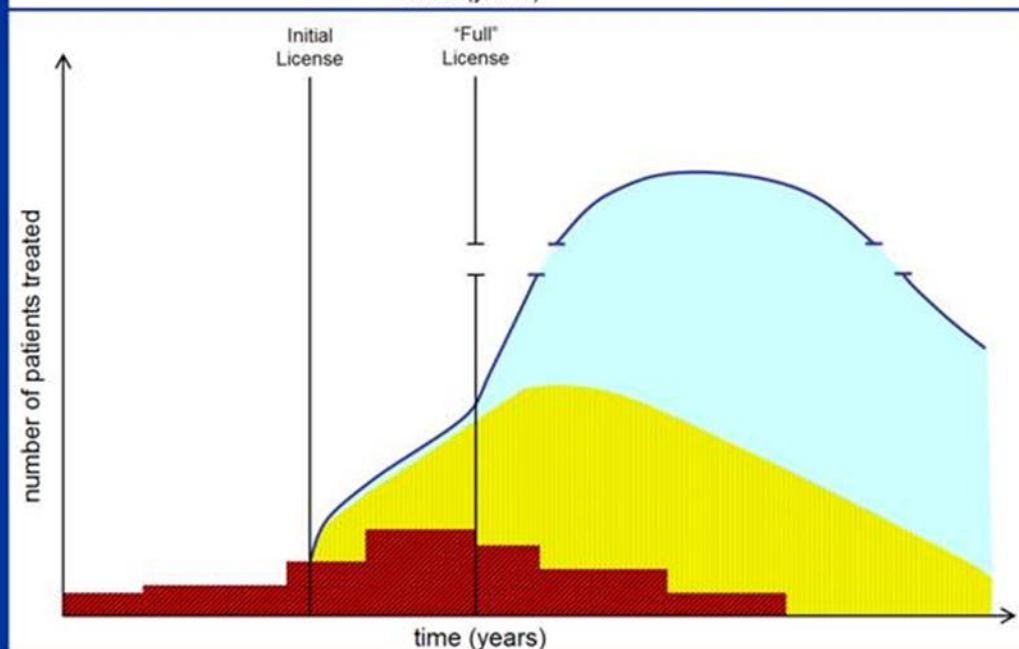
Adaptuota registracija

- Mokslinė vaistų vystymo ir duomenų generavimo koncepcija
- Interaktyvus vystymas
 - Registracija pakopomis, pradedant nuo ribotos pacientų grupės ir vėliau išplečiant didesnei pacientų grupei
 - Registruojamas su sąlyga remiantis pirminiais preliminariais duomenimis, vėliau N/R santykis patvirtinamas
- Klinikiniai tyrimai tęsiami ir po vaisto registracijos
- Įrodymai renkami realiame gyvenime klinikinių tyrimų duomenims papildyti



Current scenario:

Post-licensing, treatment population grows rapidly; treatment experience does not contribute to evidence generation



Adaptive Licensing:

after initial license, number of treated patients grows more slowly, due to restrictions; patient experience is captured to contribute to real-world information

NVR sukeliama našta

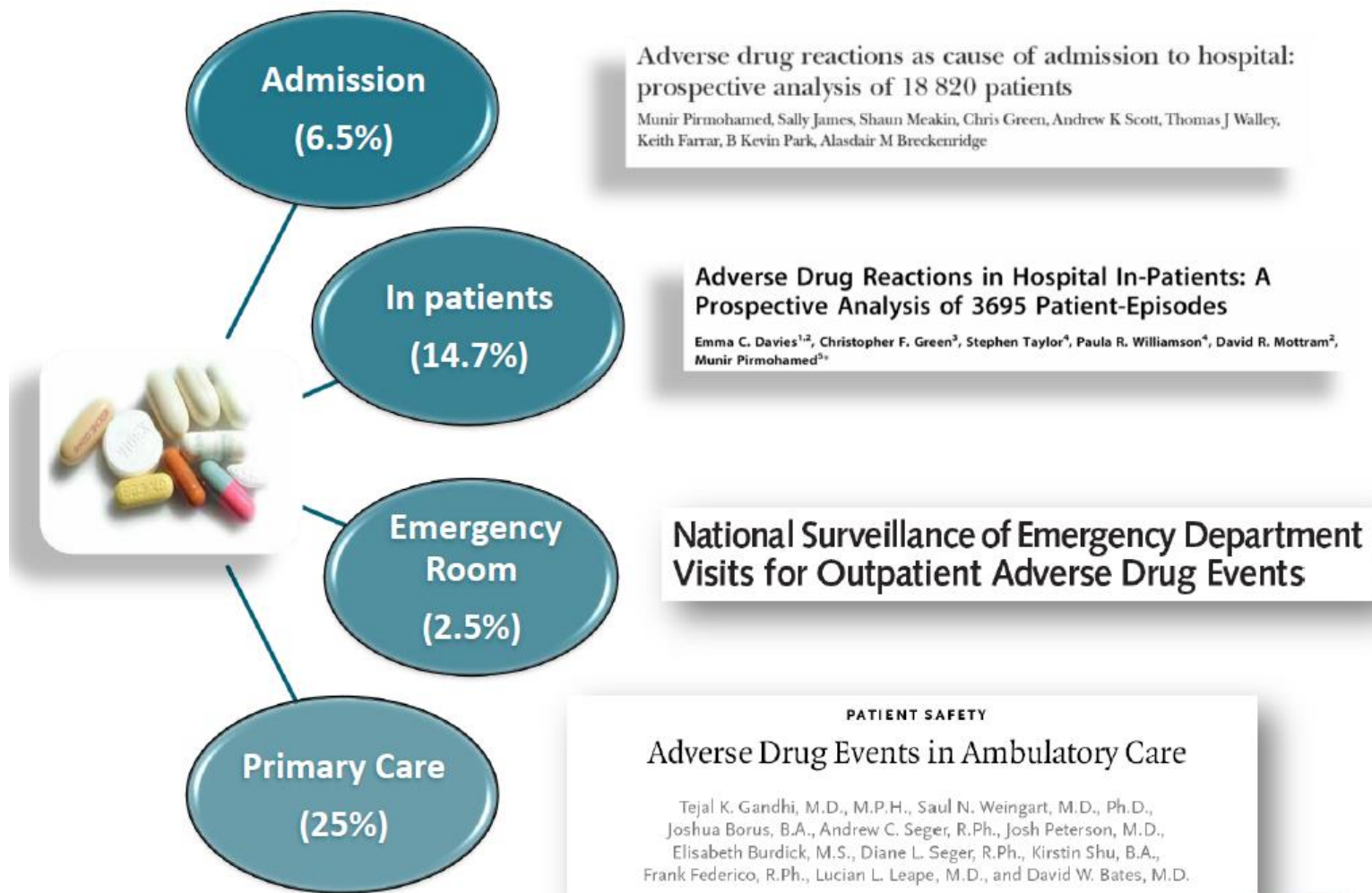


Table 2. National Estimates of Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older U.S. Adults, According to Therapeutic Category, 2007–2009.*

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.

Svarbu pranešti apie nepageidaujamą reakciją



Vaistų
gamintojas

Kodėl svarbu pranešti apie NVR

- Nepranešama apie reakciją, nesidalinama patirtimi
- Kiti gydytojai nežino, kad gali ištikti tokia reakcija
- Vaistas gali būti vėl paskiriamas tam pačiam ar kitam panašiam pacientui
- Nukenčia pacientas
- Informacija ir žinios neperduodamos
- Pasidalinama patirtimi
- Kaupiama informacija
- Įvertinami gauti pranešimai ir priimamas sprendimas
- Keičiama informacija apie vaistą ar imamasi kitų priemonių saugiam vaistų vartojimui užtikrinti
- Kitas pacientas apsaugomas

<https://youtu.be/NeR8pen1T5M>

Apibūdinimai

- **Nepageidaujamas įvykis, reiškinys (*adverse event*)**
 - Bet koks nepageidaujamas įvykis, nutikęs pacientui vartojant medicininį produktą, kurio priežastis nebūtinai susijusi su gydymu
 - Klinikiniai tyrimai
- **Nepageidaujama reakcija (*adverse drug reaction*)**
 - Žalingas ir netyčinis atsakas į medicininį produktą. Priežastinis ryšys su vaistu bent jau įmanomas (*reasonably possible*). Produktas gali būti vartojamas pagal registruotas sąlygas arba jų nesilaikant (ne pagal indikaciją, perdozavus, neteisingai vartojant, piktnaudžiaujant, gydymo klaida) ar gali paveikti darbo vietoje (*occupational exposure*)

Nepageidaujamų reakcijų klasifikacija

- Pagal reikšmingumą (reguliacinis požiūris)
- Pagal sunkumą (klinikinis požiūris)
- Pagal dažnumą
- Pagal tikėtinumą (tikėtina/netikėta)
- Pagal išvengiamumą
- Farmakologinė/klinikinė klasifikacija

Reikšmingumas/sunkumas

- **Sunkius padarinius sukėlusi (reikšminga) nepageidaujama reakcija (*serious*)** – nepageidaujama reakcija, dėl kurios asmenį
 - ištiko mirtis, kilo pavojus jo gyvybei,
 - teko jį hospitalizuoti ar pailginti jo stacionarinio gydymo trukmę,
 - jam išsivystė ilgalaikis ar reikšmingas neįgalumas, nedarbingumas
 - arba apsigimimas.
 - Kitos reakcijos laikomos nesunkius padarinius sukėlusiomis nepageidaujamomis reakcijomis.
- Lengva (praėjo savaime)
- Vidutinio sunkumo (reikėjo medicininės intervencijos, galbūt ir hospitalizacijos)
- Sunki (reikalaujanti intensyvaus gydymo)
- Mirtina

Nepageidaujamų reakcijų dažnis

- *Labai dažnos* $> 1/10$ ($> 10\%$)
 - *Dažnos* $> 1/100$ ir $< 1/10$ ($> 1\%$ ir $< 10\%$)
 - *Nedažnos* $> 1/1,000$ ir $< 1/100$ ($> 0,1\%$ ir $< 1\%$)
 - *Retos* $> 1/10,000$ ir $< 1,000$ ($> 0,01\%$ ir $< 0,1\%$)
 - *Labai retos* $< 1/10,000$ ($< 0,01\%$)
-
- 1:3 taisyklė

Tikėtinumas

- Tikėtina
- Įrašyta vaisto informaciniame lapelyje (PCS, PL)
- Pvz., hepatitas
- Netikėta
- Pakitęs reakcijos pobūdis, sunkumas
- Pavyzdžiui:
 - Įrašytas hepatitas, pasireiškę kepenų nekrozė
 - Įrašytas laikinas erekcijos sutrikimas, kuris praeina nebevartojant vaisto, tačiau nutraukus vaisto vartojimą, erekcija neatsistato ir po kelių mėnesių ar metų

Šalutinių reakcijų tipai

Reakcijos tipas	Apibūdinimas
A. Susijusios su doze	Numatomos, ūminės, susijusios su vaisto veikimo mechanizmu
B. Nesusijusios su doze	Nenumatomos (idiosinkrazinės), nesusijusios su vaisto veikimo mechanizmu
C. Susijusios su doze ir laiku	Lėtinės
D. Susijusios su laiku	Uždelstos
E. Nutraukimo	Vartojimo pabaigos
F. Netikėta gydymo nesėkmė	Neefektyvus gydymas

Lancet 2000; 356: 1255–59

A. Su doze susijusios reakcijos

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
•Dažnos •Paaiškinamos vaisto farmakologiniu poveikiu •Numatomos •Retai mirtinos	•Toksiniai reiškiniai: apsinuodijimas digoksinu, serotonininio sindromas vartojant SSRI, aminoglikozidų sukeltas nefrotoksiškumas •Šalutiniai reiškiniai: anticholinerginis TCA poveikis	•Sumažinti dozę ar nutraukti vaisto vartojimą •Įvertinti kartu vartojamų vaistų poveikį

B. Su doze nesusijusios reakcijos

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
•Nedažnos/retos •Nesusijusios su vaisto farmakologiniu poveikiu •Nenumatomos •Dažnai mirtinos	•Imunologinės reakcijos: padidėjęs jautrumas penicilinui •Idiosinkrazinės reakcijos: Ūminė porfirija Piktybinė hipertermija Pseudoalergija (pvz., ampicilino bėrimas)	•Nutraukti vaisto vartojimą ir daugiau niekada jo nebevartoti

C. Susijusios su doze ir laiku (lėtinės)

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
•Nedažnos •Priklauso nuo kumuliacinės dozės	•Pagumburio-hipofizės-antiksčių ašies slopinimas dėl gliukokortikoidų vartojimo •Doksorubicino sukeliamas kardiotoksiškumas	•Sumažinti dozę ar nutraukti vaisto vartojimą tam tikram laikotarpiui

D. Susijusios su laiku (vėlyvos)

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
•Nedažnos •Paprastai susijusios su doze •Pasireiškia po tam tikro laiko vartojant vaistą	•Teratogeninis poveikis (makšties adenokarcinoma dėl dietilstilbestolio) •Kancerogenezė •Vėlyvoji diskinezija	•Dažnai nepagydoma

E. Nutraukimo reakcijos

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
•Nedažnos •Pasireiškia greitai po vaisto nutraukimo	•Opiatų nutraukimo sindromas •Benzodiazepinų nutraukimo sindromas •Miokardo išemija dėl beta-blokatorių nutraukimo	•Vėl pradėti vartoti vaistą, nutraukti laipsniškai

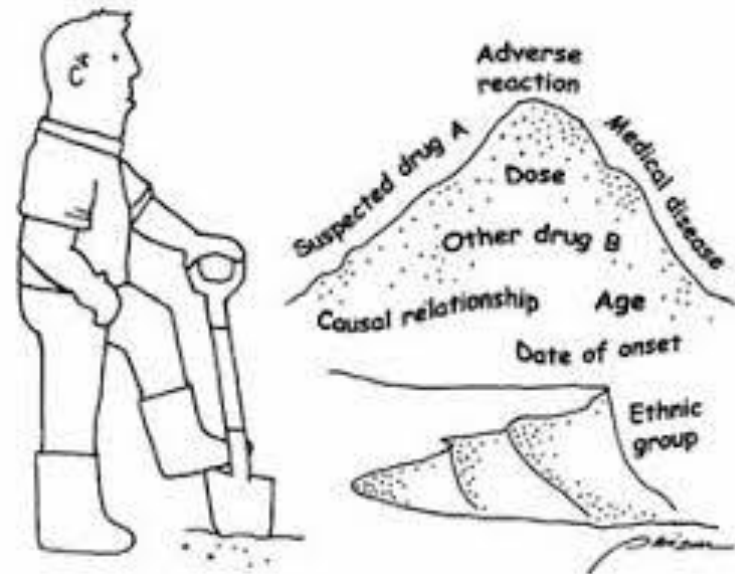
F. Netikėta gydymo nesėkmė

Požymiai	Pavyzdžiai	Priemonės
• Dažnos • Susijusios su doze • Dažnai sukeltos vaistų sąveikos	• Neadekvati geriamųjų kontraceptikų dozė, pvz. dėl kartu vartojamų fermentų induktorių	• Keisti vaisto dozę • Įvertinti kartu vartojamus vaistus

Priežastinis ryšys

Požiūris

- Pacientas
- Gydantis gydytojas
- Vaisto gamintojas
- Vaistų kontrolės tarnyba



NVR diagnozė ir priežastinis ryšys

- Paciento ligos diagnozė
- NVR diagnozė
- Diferencinė diagnozė (pagalvoti apie NVR)
- Įvertinti, kokius vaistus pacientas vartoja (visus! Ir maisto papildus)
- Įvertinti, ar simptomas/sindromas gali būti sukeltas vaistų
- Reakcijos atsiradimo laikas
- Tyrimų duomenys
- Gydyimas (dozės keitimas, vaisto nutraukimas) ir paciento stebėjimas

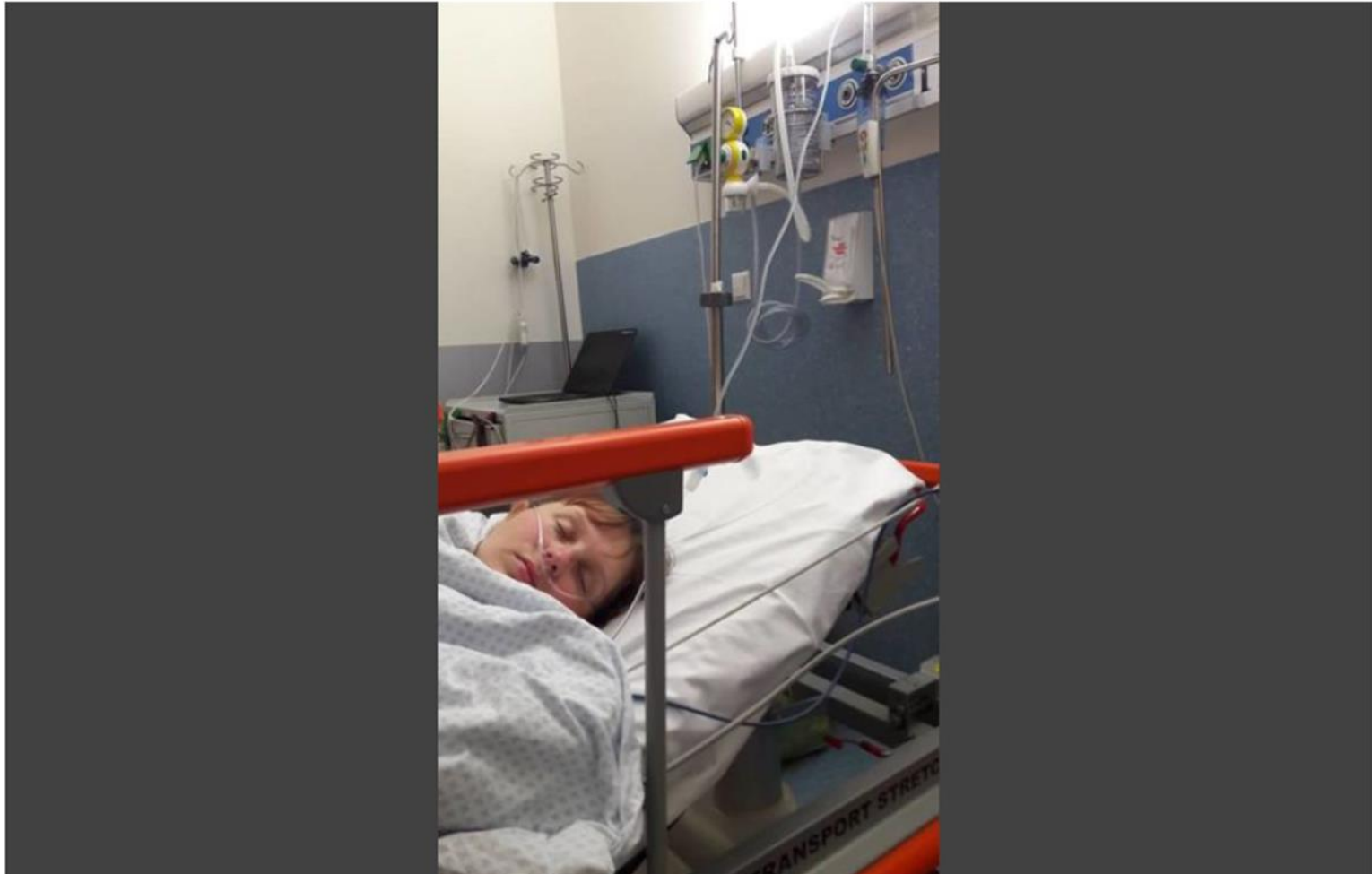
Priežastinis ryšys (PSO/UMC)

Priežastinis ryšys	Apibūdinimas
Tikras (<i>certain</i>)	- Klinikinis įvykis (įskaitant laboratorinius rodiklius), kurio pasireiškimo laikas susijęs su vaisto vartojimu, ir kurio negalima paaiškinti liga, kitais vaistais ar chemikalais - Nutraukus vaisto vartojimą reiškinys išnyksta (<i>dechallenge</i>) - Reiškinį galima paaiškinti farmakologiškai ar fenomenologiškai; pakartotinai pavartojus vaistą, reakcija pasikartoja (<i>rechallenge</i>)
Tikėtinas (<i>probable/likely</i>)	Klinikinis reiškinys, laike susijęs su vaisto vartojimu, kurį mažai tikėtina, kad sukėlė liga ar kiti vaistai bei chemikalai, ir kuris silpnėja nutraukus vaisto vartojimą (<i>dechallenge</i>)
Galimas (<i>possible</i>)	- Klinikinis reiškinys, laike susijęs su vaisto vartojimu, tačiau kurį galėjo sukelti ir esama liga ar kiti vaistai ar chemikalai - Informacijos apie vaisto nutraukimą nėra, arba ji neaiški
Mažai tikėtinas (<i>unlikely</i>)	Klinikinis reiškinys, kurį dėl laiko sąsaja su vaisto vartojimu, mažai tikėtina, kad sukėlė vaistas; jį galėjo sukelti kiti vaistai, chemikalai, ar esanti liga
Sąlyginis/ neklasifikuotas (<i>conditional/unclassified</i>)	Klinikinis reiškinys, praneštas kaip nepageidaujama reakcija, tačiau apie kurį trūksta būtiniausios informacijos, arba kurio papildoma informacija vertinama
Nevertinamas/ neklasifikuotinas (<i>unassessable/unclassifiable</i>)	Pranešimas apie nepageidaujamą reakciją, kurio negalima įvertinti dėl nepakankamos ar prieštaringos informacijos, kurios negalima patikrinti ar papildyti

- A case of fulminant liver failure was reported. The case involved a 26-year-old female patient who was participating in the observational Study. Relevant medical history included autoimmune thyroiditis and obesity (body mass index = 30 to 35 kg/m²). The patient had no reported medical history of liver disease; however, on 02 January 2017, serum transaminases were mildly elevated with AST 42.2 U/L (reference range <35 U/L) and ALT 84.8 U/L (reference range <35 U/L). Transaminase levels had returned to baseline prior to initiation of daclizumab beta. Prior to initiation of daclizumab beta therapy, treatment for MS included high dose intravenous (IV) steroids.
- The patient started daclizumab beta therapy in January 2017 and received a total of 4 doses prior to the onset of the event. Monthly liver test monitoring was conducted while treatment with daclizumab beta was ongoing, and all results were within normal limits, including laboratory tests conducted 6 days prior to the last daclizumab beta dose. On 17 January 2017, serum transaminases were within reference range, and daclizumab beta treatment was started the next day. Concomitant medications included oral contraceptives and tizanidine 2 mg/day (started in March 2017). The patient became ill 25 days following the last dose of daclizumab beta and was admitted to the hospital where liver failure was diagnosed 30 days after the last dose. The patient underwent a liver transplant the day following admission to the hospital. The patient developed severe GI bleeding and hemorrhagic shock and died 37 days after the last dose of daclizumab beta.

- Case described a 39-year-old male patient from the US with unknown medical history and concomitant medications who started daclizumab beta on 20 December 2016. On 05 April 2017, the patient experienced a seizure and fatal cardiac arrest. The cause of death was reported by an HCP as cardiac arrest; it is unknown whether an autopsy was performed. Causality was not assessed for either event. The seizure event was not confirmed by an HCP. The report did not contain further information regarding the seizure event, any treatment provided or intervention performed while in the emergency room, and other pertinent clinical details. It is unknown if the patient had a history of epilepsy.
- Case (Pancreatitis chronic; Solicited postmarketing) involved an adult female patient from the US who received daclizumab beta on unspecified dates and Tecfidera from 18 April 2014 to an unknown date. Past medical history and concomitant medications were not reported. The patient experienced chronic pancreatitis (onset unknown). Treatment for the event included ranitidine hydrochloride. No further information is available.

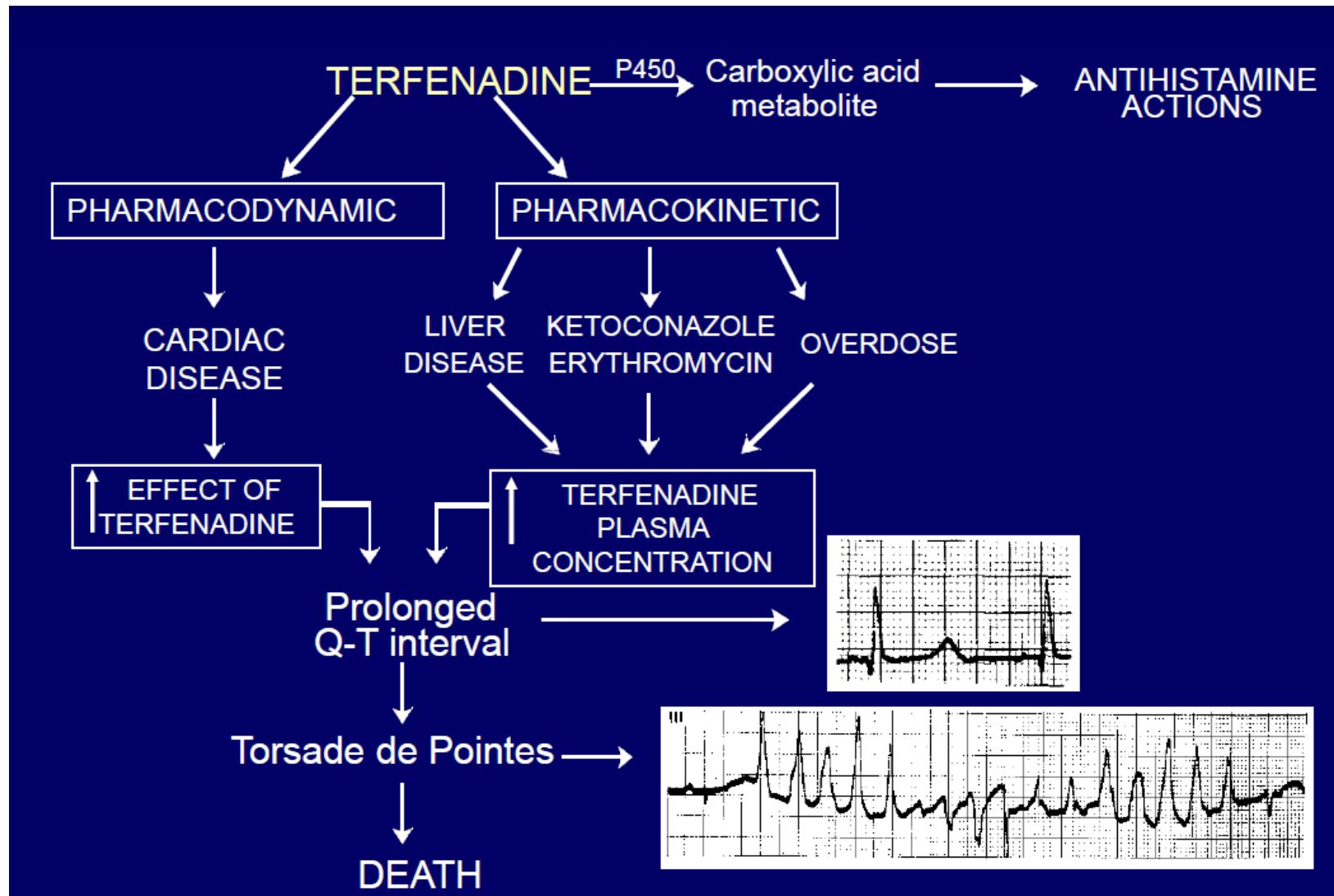
Po generinio vaisto vartojimo Elenos dukra atsidūrė reanimacijoje: sakote – ta pati veiklioji medžiaga?



Farmakologiškai numatomos NRV

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

Terfenadino kardiotoksinio poveikio mechanizmas

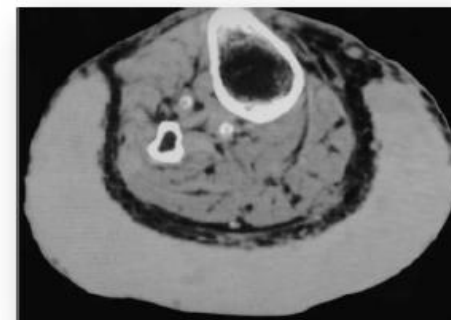
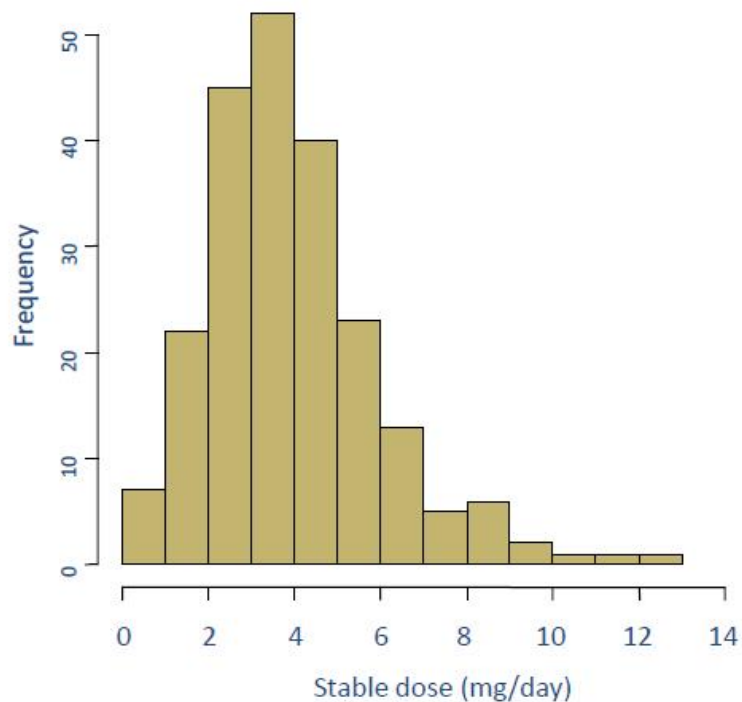


Varfarinas, vartojamas nuo 1954 m.

- Dozė (mg) per dieną
 - 0,5-20
- Dozė skiriasi
 - 40 kartų
- Didžiųjų kraujavimų dažnis
 - 2,6/100-pacientų-metų
- Pranešimų apie NRV dažnis
 - 3 vaistas pagal NRV

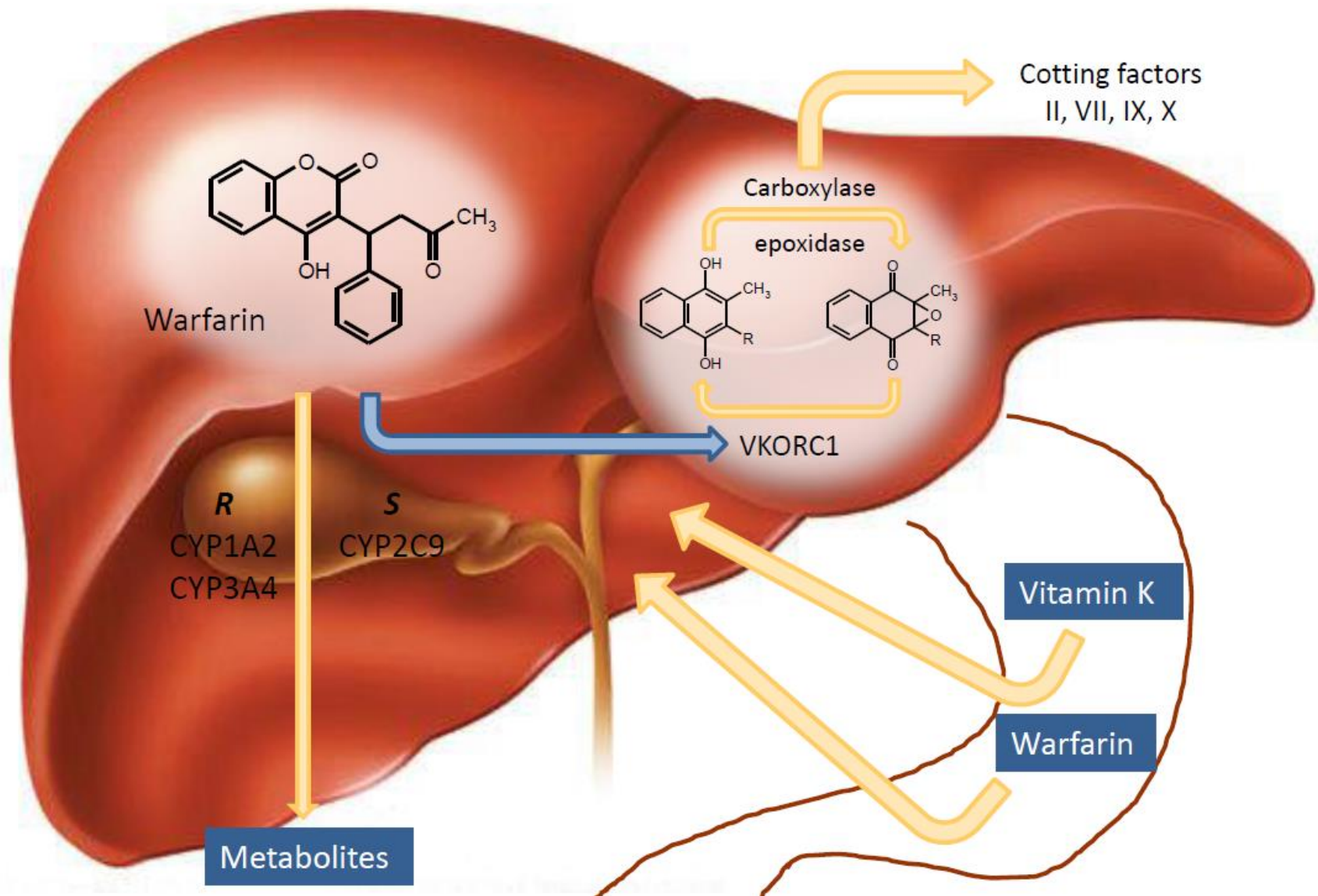


Dozės skirtumai



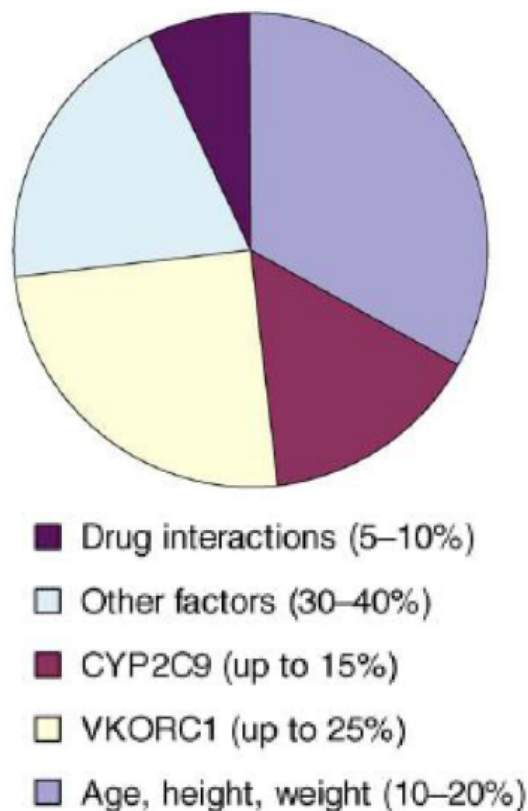
INR	Incidence Rate
<2	4.11
2.1-3.0	3.78
3.1-4.0	15.78
>4.1	99.26

Hylek et al, 2007



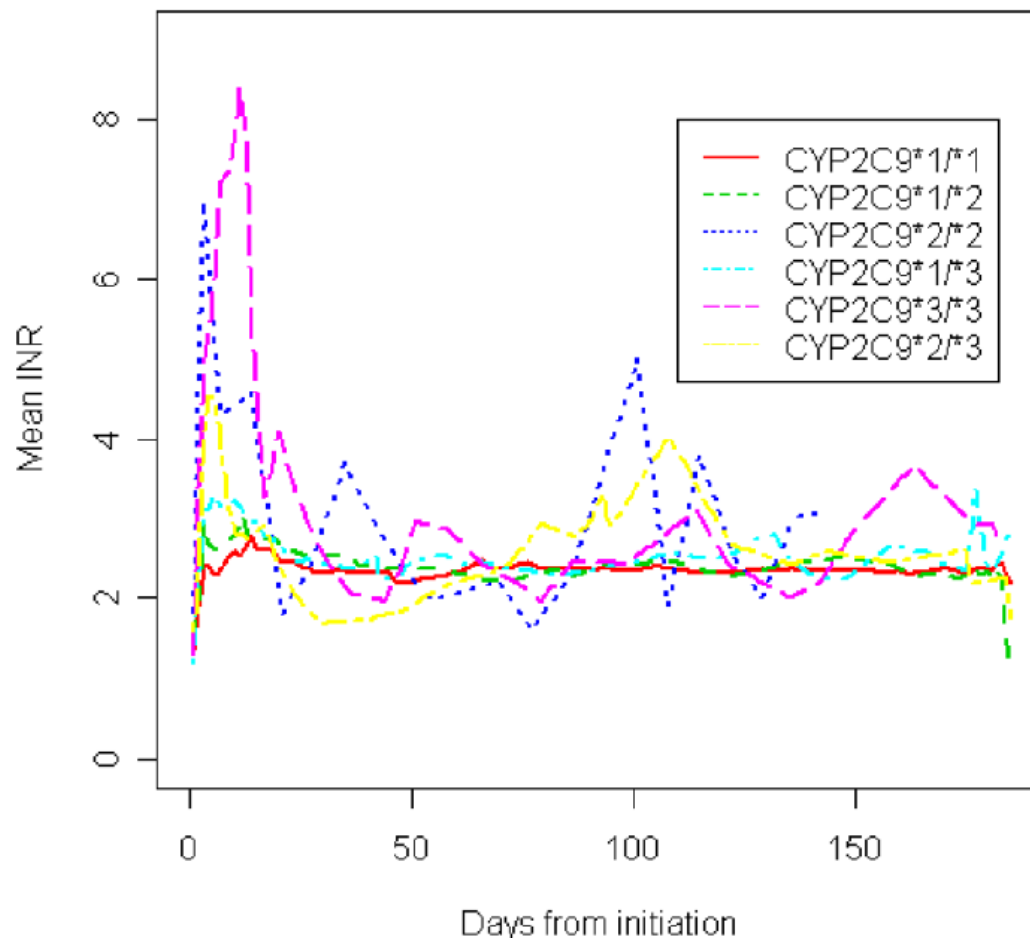
VKORC1 - *Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*

Krešėjimo slopinimo kontrolę lemia

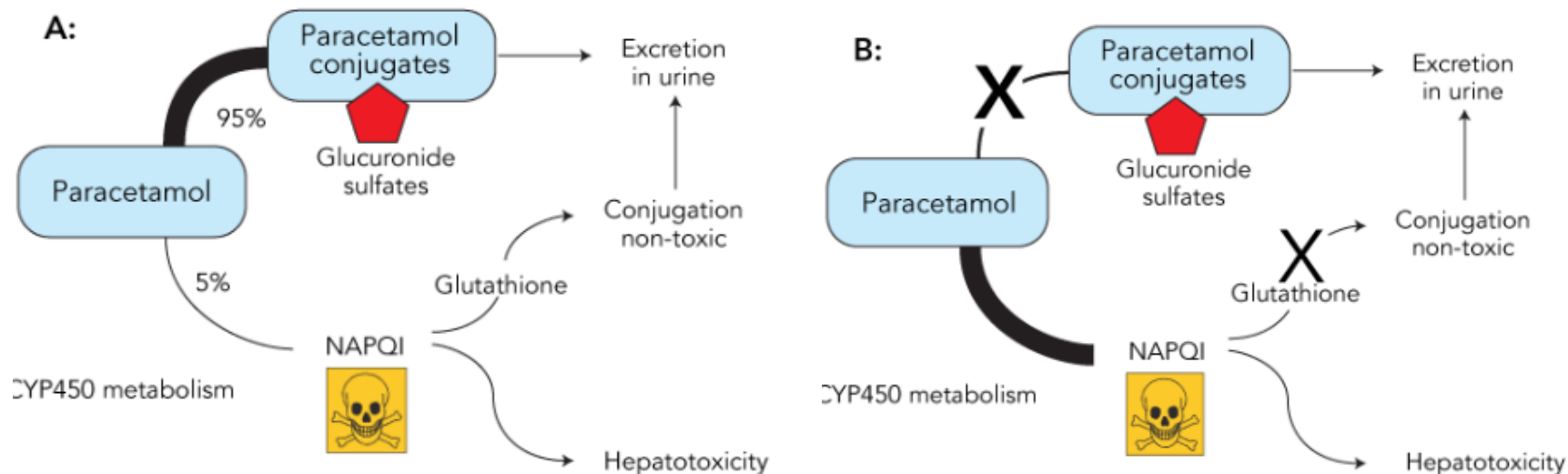


McLeod and Jonas, 2009

Mean INR profiles for 6-month follow-up



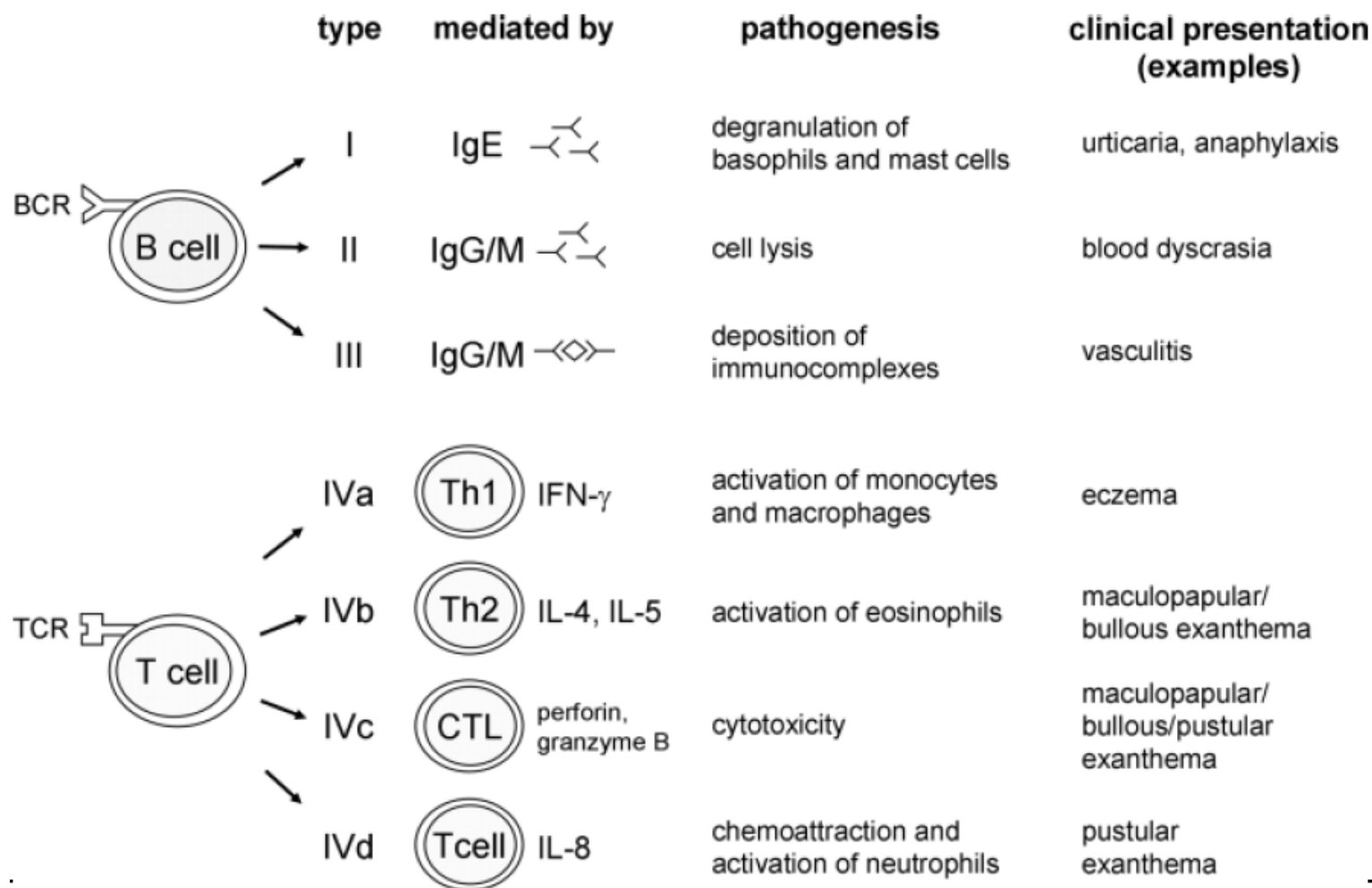
Paracetamolio metabolizmas



A: Sveikiems individams, apie 95% paracetamolio konjuguojama su gliukuronidais, kurie išsiskiria su šlapimu. Kita dalis konjuguojama su gliutathionu.

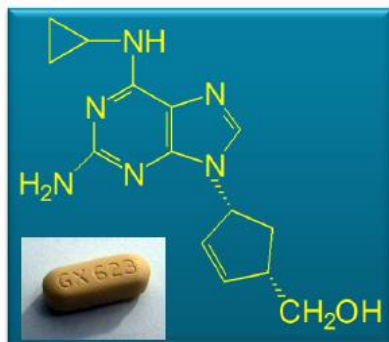
B: Badaujant, sutrikus konjugacijai ir esant gliutathiono trūkumui, kaupiasi hepatotoksinis metabolitas – N-acetil-p-benzokvinoniminas

Imuninės nepageidaujamos reakcijos



Padidėjęs jautrumas vaistams

Abakaviras



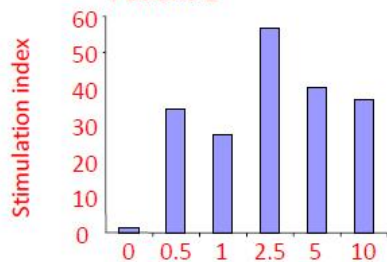
Clinical genotype

**Association with
HLA-B*5701**

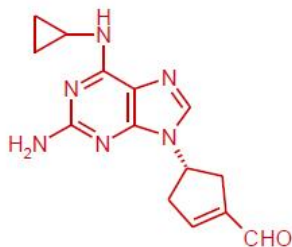
Clinical phenotype

Causal chemical

Patient 1



Immunological phenotype



Positive patch test

HLA-B*5701 genotipavimo įtaka abakaviro hiperjautrumo reakcijų dažniui

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

Vaistų sukkelto kepenų pažeidimo (DILI) asociacija su ir HLA alelėmis

<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

Apie kokias nepageidaujamas reakcijas būtina pranešti?

- Apie naujų vaistų nepageidaujamas reakcijas
- Apie reikšmingas, sunkius padarinius sukėlusias reakcijas
- Apie nepageidaujamas reakcijas, kurios neaprašytos lapelyje

**Ką reiškia
juodasis trikampis?**

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

Tokių vaistų pakuotės lapelyje pateikiamas apverto 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.

Prieš pradėdami apie šalutinį poveikį, padidėję 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 prima 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 gaus gydymą, nepažeidant nepažeidimo šalutinio poveikio.

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

Realiam gyvyje vaistą vartoja daug daugiau ir įvairnesnių pacientų. Jie taip pat gali sirgti kitomis ligomis ir vartoti kitus vaistus.

Kai kuris reikšmingas šalutinis poveikis gali būti pastebimas tik tuomet, kai vaistas vartojamas ilgą laiką ir / ar vartojama didesnė skaičiaus 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 praso atlikti daugiau tyrimų, pavyzdžiui, išgelusio vartojimo ar neto šalutinio poveikio klinikinius tyrimus.

Jūsų šalies vaistų kontrolės institucijos interneto svetainė:

www.vvkt.lt

Daugiau informacijos rasite interneto svetainėje www.ema.europa.eu



http://www.ema.europa.eu/docs/lt_LT/document_library/Other/2013/09/WC500150608.pdf

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 56 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 74 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 125 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Vienoje kietojoje kapsulėje yra 93 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietosios kapsulės

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IBRANCE 75 mg kietoji kapsulė
IBRANCE 100 mg kietoji kapsulė
IBRANCE 125 mg kietoji kapsulė
Palbociklibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. 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.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- 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, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IBRANCE
3. Kaip vartoti IBRANCE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IBRANCE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

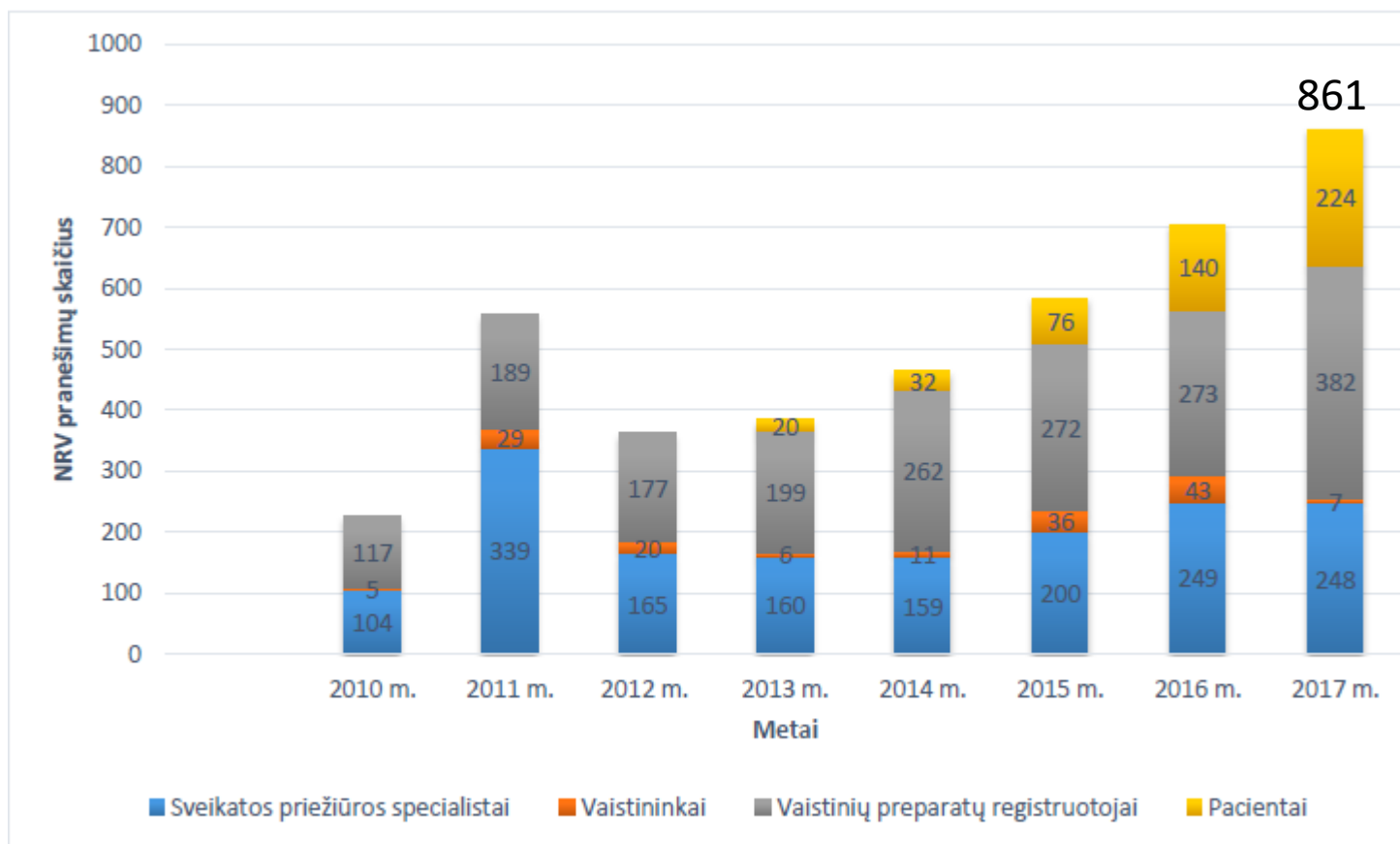
1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas

IBRANCE – tai vaistas nuo vėžio, kurio veikia medžiaga – palbociklibas.

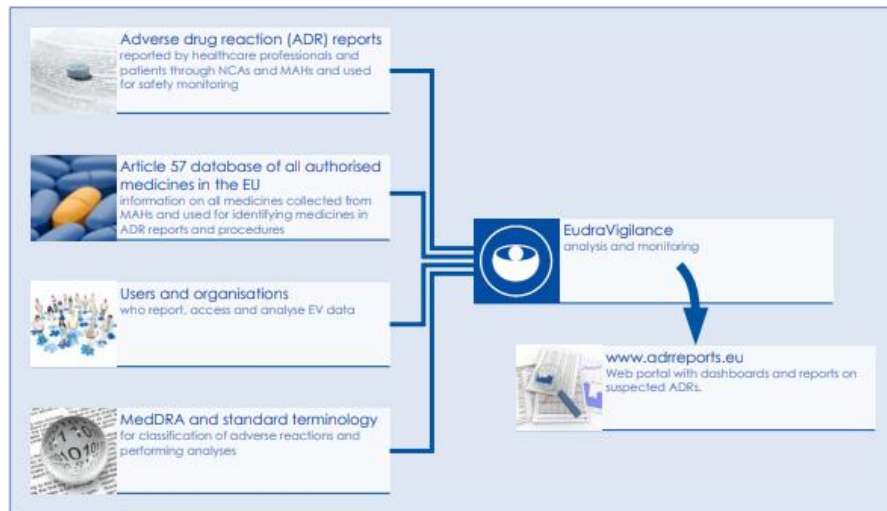
Palbociklibas veikia blokuodamas baltymus, vadinamus nuo ciklino priklausomomis 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazėmis, reguliuojančiomis ląstelių augimą ir dalijimąsi. Šių baltymų blokavimas gali sulėtinti vėžinių ląstelių augimą ir vėžio progresavimą.

IBRANCE skirtas pacientams, sergantiems tam tikrų tipų krūties vėžiu (turinčiu hormonų receptorių ir neturinčiu žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių), kuris išplito už pirminio naviko ribų ir (arba) į kitus organus. Vaisto skiriama kartu su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu, kurie naudojami hormoniniam gydymui nuo vėžio.

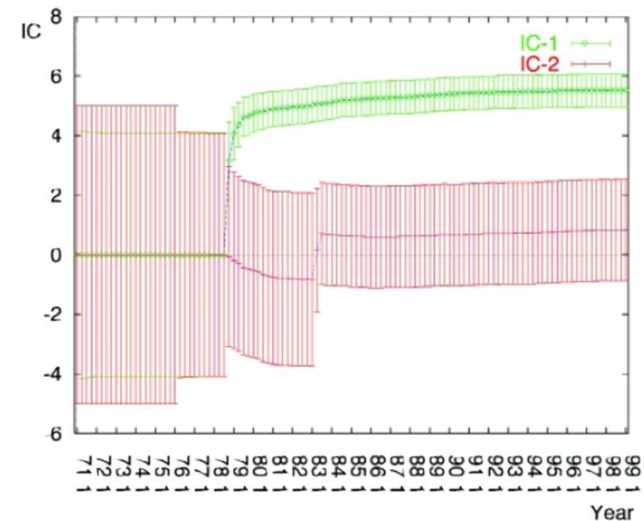
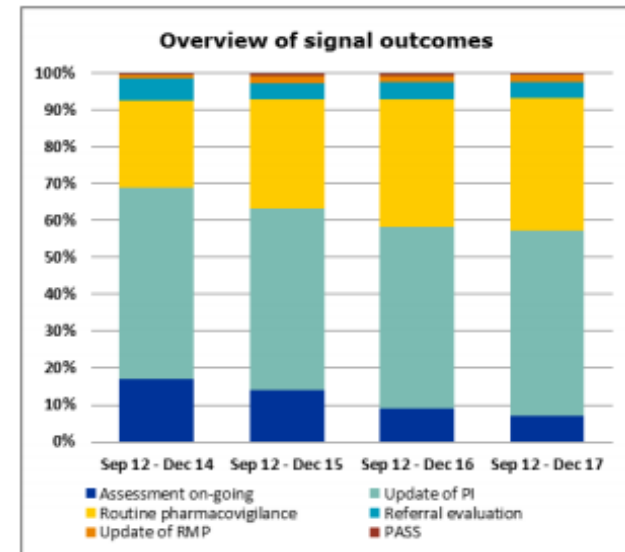
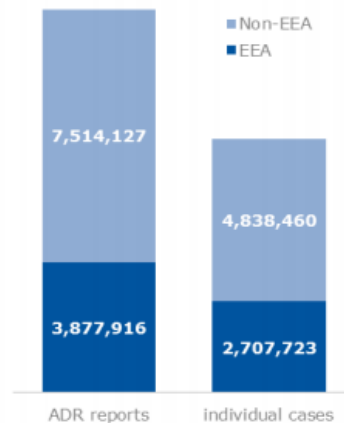
Pranešimai apie NVR Lietuvoje



Kas atsitinka su pranešimais?



Į EudraVigilance duomenų bazę per mėnesį vidutiniškai gaunama apie **72 250-100 000** pranešimų apie individualius saugumo atvejus (ICSR)



Signalas

- Saugumo informacija (signalas) apie naują ar jau žinomą nepageidaujamą poveikį, kurį gali sukelti vaistas, ir kuris reikalauja tolesnio tyrimo ir vertinimo
- Šaltiniai: spontaniniai pranešimai, klinikiniai tyrimai, literatūroje paskelbti atvejų aprašymai, epidemiologiniai tyrimai ir kt.
- Paprastai reikia daugiau nei vieno pranešimo, kad būtų generuotas signalas. Svarbu - reiškinių sunkumas ir informacijos kokybė

14 February 2018
EMA/PRAC/354230/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Signal assessment report on dulaglutide, exenatide and liraglutide (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists) = diabetic ketoacidosis¹

EPITT no:19237

Procedure no: <SDA xxx>²

Confirmation assessment report	25/05/2018
Adoption of <first> PRAC recommendation	14 /06/2018
Submission date	29/08/2018
Individual PRAC Rapporteurs Assessment Report	01/10/2018
Preliminary PRAC Rapporteur Joint Assessment Report	30/10/2018
PRAC and MAH comments	14/11/2018
Updated PRAC Rapporteur Joint assessment report	22/11/2018
Adoption of <second> PRAC recommendation	29/11/2018

¹ In case there are several products authorised for the same active substance and the signal applies only to a specific product, please add the product name in brackets. For product classes, please only state the class and list the relevant active substances in the administrative information table.
² An SDA number will only be available for CAPs, after the PRAC has requested the submission of additional data from an MAH. It needs to be updated in case of further requests for additional data.



Table of contents

Administrative information.....	2
1. Background.....	5
2. Initial evidence	5
2.1. Signal validation	5
2.2. Signal confirmation	17
2.3. Proposed recommendation	22
2.4. Adopted PRAC recommendation	23
3. Additional evidence.....	23
3.1. Assessment of additional data.....	63
3.2. Rapporteur's proposed recommendation.....	63
3.3. Comments from other PRAC members and MAH(s).....	64
3.4. Updated rapporteur's proposed recommendation.....	64
3.5. Adopted PRAC recommendation	64
4. References	64
<Annex>	66

NVR stebėjimo metodai

Metodas	Privalumai	Trūkumai
Atvejų aprašymai	Paprastas, pigus	Pasitiki asmenine budra, gali pastebėti tik santykinai dažnas reakcijas
Savanoriškas organizuotas raportavimas	Paprastas	Nepakankamai pranešama, šališkumas
Intensyvus reiškinių stebėjimas	Lengvai organizuojamas	Stebima pasirinkta grupė trumpą laiką
Kohortų tyrimai	Gali būti perspektyvus, geras būdas poveikiui aptikti	Reikia labai didelio skaičiaus dalyvių, labai brangus
Atvejo kontrolės tyrimas	Puikus validacijai ir vertinimui	Neaptiks naujų reiškinių, brangus
Atvejo kohortų tyrimai	Geras retiems įvykiams tirti, aukšta galia	Kaip ir kohortų ir atvejo kontrolės tyrimai
Populiacinė statistika	Gali būti tiriami dideli skaičiai	Sunku koordinuoti, informacijos kokybė gali būti prasta
Duomenų bazių sąsajos	Puikus, jei išsamus	Naudoja daug laiko, brangus, retrospektyvinis, priklauso nuo įrašų kokybės
Meta-analizė	Naudoja jau turimus duomenis	Reikia gauti nepublikuotus duomenis, skirtingų tyrimų heterogeniškumas

Galimos pasekmės

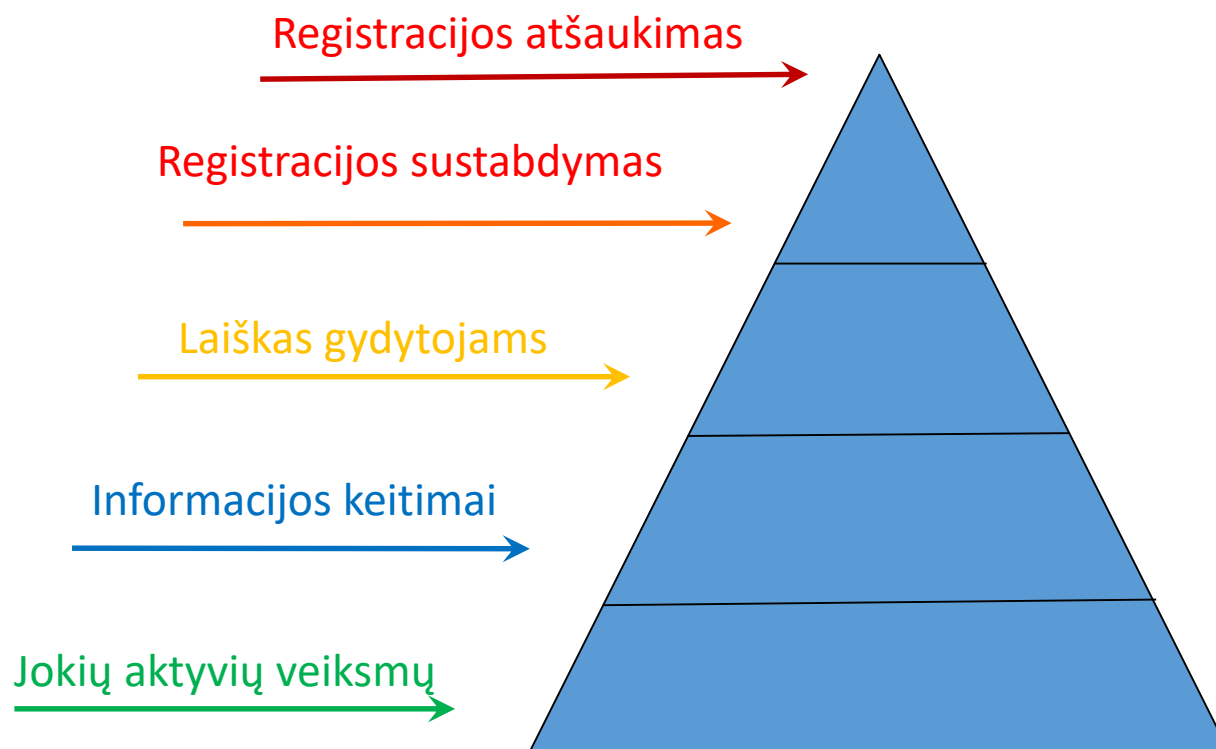


Table 1 List of drugs withdrawn for safety reasons in all EU member states between 2002 and 2011 grouped by adverse drug reaction or safety concern

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 (α -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 β -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 (α 1 and α 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

Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal		O	C	E	A	Status
Zinbryta	daclizumab	Multiple Sclerosis	01/07/2016	▼				▲	Withdrawn
Enzepi	pancreas powder	Exocrine Pancreatic Insufficiency	29/06/2016	▼					Withdrawn
Ristempa	pegfilgrastim	Neutropenia	13/04/2015	▼					Withdrawn
Zontivity	vorapaxar sulfate	Myocardial Infarction	19/01/2015	▼					Withdrawn
Olysio	simeprevir	Hepatitis C, Chronic	14/05/2014	▼				▲	Withdrawn
Vitekta	elvitegravir	HIV Infections	13/11/2013	▼					Withdrawn
Evarrest	human fibrinogen / human thrombin	Hemostasis	25/09/2013	▼					Withdrawn
Provenge	autologous peripheral-blood mononuclear cells including a minimum of 50 million autologous CD54+ cells activated with prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Prostatic Neoplasms	06/09/2013	▼					Withdrawn
BindRen	colestilan	Hyperphosphatemia	21/01/2013	▼					Withdrawn
Glybera	alipogene tiparvovec	Hyperlipoproteinemia Type I	25/10/2012	▼	O		E		Withdrawn
Rienso	ferumoxytol	Anemia Kidney Failure, Chronic	15/06/2012	▼					Withdrawn
Ipreziv	azilsartan medoxomil	Hypertension	07/12/2011	▼					Withdrawn
Incivo	telaprevir	Hepatitis C, Chronic	19/09/2011	▼					Withdrawn
Vibativ	telavancin	Cross Infection Pneumonia, Bacterial	02/09/2011	▼					Withdrawn

2012-2017 metais

- Sustabdyta registracija
 - Tetrazepamas – toksinė epidermio nekrolizė
 - Ketokonazolas (grybelinėms infekcijoms gydyti) – hepatotoksinis poveikis (likusi indikacija – endogeninis Kušingo sindromas)
 - Gadolinio preparatai (linijiniai)
- Susiaurintos indikacijos
 - nicergolinas, trimetazidinas, metoklopramidas, stroncio ranelatas, hidroksikrakkolas, domperidonas, ivabradinas, valproatai
- Papildoma informacija PCS
 - RAS veikiantys vaistai (AKFI ir ARB derinimas)
 - ...

Valpro rūgštis, natrio valproatas, valpromidas

- 2013 m. spalio 7 d. įvertinusi esamus įrodymus JK MHRA iniciavo kreipimosi procedūrą pagal 2001/83/EC direktyvos 31 str.
- Klausimas – ar naudos ir rizikos santykis mergaitėms, vaisingo amžiaus ir nėščioms moterims išlieka teigiamas

Ilgimtų defektų ir apsigimimų rizika

- Teratogeninė rizika gerai žinoma
 - Natrio valproato keliama rizika > negu kitų vaistų nuo epilepsijos
 - Rizika priklauso nuo dozės ir yra didžiausia, kai dozė > 1 g/d
 - „saugios dozės“ nėra
- Mastas:
 - 10,73% (95% PI: 8,16-13,29)
 - 2-3 kartus didesnė negu populiacijoje (2-3%)
- Prigimtis
 - Nervų vamzdelio defektai, veido dismorfizmas, kiškio lūpa ir vilko gomurys, kraniostenozė, širdies, inkstų, urogenitaliniai defektai, galūnių defektai (įskaitant abipusę stipinkaulio aplaziją), dauginės įvairių organizmo sistemų anomalijos

Duomenys rodos

- Valproato vartojimo nėštumo metu sąsają su sulėtėjusiu vystymusi, ypač verbaliniu IQ, kalbiniu gebėjimu (kalbėti ir suprasti) ir atmintimi, sunkesniu mokymusi
- Vaikams, kurių motinos vartojo valproatų nėštumo laikotarpiu stebėti autizmo spektro sutrikimai, dėmesio sutrikimo/ hiperaktyvumo sindromas ar dispraksija
 - Autizmo spektro sutrikimai 3-5 kartus dažnesi negu bendroje populiacijoje (Christensen, Cochrane)
 - ADHD – 23.3% 3 metų amžiaus vaikų ir 21,4% 6 metų vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo valproatų, turi ADHD riziką (populiacijoje 7% 3-17 metų vaikų diagnozuojama ADHD) (Cohen, 2011)

Raidos sutrikimų paplitimas

- Bromley et al. Epilepsia 2010 - 29% global below average performance (GBAP)
- Cummings et al. Archives Diseases Childhood 2011- 39.6% GBAP
- Meador et al. NEJM 2009 - 37% GBAP
- Thomas et al. Epilepsy and Behaviour 2008 - 40.8% GBAP
- Iki 30-40% paveiktų vaikų gali turėti įvairių raidos sutrikimų
- Ilgalaikių duomenų nėra

Išvados ir rekomendacijos

- Epilepsija ir bipoliniai sutrikimai moteriškos lyties pacientėms
 - Skirti tik tada, kai gydymas kitais vaistais nuo epilepsijos ar bipolinio sutrikimo neefektyvus ar netoleruojamas
 - Pacientėms, vartojančioms valproatų, patarti dėl efektyvių kontracepcijos priemonių
 - Spręsti dėl alternatyvaus gydymo pacientėms, kurios vartoja valproatų ir ketina pastoti. Reguliariai vertinti mergaičių gydymo valproatais poreikį bei naudos ir rizikos santykį
 - Valproatų vartojančias nėščiąsias informuoti apie riziką



ELSEVIER
Gad
met
John

CH ■ NEURORADIOLOGY

Contents lists available at ScienceDirect

Magnetic Resonance Imaging



Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging¹

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-
l tissue sam-
ast four GB-

Radiology

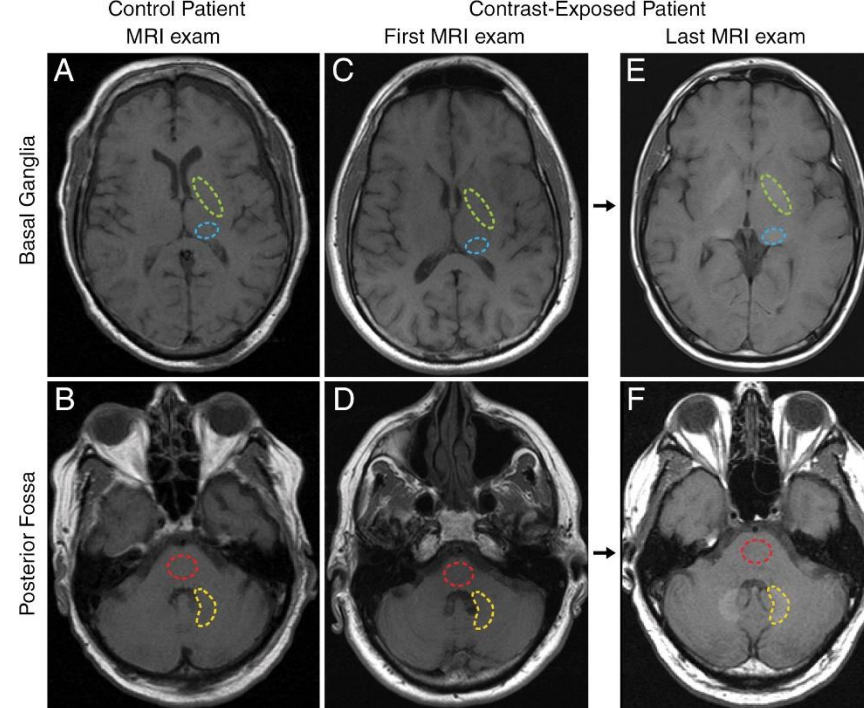


Figure 1: Axial T1-weighted MR images through, A, C, E, basal ganglia and, B, D, F, posterior fossa at level of dentate nucleus. Images are shown for, A, B, control group patient 4, and the, C, D, first and, E, F, last examinations performed in contrast group patient 13. Regions of interest used in quantification 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

