|  |
| --- |
| FARMAKOVIGJILENCA  Roli dhe zhvillimet me te fundit.  Dardan Dine |

Indeks

[Farmakovigjilenca. Origjina e saj dhe historiku 6](#_Toc433563161)

[Tregu i barnave dhe rregullatoret e tregut 6](#_Toc433563162)

[Programi ndërkombëtari i monitorimit të barnave nga OBSh. 6](#_Toc433563163)

[Farmakovigjilenca: 6](#_Toc433563164)

[Ndryshimet midis FDA dhe EMEA 7](#_Toc433563165)

[Ngjashmerite midis U.S. & EU per farmakovigjilencen. 8](#_Toc433563166)

[Rruga e zhvillimit te nje bari 9](#_Toc433563167)

[Kush Raporton? dhe Çfare? 9](#_Toc433563168)

[Perse na nevojitet Farmakovigjilenca? 10](#_Toc433563169)

[C’fare eshte nje Efekt Anesor? 10](#_Toc433563170)

[“Adverse events” dhe “Adverse reactions” 10](#_Toc433563171)

[Adverse evenets (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) … 11](#_Toc433563172)

[Adverse evenets (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) … 11](#_Toc433563173)

[Farmakovigjilenca: Burimet e informacionit: 12](#_Toc433563174)

[Mbledhja e te dhenave dhe njoftimi vleresimi dhe lidhja shkakesore 12](#_Toc433563175)

[Themelimi programit te farmakovigjilences ne vitet 60. 13](#_Toc433563176)

[Farmakovigjilenca - kronologjia. 13](#_Toc433563177)

[Barna të tërhequr nga tregu 14](#_Toc433563178)

[Jo vetem siguri por edhe cilesi. 14](#_Toc433563179)

[Farmakovigjilenca: Raportimi ADR/AEs/SAEs 15](#_Toc433563180)

[Pergjegjesite ne Farmakovigjilence 15](#_Toc433563181)

[Si funksionon ne praktike – fazat klinike (clinical trials, CT) 15](#_Toc433563182)

[Sfidat e sotme per farmakovigjilencen: 15](#_Toc433563183)

[Seksioni 2 16](#_Toc433563184)

[Efektet e padeshiruara te medikamenteve: Faktoret predispozues. 16](#_Toc433563185)

[AEs, ARs and SAEs … 16](#_Toc433563186)

[Klasifikimi i ADR’ve: 17](#_Toc433563187)

[Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në BE, aftësitë e kompetencat. 17](#_Toc433563188)

[Klasifikimi i ADR - Tipi A-augmented. 17](#_Toc433563189)

[ADR - Tipi A-augmented: shembuj. 17](#_Toc433563190)

[Klasifikimi i ADR: Tipi B – bizarre 18](#_Toc433563191)

[ADR - Tipi B-bizarre: shembuj. 18](#_Toc433563192)

[Klasifikimi i ADR: Tipi C - Chronic 18](#_Toc433563193)

[ADR - Tipi C - Chronic: shembuj. 18](#_Toc433563194)

[Klasifikimi i ADR: Tipi D - Delayed 18](#_Toc433563195)

[ADR - Tipi D - Delayed: shembuj. 18](#_Toc433563196)

[Klasifikimi i ADR: Tipi E – End. 19](#_Toc433563197)

[ADR - Tipi E – End: shembuj. 19](#_Toc433563198)

[Klasifikimi i ADR: Tipi F – Failure. 19](#_Toc433563199)

[ADR - Tipi E – End: shembuj. 19](#_Toc433563200)

[Klasifikimi i ADR: Tipi G – genetic/genomic 19](#_Toc433563201)

[Klasifikimi i ADR: Tipi H - Hypersensitivity 20](#_Toc433563202)

[Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në BE, 20](#_Toc433563203)

[Roli i QPPV eshte thelbesor per sigurine e barit dhe shendetin publik. 20](#_Toc433563204)

[QPPV eshte personalisht i pergjegjshem ligjerishte ne permbyshen e 3 funksioneve kyçe. 20](#_Toc433563205)

[Pergjegjesit per personin e kualifikuar: 22](#_Toc433563206)

[Klasifikimi i ADR 22](#_Toc433563207)

[Efektet e padeshiruara te medikamenteve. 22](#_Toc433563208)

[Klasifikimi i ADR në bazë të Frekuencës. 23](#_Toc433563209)

[Rregullatoret e Farmakovigjilences 23](#_Toc433563210)

[Farmakovigjilenca në organizata si FDA (Food and Drug Administration) dhe EMA (European Medicines Agency). 23](#_Toc433563211)

[Mekanizmat në bazë të ADR (farmakokinetike, ndërveprimet). Faktorët e riskut për ADR. 23](#_Toc433563212)

[Farmakokinetika e barit: Klasifikimi i mekanizmit. 28](#_Toc433563213)

[Farmakokinetika e barit: Faktor qe ndryshojne rrjedhen e gjakut. 30](#_Toc433563214)

[Ndërveprimet dhe izoenzimat CYP. CYP2D6, CYP3A4. 30](#_Toc433563215)

[Nderveprimi i barnave dhe efekti ne enzymat CYP. 31](#_Toc433563216)

[Metabolismi i barnave: Enzymat CYP. 31](#_Toc433563217)

[Sistemit enzymave CYP – ndikimi i tyre ne metabolizmin e barnave. 32](#_Toc433563218)

[CYP3A4 32](#_Toc433563219)

[Adverse evenets (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) … 32](#_Toc433563220)

[Cytochrome P4503A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. 33](#_Toc433563221)

[CYP3A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Vazhdim. 34](#_Toc433563222)

[CYP3A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Antibiotiket makrolid. 34](#_Toc433563223)

[CYP3A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Statinat. 34](#_Toc433563224)

[Cytochrome CYP2D6 35](#_Toc433563225)

[Izoenzimat CYP: CYP2D6, CYP3A4. 36](#_Toc433563226)

[Izoenzimat CYP: CYP2D6, shembuj të ndërveprimeve. 36](#_Toc433563227)

[Izoenzimat CYP: CYP1A2, shembuj të ndërveprimeve. 36](#_Toc433563228)

[Mjeksia e bimeve. 37](#_Toc433563229)

[Mjeksia e bimeve.- perbersit kimik, efektet e padeshiruara. 39](#_Toc433563230)

[Mjeksia e bimeve. - Etnobotania 39](#_Toc433563231)

[Mjeksia e bimeve - *Hypericum perforatum (*Lule basani) 39](#_Toc433563232)

[Polimorfizmi gjenetik 40](#_Toc433563233)

[ADR me bazë farmakodinamike. Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike. 40](#_Toc433563234)

[Epidemiologjia e patologjisë iatrogjene. Prevalenca e ADR. Incidenca në rritje e ADR. 40](#_Toc433563235)

[Efektet e padeshiruara te medikamenteve. 41](#_Toc433563236)

[Faktoret predispozues. 41](#_Toc433563237)

[Barnat qe shkaktojne sindroma te hipersensitivitetit 43](#_Toc433563238)

[Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike. 43](#_Toc433563239)

[Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike. 43](#_Toc433563240)

[44](#_Toc433563241)

[ADR me bazë farmakodinamike: Patofiziologjia 44](#_Toc433563242)

[ADR me bazë farmakodinamike - Simptomat. 44](#_Toc433563243)

[ADR me bazë farmakodinamike. – Diagnostikimi. 45](#_Toc433563244)

[Erythema Multiforme Major 45](#_Toc433563245)

[Stevens-Johnson Syndrome 46](#_Toc433563246)

[Hypersensitivity Vasculitis 47](#_Toc433563247)

[Nekroza e lekures – shkaktuar nga Warfarin 48](#_Toc433563248)

[PD –Sinergjizma: 49](#_Toc433563249)

[Farmakodinamika (PD): nderveprimet e barnave. 49](#_Toc433563250)

[Inhibitoret e sistemit CYP: 49](file:///C:\Users\al\Desktop\Farmakovigjilenca_materiali_qkev_08-08-2015.docx#_Toc433563251)

[Farmakodinamika: nderveprimet e barnave. 50](#_Toc433563252)

[Nderveprimet e barnave me alkolin: 50](#_Toc433563253)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-related hospitalisations (Hollande). 51](#_Toc433563254)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-spitalizimet (Mbreteri e Bashkuar). 52](#_Toc433563255)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-spitalizimet (USA). 53](#_Toc433563256)

[Permiresimi Benefit: Rrezikshmeri. 53](#_Toc433563257)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-spitalizimet (Greqi). 54](#_Toc433563258)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-ri-spitalizimi (Mbreteri e Bashkuar, viti 2010). 54](#_Toc433563259)

[ADR në popullatat pediatrike. Studim: ADR nga barnat kardiovaskulare dhe antikoagulante në pacientët e hospitalizuar. Prevalenca e ADR-ve fatale në spital. 54](#_Toc433563260)

[Fatalitetet nga ADR’te në popullatat pediatrike. 56](#_Toc433563261)

[Severiteti (sa e rende) dhe parandalueshmeria e ADR’ve në popullaten pediatrike. 56](#_Toc433563262)

[Shfaqshmeria klinike e ADR’ve në popullaten pediatrike. 57](#_Toc433563263)

[Faktoret kryesor te rriskut jane: 57](#_Toc433563264)

[Analizimi i shkaqeve te ADR’ve. 58](#_Toc433563265)

[Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-spitalizimet (Mbreteri e Bashkuar (MB)). 59](#_Toc433563266)

[Kategorizimi i barnave ne shtatezani (A, B, C, D, X). 60](#_Toc433563267)

[Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise dhe laktimit. 60](#_Toc433563268)

[Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise – trasferimi i barnave tek fetusi. 61](#_Toc433563269)

[ADR në popullatat geriatrike. Vdekshmëria nga ADR 63](#_Toc433563270)

[Mjekimi i duhur. 64](#_Toc433563271)

[Statistika ne Angli: 65](#_Toc433563272)

[ADE vs ADR 65](#_Toc433563273)

[Rreziku nga trajtimi me barna 66](#_Toc433563274)

[Ndryshimet farmakokinetike te mosha e trete. 67](#_Toc433563275)

[Perceptimi & Praktikalitetet si model i aderences 68](#_Toc433563276)

[Kaskada e pershkrimit te barnave. 69](#_Toc433563277)

[Barnat qe perfshihen me shpesh si shkaktare te ADR’ve në popullatat geriatrike. 70](#_Toc433563278)

[Parandalimi i ADR’ve te geriatriket – Masat. 71](#_Toc433563279)

[Faktoret te cilet promovojne aderencen e barnave. 71](#_Toc433563280)

[Kostoja ekonomike e ADR. Barnat e tërhequr nga tregu për shkak të toksicitetit (rasti i cerivastatinës). 72](#_Toc433563281)

[Faktoret teratogjenik: 72](#_Toc433563282)

[Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise: Penicillinat 74](#_Toc433563283)

[Referencat. 75](#_Toc433563284)

[*Anex I:* Pyetjet e provimit te njohurive per lenden e Farmakovigjilences, 79](#_Toc433563285)

**PËRSHKRIMI I LËNDES**

Do të ilustrohen metodologjitë kryesore të përdorura për hetimin mbi sigurinë e barnave, referimet normative europiane në fushën e farmakovigjilencës, me koncepte të toksicitetit special për disa grupe barnash. Farmakovigjilenca është tërësia e veprimtarive që ndërmerren me qëllimin për të garantuar një përdorim të përshtatshëm dhe të sigurt të barnave.

**OBJEKTIVAT**

Në fund të trajnimit profesionisti i shendetesise do të jetë në gjendje të: vlerësojë lidhjen shkakësore midis ekspozimit ndaj një medikamenti dhe shfaqjes së një efekti të padëshiruar; lexojë një artikull shkencor dhe të vlerësojë cilësinë e metodologjive të aplikuara për analizën e efekteve të padëshiruara (ADR) dhe të interpretojë rezultatet e paraqitura; njohë legjislacionin shqiptar dhe europian për sa i përket sigurisë së barnave; njohë disa grupe barnash që janë objekt i parashikimeve të autoriteteve rregullatore pas përcaktimit të problemeve të tolerueshmërisë në fazën e post-regjistrimit.

# Lista e shkurtimeve

1. **FDA**- Food and Drug Administration ( Agjensia e Kontrollit te Ushqimit dhe Barnave)
2. **EMA**- European Medicine Agency ( Agjensia Europiane e Barnave)
3. **OBSH**- Organizata Boterore e Shendetesise
4. **SH.B.A**- Shtete e Bashkuara te Amerikes
5. **DRA**- Drug Regulatory Affairs ( Autoritetiti i Miratimit te Barit)
6. **ICH-** The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration pf pharmaceuticals for human use ( Konferenca Nderkombetare e Harmonizimit te detyrimeve teknike per regjistrimin e produkteve farmaceutike per perdorim nejrezor)
7. **GCP**- Good Clinical Practice- Praktika e Mire Klinike
8. **GMP**- Good Manufacturing Practice- Praktika e Mire e Prodhimit
9. **AD-** Adverse Event- Ngjarje e padeshirueshme
10. **AR**- Adverse Reaction – Reagim i padeshirueshem
11. **SUSAR**- Serious Unexpected suspected adverse reaction- Reagim i padeshirueshem i dyshuar serioz dhe i papritur
12. **SAR**- serious adverse reaction- reagim i padeshirueshem serioz
13. **SAE**- Serious Adverse Events- Ngjarje e padeshirueshme serioze
14. **CT**- Clinical Trials – Fazat Klinike
15. **QPPV**- Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance ( Person i kualifikuar pergjegjes per farmakovigjilencen)
16. **AIJS**- anti-inflamatoret josteroide
17. SOP- Standart Operating Procedures ( Procedura standarte te Punes)

# Farmakovigjilenca. Origjina e saj dhe historiku

**Farmakovigjilenca** - kërkesë e kohës për sigurinë e barnave dhe te pacientit/konsumatorit.

* *“****Te gjitha substancat jane helme****; Nuk ka asnje qe te mos jete helm, por doza e duhur dallon* ***nje helm*** *nga* ***nje bar****.” Paracelsi (1493 - 1541)*

*“Asnjë bar i cili është farmakologjikisht efektiv nuk është plotësisht i pa rrezikshëm. Rreziku mund të jetë i parëndësishëm ose mund të jetë i pranueshëm në lidhje me veprimin terapeutik të barit. Gjithashtu, jo të gjithë rreziqet mund të njihen përpara se bari të hidhet në treg…”*

**Komisioni i Sigurimit të Barnave (Mbreteri e Bashkuar, MB)**

## Tregu i barnave dhe rregullatoret e tregut

**European Medicines Agency (EMA)**

1952-EMEA fillon te funksionoje me 6

vende ne perberje: Belgjika,

Franca, Gjermania, Italia,

Luksenburgu dhe Hollanda.

1995- nje sistem i ri i aprovimit te

produkteve mjekesore dhe

me seli ne Londer, **EMA** e sotme.

**Food and Drug Administration (FDA)**

1848- Kontrolli federal mbi barnat qe

importoheshin ne USA

1862- Presidenti Linkoln krijoi Bureau of

Chemistry (FDA i sotem).

1962- me incidentin e Talidomide u

miratua amendamenti i Kafauver-

Harris per te rritur sigurine e barnave

## Programi ndërkombëtari i monitorimit të barnave nga OBSH

Objektivat:

1. Kujdesin dhe sigurine ndaj pacientit ne lidhje me perdorimin e barnave dhe monitorim efektiv per te gjithe barnat.
2. Te permiresoje shendetin publik dhe sigurine ne lidhje me perdorimin e barnave.
3. Te kontribuoje ne analizimin e perfitimeve, rrezikshmerise, dhe efektivitetit te barnave

## **Farmakovigjilenca**:

Perkufizim i OBSH’se:

* Shkenca dhe aktivitetet e nderlidhura me **dedektimin**, **analizimin**, **kuptimin** dhe **parandalimin** e efekteve anesore ose çdo problem tjeter i lidhur me medikamentet.
* **Shenim: Perkufizimi eshte i aplikueshem ne menyre te barabarte per fazat para dhe pas licensimit te medikamentit.**

## Ndryshimet midis FDA dhe EMEA

* Ne Europe nuk ka bashkim vendesh si ne Shtetet e Bashkuara. EMEA funksionon si nje sekretariat per nje rrjet te gjere ekspertesh.
* Qe nga 1995 funksionon European Medicines Agency (EMA).
* Deri tani secili nga vendet anetare ka nje ose me shume Autoritete Rregullatore lokale
* Pavaresisht se sot 70% e produkteve te reja hyjne ne treg, shumica e produkteve kane qene me pare te miratuara nga agjensite rregullatore te shteteve anetare.
* Pavaresisht se ka rregulla te njesuara ne berjen e provave klinike, aplikimeve per aprovime, GMP-ve, i gjithe procesi perforcohet, kontrollohet dhe koordinohet nga EMA.
* Roli i Komisionit Europian ne Aprovimin e Barit

**Ne Europe koordinimi eshte nje SFIDE**

* Shume autoritete
* Gjuhe te ndryshme
* Rregullore te ndryshme, disa jo te mire percaktuara
* Kultura dhe praktika te ndryshme
* Klasifikimi per barnat qe jepen me pershkrim dhe pa pershkrim nuk eshte i harmonizuar
* Portofoli i kompanive mund te varioje nga njeri vend te tjetrin
* Tregjet paralele e veshtiresojne kontrollin e cilesise
* Cmime te ndryshme

**Rregulloret e Bashkimit Europian kane disa elemente qe nuk jane te disponueshme ne SH.B.A:**

* Nuk lejohet reklamimi direkt tek konsumatori
* Eshte e detyrueshme te futet ne paketim nje fleteudhezues i barit per pacientin (PIL)
* Paketimi, njesia qe perdoret
* Mundesia e pezullimit te barit nese ka probleme me sigurine
* Propozimi per EMA, Komisionit Europian per te vleresuar penalitetet per veprime jo-kompliante

FDA ka disa avantazhe vecanerisht ne kohe krizash:

* Nuk kane nevoje te behen koordinime midis shume vendeve
* Eshte pothuajse e pavaruar brenda qeverise se SH.B.A
* Vetem nje autoritet rregullator qe aprovon
* Autoriteti per te aprovuar delegohet brenda FDA
* Apelimet jane te rralla: ne rast se kompania pushon se tregtuari ose e terheq nga tregu nese FDA e kerkon kete
* FDA ka marredhenie me investigatoret dhe prokurore ne SH.B.A duke rritur besueshmerine
* FDA nuk varet nga shtetet e vecanta brenda SH.B.A
* Dogana e ndihmon FDA por FDA i merr vendimet
* FDA ka kontroll mbi tregun e SH.B.A
* Sistem unik Farmakovigjilence

## Ngjashmerite midis SH.B.A dhe Bashkimit Europian per Farmakovigjilencen:

* Rregulloret e tyre kane objektiva te njejta
* Ka nje perpjekje te vetedijshme per eliminimin e ndryshimeve te pajustifikuara dhe per harmonizim
* DRA ne kompanite prodhuese kerkojne te kete rregulla unike globale per aplikimet/aprovimet dhe raportimet
* Udhezimet e ICH cojne drejt Dokumenteve Teknike Unike (Common Technical Document) dhe organizimit te Farmakovigjilences
* *Ne saje te ICH-se sot ndryshimet jane me shume ne nivel organizativ se sa ne thelb.*

**Konferenca Nderkombetare e Harmonizimit (ICH) Praktika e Mire Klinike (GCP)**

1 Maj 1996

Nevoja teknike per rregjistrimin e produkteve farmaceutike per perdorim ne njerez.

*“Marreveshje Trepaleshe” midis Europes, Shteteve te Bashkuara dhe Japonise*“.

## Rruga e zhvillimit te nje bari



## Kush Raporton? dhe Çfare?

**Cfare duhet te raportoje?**

* Cdo efekt te padeshiruar
* Mungese te efektivitetit
* Falsifikimet (Counterfeiting)
* Rezistence ndaj trajtimit
* Nderveprimet
* Varesine dhe abuzimin

**Kush duhet te raportoje?**

* Te gjithe duhet te raportojne,
* si profesionistet e shendetit
* po ashtu edhe konsumatoret

**Sistemi i Farmakovigjilences**

* Sistem qe ndervepron ne menyre aktive mbi informacionin qe mbledh
* Analizimi
* Implementim
* Promovon Sigurine e pacientit
* Parandalon gabimet e parandalueshme

## Perse na nevojitet Farmakovigjilenca?

* Domosdoshmeri ligjore.
* Siguria qe ofron sistemi i farmakovigjilences
* Rreziku/Perfitimet
* Mbron shendetin dhe jeten e pacienteve.
* Promovon edukimin dhe trajnimin klinik.
* Komunikim efektiv me publikun.

## C’fare eshte nje Efekt Anesor?

* ‘’Cdo ndodhi mjekesore e pafavorizuar/padeshiruar te pacienti ose tek personat pjesemarres ne fazat kerkimore shkencore kur u administrohet nje produkt farmaceutik i cili jo me doemos ka lidhje me trajtimin mjeksor.’’
* Efektet anesore ndahen ne 2 kategori:
* **Serioze**
* ***Jo-Serioze.***

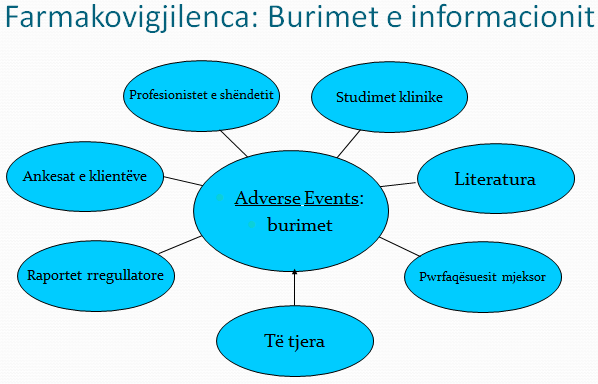
## “Adverse events” dhe “Adverse reactions”

* Nje “Adverse reaction” eshte nje ngjarje **ku lidhja shkakesore me barin ne studimin klinik eshte e dyshuar.**
* Nje “Adverse Event” eshte nje ngjarje e padeshiruar qe **ndodh ne nje pacient qe merr pjese ne nje studim klinik.**

## Adverse events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) …

* SAE: Serious Adverse event
  + Nuk eshte e njejta gje si “e rende klinikisht”
  + Dhimbja e kokes mund te jete e rende **por jo serioze**
  + Insultet Cerebro Vaskulare **jane serioze** dhe jo te renda
* “Adverse events” dhe “adverse reactions”
* Te pritshem dhe jo-te pritshme
* SUSAR: serious unexpected suspected adverse reaction
* SAR: serious adverse reaction
* SAE: serious adverse events

## Farmakovigjilenca: Burimet e informacionit:



## Mbledhja e te dhenave dhe njoftimi, vleresimi dhe lidhja shkakesore

* Investigatoret duhet te kuptojne pergjegjesite e tyre ne lidhje me mbledhjen dhe raportimin e efekteve anesore serioze dhe jo serioze
* Duhet te bejne vleresimin e ngjarjes se padeshirueshme dhe te percaktojne nese eshte e lidhur me mjekimin sipas 5 kategorive

1. E pa lidhur,
2. mund te mos jete e lidhur,
3. lidhja e mundshme,
4. probabilisht e mundshme,
5. e lidhur me mjekimin

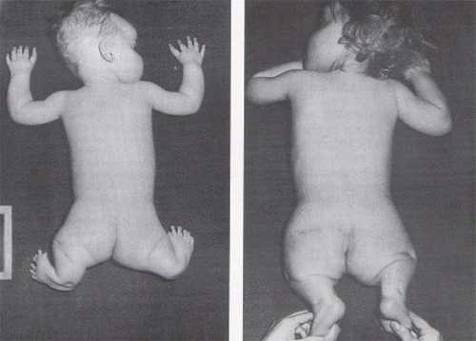
* **Adverse reactions (konsiderohen):**

**- Mundshme (Possibly),**

**- Probable (probably)**

**- Definitive(definitely) - adverse reactions**

## Themelimi programit te farmakovigjilences ne vitet 60.

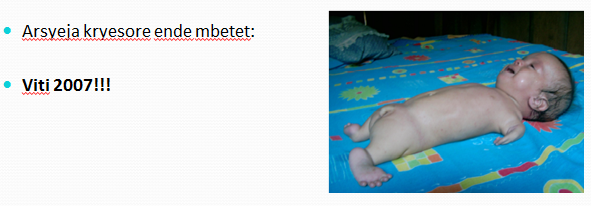


Asambleja e 16 e OBSH-se 1963 miratoi një rezolute ku:  
  
- u riafirmua nevoja e veprimit te hershem ne shperndarjen e shpejte te informacionit ne lidhje me ADR   
- u krijua “Projekti Kerkimor Pilot“ për Monitorimin Global te Barnave ne 1968.  
  
**Ketu nis shkenca e Farmakovigjilences**

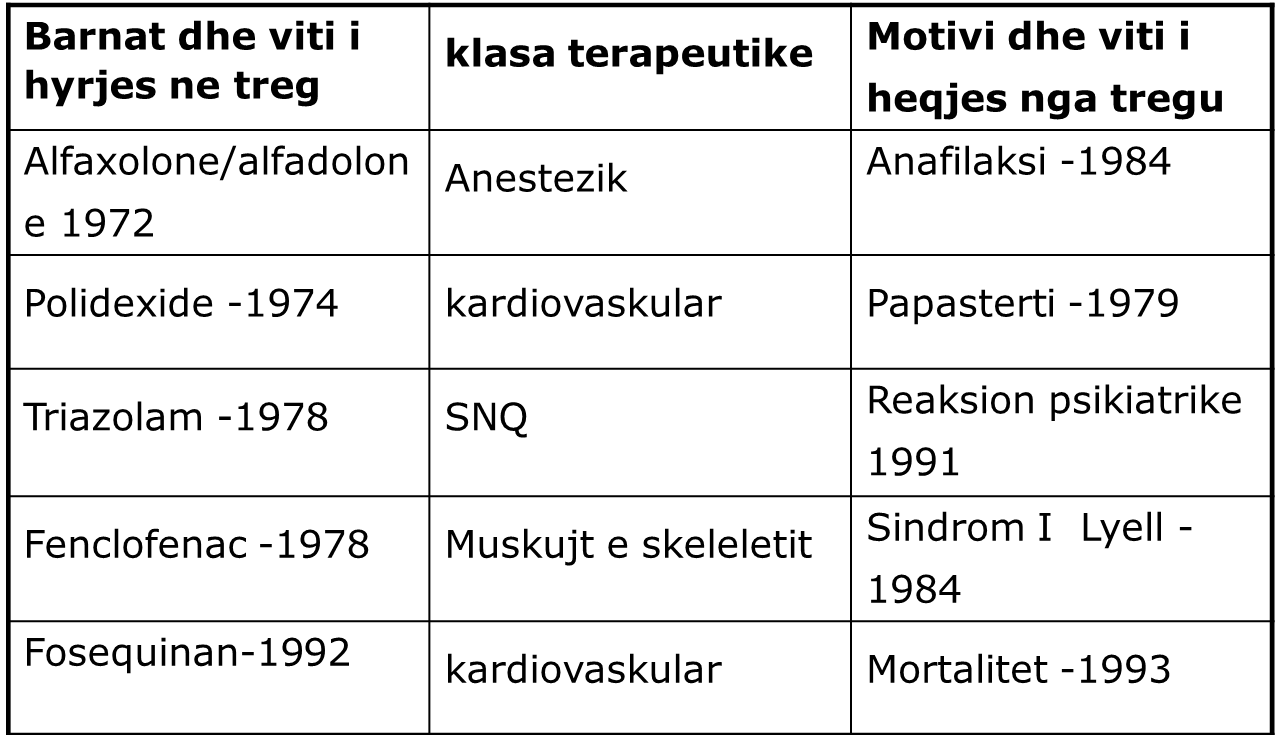
## Farmakovigjilenca - kronologjia.

* 1963: OBSH vendos te kontrolloje ADR
* 1964: Anglia nxjerr “karten e verdhe”
* 1968: Formohet FPM prane WHO
* 1978:Qendra nderkombetare e Farmakovigjilences Uppsala
* 1979:Percaktohet nje program i perbashket i Qendrave kombetare
* **1980-84:Stabilizohen detyrimet per Ndermarrjet farmaceutike**
* 2003: Percaktohen skeda e normativat e reja
* 2004: rregullat e reja per difektet ose demet nga dispozitivet mjekesore
* 2012 – EMA miratim i ligjit per farmakovigjilencen.

Thalidomide ishte shkaktari kryesor per themelimin e programit te farmakovigjilences … ne vitet 60.



## Barna të tërhequr nga tregu



## Jo vetem siguri por edhe cilesi

* Farmakovigjilenca nuk zhvillohet vetem per efektete anesore te Barnave por edhe per elemente te cilesise se Barit.
* Studim pilot:
* 125 pacient
* 24 pacient (19%) paten efekte anesore
* (59% e efekteve anesore mund te ishin shmangur)
* *Qasja e vjeter ishte/eshte -* ***Siguria e medikamentit***
* Duhet te drejtojme pyetjen e duhur!
* Jo - ‘A eshte medikamenti i sigurt?’.
* Qasja e re perqendrohet tek - **Siguria e pacientit**
* A eshte i sigurt pacienti qe po merr kete medikament? Sherbim i personalizuar.

## Farmakovigjilenca: Raportimi i ADR/AEs/SAEs

* Disa Efekte Anesore Serioze duhet te raportohen te agjensite rregullatore sipas ligjit lokal, kombetare apo nderkombetare. (SUSARs – Expedited reporting)
* Dritarja kohore per raportim eshte shume e ngushte.
* Raportimet vjetore te efekteve anesore serioze
* Mosraportimi ne kohe perben potencialisht nje akt kriminal.
* **Pergjegjesia per raportim eshte individuale.**

### Pergjegjesite ne Farmakovigjilence

* Mbledhja ne kohe e te dhenave, rregjistrimi dhe njoftimi
* Vleresimi i te dhenave te mbledhura (mbledhja e plote , vleresimi ne lidhje me shkakun, lidhjen me barin, nese eshte efekt i pritshem apo jo
* Raportime te pershpejtuara dhe periodike

### Si funksionon ne praktike – fazat klinike (clinical trials, CT)

* Te gjitha protokollet kane nje seksion per farmakovigjilencen.
* Rrisku per pacientet varion ne studime klinike te ndryshme, kohezgjatja e rregjistrimit dhe raportimit te efekteve anesore varion ne varesi te njohurive per ate bar.
* Pergjegjesite e mbledhjes dhe procedimit te efekteve anesore duhet te mirepercaktohen.
* Koha ne dispozicion per njoftimin, vleresimin dhe raportimin eshte shume kritike.
* Kosto ekonomike

## Sfidat e sotme per farmakovigjilencen:

* Globalizimi ;
* Futja ne praktiken mjekesore e barnave te reja pa “pervojen” e barnave te perdorura prej vitesh;
* Barnat OTC dhe interneti;
* Barnat tradicionale natyrale;
* Autonomia me e madhe pacientit ne mjekim:

# Kapitulli 2

1 -Terminologjia në farmakovigjilencë. Përkufizimi i ADR (Adverse Drug Reactions). Ndodhite e padëshiruara dhe reaksionet e padëshiruara ndaj barnave.

* - **Klasifikimi i ADR** (tipi A-augmented, tipi B – bizarre, tipi C – Chronic, Tipi D – delayed, tipi E – end, tipi F – failure).
* 2- Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në BE, aftësitë e kompetencat.

## Efektet e padeshiruara te medikamenteve: Faktoret predispozues.

* **Mosha** – e trete dhe te porsalindurit jane me te riskuarit.
* **Gjinia** – femrat jane me te predispozuara se meshkujt.
* **Rraca** – etnia eshte nje tjeter faktor ne ndikimin e metabolizmit (elementi gjenetik).
* **Mekanizmi i sekretimit i demtuar** – reduktimi i funksionit hepatik dhe renal.
* **Semundjet specifike** – si astma dhe beta bllokuesit.
* **Polifarmacia** – nderveprimi i medikamenteve me njeri-tjetrin
* **Cdo histori e meparshme e ADR’ve.**
* Kane pasoje per individin dhe impakt madhor ne shendetin publik.
* Nje studim i kryer ne dy spitale ne Angli nxorri ne pah se prevalenca e shtrimit ne spital te pacienteve qe shkaktar ishin ADR’te perkonte me mbi 5%.
* Ajo çka ishte edhe me shqetesuese ishte fakti se ADR’te ishin shkaktare per 0.15% te fataliteteve.

## AEs,ARs and SAEs …

AE

* Nje “Adverse Event” eshte nje ngjarje e padeshiruar qe **ndodh ne nje pacient qe merr pjese ne nje studim klinik.**

AR

* Nje “Adverse reaction” eshte nje ngjarje **ku lidhja shkakesore me barin ne studimin klinik eshte e dyshuar.**

SAE: Serious Adverse event.

* + Nuk eshte e njejta gje si “e rende kliniksht”
  + Dhimbja e kokes mund te jete e rende **por jo serioze**
  + Insultet Cerebro Vaskulare **jane serioze** dhe jo te renda
* “Adverse events” dhe “adverse reactions”
* Te pritshem dhe jo-te pritshme
* SUSAR: serious unexpected suspected adverse reaction
* SAR: serious adverse reaction
* SAE: serious adverse events
* Eventet e padëshiruara dhe reaksionet e padëshiruara ndaj barnave.

# Klasifikimi i ADR’ve:

## Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në Bashkimin Europian, aftësitë e kompetencat.

## Klasifikimi i ADR - Tipi A-augmented. ( efekt i shtuar)

* **ADR Tipi A (a**ugmented) – konsiderohet si egzagjerim i efektit normal i nje medikamenti kur jepet (merret) ne dozen e zakonshme te pershkruar.
* Ne kete kategori perfshihen ADR’te e padeshiruara te cilat jane te parashikueshme nga farmakologjia e medikamentit dhe jane zakonisht te nderlidhura me dozen e dhene.
* Normalisht te rikthyeshme.
* Manaxhimi mund te kryhet me ndryshimin e dozes.

## ADR - Tipi A-augmented: shembuj.

* **Depresioni respirativ** qe shkaktohet nga **Opioidet**
* Hemoragjia e shkaktuar nga **Warfarin**.
* Dhimbje koke shkaktuar nga Glyceriltrinitrate (GTN) (per trajtimin e angines).
* Hemorragjia e shkaktuar nga Warfarin (antikoagulant).
* Hipoglycemia shkaktuar nga Glibenclamide (antidiabetik)
* Konstipacion i shkaktuar nga opioidet.
* Ulcera peptike shkaktuar nga AIJS.

Klasifikimi i ADR: Tipi B – bizarre ( i cuditshem)

* Nuk jane te lidhura me dozen,
* Te paparashikueshme
* Jo te shpeshta
* Mund te jene Serioze/te pakthyeshme.
* Medikamenti duhet te ndalohet menjehere.

## ADR - Tipi B-bizarre ( te cuditshme): shembuj.

* Reaksion anafilaktik nga **Penicilina** (antibiotik beta laktam).
* Hepatiti shkaktuar nga **Halothane** (analgjeziki i pergjithshem, me inhalim).
* Agranulocitoze shkaktuar nga **Clozapine** (antipsikotik jotipik per trajtimin e skizofrenise)

## Klasifikimi i ADR: Tipi C – Chronic( kronik)

* **Tipi C (c**ontinuing/chronic) – vazhdueshme/kronik. Te nderlidhura me kohen e gjate te perdorimit te medikamentit.

## ADR - Tipi C - Chronic: shembuj.

* Osteonekroza e nofulles shkaktuar nga **bifosfonatet** (per parandalimin e humbjes se mases se kockave, Fosamax, Didronel, Actonel Zolendronic acid (IV)).
* Fibroza e melcise shkaktuar nga **metotreksate.**
* Toksiciteti okular shkaktuar nga **antimalariket.**

## Klasifikimi i ADR: Tipi D – Delayed ( i vonuar)

* **Tipi D (d**elayed) – reksione te cilat dalin ne pah pas nje periudhe kohore te konsiderueshme pasi eshte perdorur medikamenti.

## ADR - Tipi D - Delayed: shembuj.

* Shembull: **Leukopenia**, e cila shkaktohet deri pas 6 jave pasi pacienti ka marre dozen e **Lomustine** (per trajtimin e tumoreve te trurit, pasi eshte nje medikament qe kalon kollajshem kufirin e gjakut me te trurit).
* Tardive dyskinesia (Diskansia e vonuar, levizje jovullnetare te vazhdueshme te pjeseve te trupit, si qepallat, gjuhen, gjymtyret etj.)Shkaktuar nga **antipsikotiket/neuroleptiket** (psh. olanzapine).
* Kancer i lekures, limfomat dhe tumore te tjere shkaktuar nga perdorimi topikal me **Pimecrolimus** and **Tacrolimus** (imunosupresive).

## Klasifikimi i ADR: Tipi E – End. ( fundi i perdorimit)

* **Tipi E (e**nd of use) – jane te nderlidhura me ndalimin e nje medikamenti.

## ADR - Tipi E – End: shembuj.

* Pagjumesia, ankthi, shqetesimet ne perceptim pas nderprerjes se mjekimit me **benzodiazepinat** (Librium & Paroxetine).

## Klasifikimi i ADR: Tipi F – Failure. ( deshtimi)

* **Tipi F** (**f**ailure of therpay) -  deshtimi i terapise i shkaktuar nga nderveprimet me medikamente.

## ADR - Tipi E – End: shembuj.

* St Johns Wort – redukton efikasitetin e kontraceptiveve hormonal te kombinuar.

## Klasifikimi i ADR: Tipi G – genetic/genomic

* **Farmakogjenetika** – eshte studimi i ADR’ve abnormale qe shkaktohet nga anomalite gjenetike te trasheguara.
* Tipi G (gjenetik/gjenomik) – demtimet gjenetike te pakthyeshme shkaktuar nga **Karcenogjenet**, **Genotoksinat**, **Teratogjenet**.
* Metabolizm abnormal i medikamentit mund te shkaktohet edhe nga faktor te trasheguar te cilet ndikojne ne Fazen 1 te metabolizmit (Citokromi P450) 🡪 Oksidimi,
* Ose Faza 2 🡪 Konjugimit – ndikon ne metabolizimin e medikamenteve Thiopurine Mercaptopurine & Azathiprine te dy keto medikamente jane imunosupresive ne transplantin e organeve)

**Klasifikimi i ADR: Tipi H – Hypersensitivity ( Mbindjeshmeria)**

* **Tipi H** (**h**ypersensitivity) – reagimi nga injeksioni me antibiotik si penicilinat augmentina etj.

## Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në Bashkimin Europian,

[Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance, (QPPV)].

* Ne menyre qe te sjelle nje bar te ri ne treg, nje kompani farmaceutike qe po e studion/zhvillon dhe prodhon barin e ri, duhet te kete te ndertuar nje sistem te farmakovigjilences.
* Nje prej komponenteve baze te sistemit te farmakovigjilences eshte edhe **Personi i kualifikuar në farmakovigjilencë në BE, [Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance**, (QPPV)].
* QPPV – roli i cilit kerkohet me ligj nga ligji Europian per barnat qe tregetohen ne BE.
* Vendosur ne praktike nga ligjet kombetare te secilit vend ne BE, Zona e lire ekonomike Europiane, Zona e Tregtise se lire Europianeku tregtohet produkti i kompanise.
* Barnat mjekesore nuk mund te tregetohen ne Zonen Ekonomike Europiane (European Economic Area (EEA) pa nje QPPV.

## Roli i QPPV eshte thelbesor per sigurine e barit dhe shendetin publik.

* Nje kompani farmaceutike mund te kete nje ose me shume QPPV pergjegjes te punesuar brenda strukturave te kompanise per nje ose me shume barna te kompanise.
* Ka raste kur disa ose te gjitha aktivitetet e farmakovigjilences mund ti kalohen paleve te treta (kompani te specializuara ne aspektet e farmakovigjilences).
* Psh. Kur nje kompani e vogel farmaceutike nuk e ka stafin e specializuar per aspektet e sistemit te farmakovigjilences dhe QPPV.

## QPPV eshte personalisht i pergjegjshem ligjerisht ne permbushjen e 3 funksioneve kyçe:

* 1- Ndertoje dhe mirembaje sistemin e farmakovigjilences per kompanine (MAH) duke perfshire te gjitha aktivitet te cilat kontribuojne ne **dedektimin**, **analizimin** , **kuptimin** dhe **informacionin mbi sigurin e barit** gjithashtu edhe **aktivitetet per manaxhimin e rrezikut** qe mund te ndodhin nga barnat e palicensuar dhe te licensuara te kompanise (MAH).
* 2- Te mbikqyre profilin e sigurise per cdo bar te licensuar nga kompania farmaceutike.
* 3 – Te veproje si nje pike kontakti per autoritet rregullatore (FDA, EMA, apo kombetare, lokale etj) ne cdo kohe dhe te luaje rolin e personit te kontaktit ne rastet kur kryhet inspektim nga entet rregullatore per farmakovigjilencen.
* Kur nje kompani dorezon nje aplikim per te marre lejen per tregtimin e barit ne treg, kompania dorezon nje pershkrim per sistemin e farmakovigjilences qe do perdor per monitorimin mbi sigurine e barit dhe te gjithe detajet mbi sherbimet e QPPV te cilat jane te protokolluara.

**Aftesite dhe Kompetencat.**

* QPPV duhet te jete ne Bashkimin Europian.
* Te jete me kohe te plote (24/7) dhe ne dispozicion te vazhdueshem per kompanine farmaceutike qe mbart licensen e barit.
* QPPV eshte nje person i kualifikuar ne shkencat mjeksore (mjek, stomatolog, farmacist, infermier).
* Nese jo, te kete kontakte me nje mjek te kualifikuar.
* Te kete njohuri dhe eksperience ne te gjitha aspektet e farmakovigjilences.

**Detajet mbi kualifikimin e QPPV jane cilesuar ne direktivat e BE.**

* QPPV eshte pergjegjes jo vetem per aktivitetet e farmakovigjilences, por edhe per procesin e prodhimit dhe verifikimin e kontrollit te cilesise.
* Siguron qe i gjithe procesi i prodhimit te barit eshte ne zbatimit te ligjeve te vendit ku prodhohet bari.
* Gjithashtu qe menyra sesi bari eshte prodhuar eshte ne perputhje me standartet/ligjet e vendeve ku do te marketohet, ne nivel lokal apo kombetar.

Ne rastin kur bari eshte prodhuar ne ne vend tjeter se ne vendin ku do tregtohet,dmth eshte importuar, QPPV duhet te siguroje qe cdo **batch** (linje e barit te prodhuar) eshte e testuar.

* Ne rastin kur MAH deshiron te tregetoje barin ne shtete te treta, QPPV duhet te siguroje qe elementet e kontrollit te cilesis per barin qe MAH do te rregjistroje per tregtim jane te plota dhe ne rregulle me ligjet e vendit ku do te tregetohet bari.
* Persa kohe qe testimi i barit eshte kryer me korrektes/rigorozitet, nuk eshte e nevojshme qe testimi te kryhet serish ne nje shtet tjeter te EU apo EEA – me kushte qe dokumentacioni te jete i rregullte dhe i plote nga ana ligjore dhe mund te dorezohen nga sistemi i farmakovigjilences se kompanise ( MAH).
* Prandaj eshte thelbesore qe kontrolli fillestar te jete plotesishte rigoroz dhe i rregullt.

## Pergjegjesite per personin e kualifikuar:

* Formulimin dhe Testimin e sistemit te farmakovigjiilences.
* Procedurat standarte te punes (Standard operating procedures, SOP).
* Mbikqyr mbledhjen e informacionit sa me te plote per rastet e padeshiruara serioze dhe jo-serioze.
* Raportimin e raporteve individuale te rasteve serioze (individual case safety reports, **ICSR**), **SUSAR**.
* **Pergatitjen** dhe **Dorezimin** e eventeve te padeshiruara (adverse events, (AE) dhe raporteve periodik te siguris per barin (Periodic safety update reports, **PSURs**).
* Dedektimin e sinjalizimit dhe analizmin e rrezik/perfitimit te barit.
* Aftet kohore per raportimin:
* ICSR (SUSAR & non-SUSAR)
* PSUR.
* DSUR (development safety update reports)
* Trajnimin e stafit.

Klasifikimi i ADR

Në bazë të:

- frekuencës,

- gravitetit,

- intensitetit,

- parashikueshmërisë/evitueshmërisë,

- specificitetit.

* **Seminar:** Historiku e objektivat e farmakovigjilencës, organizimi.

## Efektet e padeshiruara te medikamenteve.

* Kane pasoje per individin dhe impakt madhor ne shendetin e publik.
* Nje studim i kryer ne dy spitale ne Angli nxorri ne pah se prevalenca e shtrimit ne spital te pacienteve qe shkaktar ishin ADR’te perkonte me mbi 5%.
* Ajo çka ishte edhe me shqetesuese ishte fakti ADR’te ishin shkaktare per 0.15% te fataliteteve.

## Klasifikimi i ADR në bazë të Frekuencës.

* Shume te shpeshte 🡪>= 1/10
* Shpesht (frekuent) 🡪> = 1/100 and < 1/10
* Rastesore (jofrekuent) 🡪>= 1/1000 and < 1/100
* Te rralla 🡪>= 1/10000 and < 1/1000
* Shume te rralla 🡪< 1/10000

## Rregullatoret e Farmakovigjilences

## Farmakovigjilenca në organizata si FDA (Food and Drug Administration) dhe EMA (European Medicines Agency).

## Mekanizmat në bazë të ADR (farmakokinetike, ndërveprimet). Faktorët e riskut për ADR.

* **Nderkombetare:**
* Organizata Boterore e Shendetit (OBSh)/World Health Organisation (WHO).
* 
* 
* **Kombetare:**
* Republika e Shqiperise: Agjensia Kombetare e Barnave dhe Paisjeve Mjeksore (AKBPM).

**Historiku i FDA vs. EMA**

**European Medicines Agency (EMA)**

1952-EMEA fillon te funksionoje me 6 vende ne perberje: Belgjika, Franca, Gjermania, Italia, Luksenburgu dhe Hollanda.

1995- nje sistem i ri aprovimit te produketve mjekesore dhe u vendos ne Londer **EMA** e sotme

**Food and Drug Administration (FDA)**

1848- Kontrolli federal mbi barnat qe importoheshin ne SH.B.A

1862- Presidenti Linkoln krijoi Bureau of Chemistry (FDA i sotem)

1962- me incidentin e Talidomide u miratua amendamenti i Kafauver-Harris per te rritur sigurine e barnave

Ngjashmerite midis U.S. & EU per farmakovigjilencen.

* Rregulloret e tyre kane objektiva te njejta
* Ka nje perpjekje te vetedijshme per eliminimin e ndryshimeve te pajustifikuara dhe per harmonizim
* DRA ne kompanite prodhuese kerkojne te kete rregulla unike globale per aplikimet/aprovimet dhe raportimet
* Udhezimet e ICH cojne drejt Dokumenteve Teknike Unike (Common Technical Document) dhe oraganizimit te Farmakovigjilences
* *Ne saje te ICH-se sot ndryshimet jane me shume ne nivel organizativ se sa ne thelb.*

**Ndryshime midis FDA dhe EMA**

* Ne Europe nuk ka bashkim vendesh si ne Kombet e Bashkuara (USA)
* EMA funksionon si nje sekretariat per nje rrjet te gjere ekspertesh.
* Qe nga 1995 funksionon European Medicines Agency (EMA).
* Deri tani secili nga vendet anetare ka nje ose me shume Autoritete Rregullatore lokale
* Pavaresisht se sot 70% e produkteve te reja hyjne ne treg. Shumica e produkteve kane qene me pare te miratuara nga agjensite e vendeve antare ne EU.
* Pavaresisht se ka rregulla te njesuara ne berjen e provave klinike, aplikimeve per aprovime, GMP-ve, i gjithe procesi performcohet, kontrollohet dhe koordinohet nga EMA
* Roli i Komisionit Europian ne Aprovimin e Barit

**Ne EU, koordinimi eshte nje SFIDE.**

* Shume autoritete
* Gjuhe te ndryshme
* Rregullore te ndryshme, disa jo te mire percaktuara
* Kultura dhe praktika te ndryshme
* Klasifikimi per barnat qe jepen me pershkrim dhe pa pershkrim nuk eshte i harmonizuar
* Tregjet paralele e veshtiresojne kontrollin e cilesise
* Cmime te ndryshme .

**Rregulloret e EU kane disa elemente qe nuk jane te disponueshme ne USA.**

* **Nuk lejohet reklamimi direkt tek konsumatori**
* Eshte e detyrueshme te futet ne paketim nje fleteudhezues i barit per pacientin (PIL)
* Paketimi, njesia qe perdoret
* Mundesia e pezullimit te barit nese ka probleme me sigurine
* Propozimi per EMA/European Commission per te vleresuar penalitetet per veprime jo-kompliante

**FDA ka disa avantazhe vecanerish ne kohe krizash**

* Nuk kane nevoje te behen koordinime midis shume vendeve
* Eshte pothuajse e pavaruar brenda qeverise se US
* Vetem nje autoritet rregullator qe aprovon
* Autoriteti per te aprovuar delegohet brenda FDA
* Apelimet jane te rralla: ne rast se kompania pushon se tregtuari ose e terheq nga tregu nese FDA e kerkon kete
* FDA ka maredhenie me investigatoret dhe prokurore ne US duke rritur kredibilitetin
* FDA nuk varet nga shtetet e vecanta brenda US.
* Dogana e ndihmon FDA por FDA i merr vendimet
* FDA ka kontroll mbi tregun e US
* Sistem unik Farmakovigjilence

**EMA: Programi i telematikes.**

* EMA ka si objektiv kryesor implementimin e strategjise telematike te BE’se.
* Rrise eficencen dhe transparencen ne gjithe sistemin rregullator te barnave ne BE.
* Te zhvilloje procedurat elektronike (databazat e sistemeve te sigurise se baranve) sa me te thjeshta.
* Telematika e BE jane nje grup qendror sistemesh dhe databazash.
* Perdorimi eshte limituar vetem nga elementet ligjor apo konfidencial.
* Sistemi i telematikes shkemben informacion me sistemet e tjera te jashtem (kompanite farmaceutike, etj) dhe entet rregullatore – porse qendron i shkeputur prej tyre.

**“Adverse events” dhe “Adverse reactions”**

* Nje “Adverse Event” eshte nje ngjarje e padeshiruar qe **ndodh ne nje pacient qe merr pjese ne nje studim klinik**
* Nje “Adverse reaction” eshte nje ngjarje **ku lidhja shkakesore me barin ne studimin klinik eshte e dyshuar**

**AEs and SAEs …**

* SAE: Serious Adverse event.
  + Nuk eshte e njejta gje si “e rende kliniksht”
  + Dhimbja e kokes mund te jete e rende por jo serioze
  + Insultet Cerebro Vaskulare jane serioze dhe jo te renda
* “Adverse events” dhe “adverse reactions”
* Te pritshem dhe jo-te pritshme
* SUSAR: serious unexpected suspected adverse reaction
* SAR: serious adverse reaction
* SAE: serious adverse events

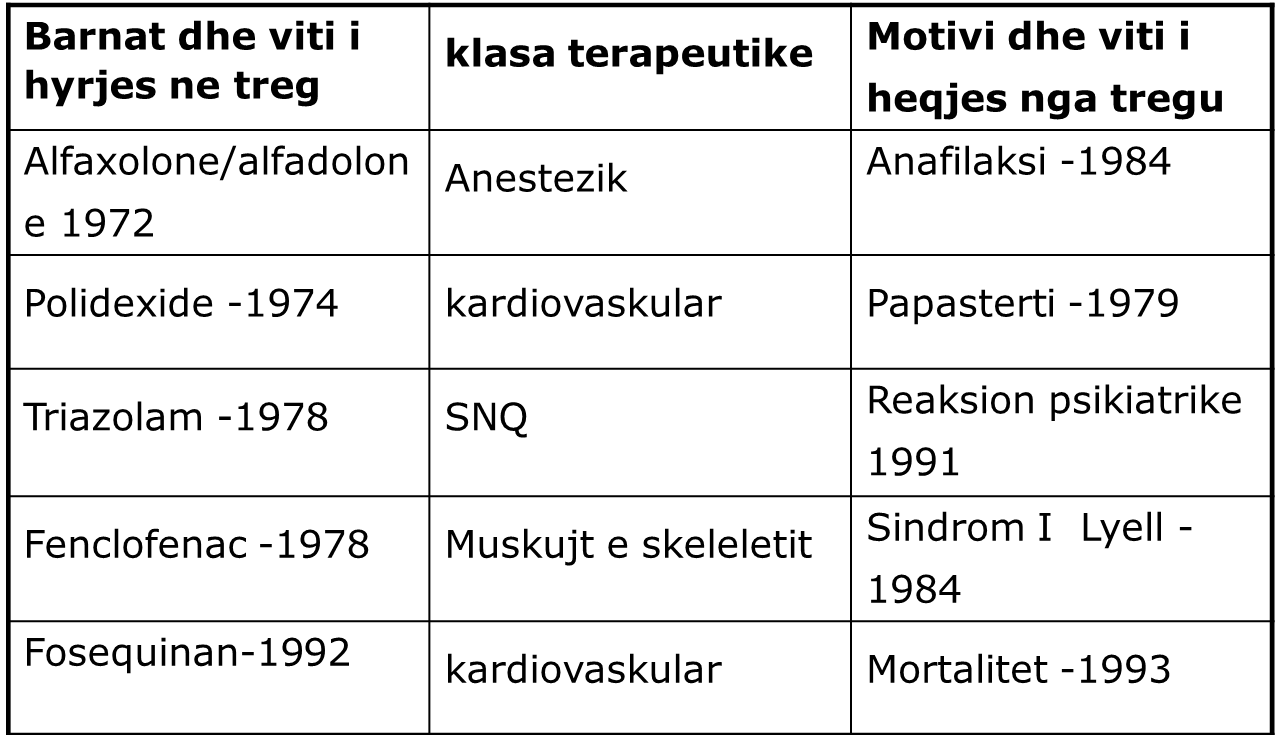
**Efekt Anesor Serioz konsiderohet kur:**

* Shkakton vdekjen.
* Paraqet rrezikshmeri per jeten.
* Perkon me spitalizimin ose zgjate qendrimin ne spital.
* Perkon me nderhyrje mjeksore per te parandaluar demtim permanent ose te pjesshem.
* Shkakton handikap/pamundshmeri.
* Sjell anomali gjenetike/defekte gjenetike te fetusi ose foshnja.
* Eshte nje ndodhi mjeksore e rendesishme.

**Klasifikimi i ADR në bazë të Frekuencës.**

* Shume te shpeshte 🡪>= 1/10
* Shpesht (frekuent) 🡪> = 1/100 and < 1/10
* Rastesore (jofrekuent) 🡪>= 1/1000 and < 1/100
* Te rralla 🡪>= 1/10000 and < 1/1000
* Shume te rralla 🡪< 1/10000

**Barna te hequra nga tregu gjate viteve 80-90’te.**



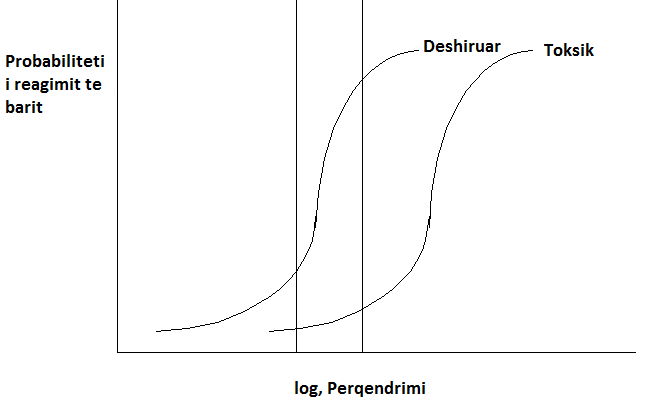
**Barna te hequra nga tregu gjate viteve 1990’te.**

* Bari Kategoria Arsyeja
* Astemizole antihistamine intoks’ serioz I metabolizimit te barit.
* Bromfenac analgjesik hepatotoksicitet
* Dexfenfluramine anorektik cardiovascular tox
* Felbamate anticonvulsant aplastik anemia (demtim serioz ne palce, nuk prodhohen qelizat e gjakut)
* Flosequinan vasodilator shton mortalitetin
* Grepafloxacin antibiotik proarrhithmik
* Mibefradil Ca channel blocker serious drug intxns
* Temafloxacin antibiotik ADR te renda
* Terfenadine antihistaminik serious drug intoks
* Travafloxacin antibiotik hepatotoksik
* Per te gjeneruar sinjale alarmi nje Sistem i Farmakovigjilences duhet te garantoje:
* *Numrin adeguat te sinjalizimeve*
* *Cilesine e sinjalizimeve*

**2- Mekanizmat në bazë të ADR (farmakokinetike, ndërveprimet).**

**Faktorët e riskut për ADR.**

Kendveshtrimi i pergjithshem: Dritarja terapeutike e barit:



## Farmakokinetika e barit: Klasifikimi i mekanizmit.

* Impakti i nderveprimeve te barnave ne perthithjen e tyre.
* Kompleksion/Kelantet 🡪 Ndryshimi ne tranzitin gastrointestinal (GI).
* Shembull: antikolinergjiket + acetaminofen
* Impakt: vonese ne perthithjen e acetaminofenit.
* Impakti i nderveprimeve te barnave ne absorbimin e tyre.
* Kompleksion/Kelantet🡪 Ndryshimi ne ph gastrik.
* Shembull: bllokuesit H-2 + ketokonazole
* Impakt: tretja (disolucioni) i ketokonazolit reduktohet duke rezultuar ne reduktimin e perthithjes.

Impakti i nderveprimeve te barnave ne absorbimin e tyre – impakti ne metabolizmin hepatik.

* **Induktimi** ne Metabolizem.
* Shembull: phenobarbital (Luminal) + Warfarin
* Impakt: **Fenobarbital** rrit metabolizmin e **Warfarines,** duke rezultuar ne reduktim te procesit te antikoagulimit.
* **Inhibimi** ne Metabolizem
* Shembull: cimetidine (Tagamet) + theophylline (ne familjen e xanathine, ka nje perngjashmeri me kafeinen)
* Cimetidine 🡪 H2-receptor antagonist inhibon prodhimin e acidit ne stomak, trajton ulceren peptike, gastritin.
* Theophylline perdorimi 🡪 asthma, apnea e porsalindureve, COPD, duke bllokuar veprimin e adenosines.
* **Impakt**: cimetidina redukton klirensin e theophyllines duke shkaktuar rritje te efekteve te padeshiruara.
* Impakti i nderveprimeve te barnave ne perthithjen e tyre :
* Impakti ne metabolizmin hepatik,
* Impakti ne klirensin renal.
* **Rrit kalimin e gjakut ne veshka.**
* Shembull: hydralazine + digoxin
* Hydralazine – trajton hipertensionin si vazodilatator ne arterie dhe arteriole.
* Impakt: hydralazina rrit klirensin renal te digoksines.
* Impakti i nderveprimeve te barnave:
* **- ne absorbimin e tyre**
* **–ne metabolizmin hepatik,**
* **–ne klirensin renal.**
* **Rrit kalimin e gjakut ne veshka.**
* **Inhibiton sekretimin aktiv tubular (renal).**
* Shembull: probenecid + penicillin
* probenicid– Rrit ekskretimin e acidit urik ne urine: Trajton guten & hpieruricemine si vazodilatator ne arterie dhe arteriole.
* Impakt: probenicid zgjat gjysem-jeten e penicilines, duke lejuar terapin nje dozuese.
* Impakti nderveprimeve te barnave:
* **– ne absorbimin e tyre**
* **– ne metabolizmin hepatik,**
* **– ne klirensin renal.**
* **– ne lidhjen e plazmave proteinike**
* Shembull: fentoine (antiepileptik) + acidin valproik (antikonvulsion/antiepileptik)
* Impakt: lidhja e plazma proteinike me acidin valproik reduktohet dhe totali Css zvogelohet.

## Farmakokinetika e barit: Faktoret qe ndryshojne rrjedhen e gjakut

* ***Zvogelojne rrjedhen e gjakut***
* Propranolol
* Norepinephrine
* Anesteziket
* Labetalol
* Hypovolemia
* Cirroza hepatike

***Rrisin rrjedhen e gjakut***

* Glukagon
* Izoproterenol
* Fentolamine
* Fenobarbital
* PGE
* Ushqime me nivel te larte proteinash
* Hepatit viral

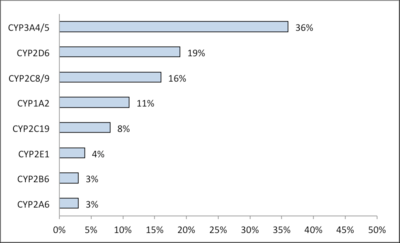
## Ndërveprimet dhe izoenzimat CYP. CYP2D6, CYP3A4

* Njohuria mbi nderveprimet e barnave te cilat mund te shkaktojne efekte te demshme jane te rendesishme per shendetin tone dhe zhvillimin e barnave.
* Nderveprimi i barnave mund te ule ose rrisi ndikimin e barit.
* Cytochrome P450 (CYP) eshte nje superfamilje e diversifikuar grupi enzimash te cilat nxisin procesin e oksidimit te substancave organike.
* Substratet e enzimave CYP perfshijne lipidet dhe steroidet hormonale, ksenobiotiket sikurse barnat dhe kemikatet toksike.

### Nderveprimi i barnave dhe efekti ne enzymat CYP

* Shume barna mund te ulin ose rrisin aktivitetin e isoenzymave CYP.
* Ky eshte nje nder burimet kryesore per efektet negative te barnave.
* CYP perfshihen ne metabolizimin e barnave dhe bioaktivizimin (nga prodrug 🡪 drug) per 75% te numrit total te reaksioneve metabolike.
* Nderveprimet e barnave qe perfshijne sistemin CYP rezultojne ne shtrime spitalore te kushtueshme per trajtimin e efekteve serioze te padeshiruara te barnave te cilat mund te shkaktojne edhe fatalitete.
* Duke kuptuar rolin dhe funksionin e sistemit te izoenzimave CYP ne metabolizmin e barnave, mjeket jane me te pergatitur te parandalojne nderveprime te barnave te cilat jane klinikisht te dukshme me efekte negative shume serioze deri fatale.

### Metabolizmi i barnave: Enzymat CYP.



## Sistemi i enzimave CYP – ndikimi i tyre ne metabolizmin e barnave

* Shume barna i nenshtrohen biotransformimit (oksidimit), lipofilike 🡪 hidrofilike, ne menyre qe te eleminohen me lehtesisht nga trupi i njeriut.
* Sistemimi i enzimave CYP eshte nje nxites madhor ne reaksionet e biotransformimit te perfshira ne metabolizmin e barnave dhe sidomos ne nderveprimet e barnave.
* Shume nderveprime te barnave jane rezultat i inhibimit (bllokimit/ndalimit) ose induktimit (shtyses) te izoenzimave CYP.
* Nomenklatura e sistemit te enzymave CYP ndahet ne familje dhe nen-familje.
* CYP = CYP450 (sistemi)
* CYP2 = familja
* CYP2D = nen-familja (kur 2 apo me shume egzistojne).
* CYP2D6 = tregues se kjo enzime kodohet nga nje gen specifik.

### CYP3A4

* Cdo enzyme eshte riemeruar si izoform/izoenzime – pasi kodohet nga gene te ndryshme.
* CYP3A4 eshte me prevaluesja tek njerezit dhe eshte forma me e rendesishme e enzimes persa i perket metabolizmit te barnave.
* CYP ka ndikim 60% ne hepar dhe 70% ne zorre.
* Metabolizmi shume i theksuar i CYP34A ne traktin gastrointestinal kontribuon ne varferim (ulje) te biodisponueshmerise orale te shume barnave.
* Shume substrate, inhibitor (bllokues) dhe induktues (shtyes) te CYP3A4 jane identifikuar tashme.
* **Substrate** = bar i cili metabolizohet nga nje sistem enzimash.

## Adverse events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) …

* SAE: Serious Adverse event.
  + Nuk eshte e njejta gje si “e rende kliniksht”
  + Dhimbja e kokes mund te jete e rende **por jo serioze**
  + Insultet Cerebro Vaskulare **jane serioze** dhe jo te renda
* “Adverse events” dhe “adverse reactions”
* Te pritshem dhe jo-te pritshme
* SUSAR: serious unexpected suspected adverse reaction
* SAR: serious adverse reaction
* SAE: serious adverse events

***P4503A4.***

* Administrimi i nje bari i cili metabolizohet nga cytochrome P450 3AK (CYP3A4) dhe nje bari tjeter inhibitor i CYP3A4, sikurse eshte cyclosporine & clarythromycin, respektivisht, rezulton ne vonese te ekskritimit dhe rritjes te nivelit te barit ne gjak.
* 🡪 Rrit efektin terapeutik dhe efektet negative qe mund te shkaktohen.
* Psh. Nderveprimi i Seldane (**terfenadine**) me erythromycin, qe rezultoje me heqjen nga tregu te **terfenadine**.

### Cytochrome P4503A4. nderveprimet e barnave – raport klinik

* Antihistaminat jo-sedative dhe cisapride jane gjithashtu te perfshira ne nderveprimet tek barnat te ndermjetesuara nga CYP3A4.
* Terefenadine (Seldane®) dhe astemizole (Hismanal®) 🡪 kalimin e pare ne hepar.
* Kur ndonje prej tyre koadministrohen me nje inhibitor te CYP3A4 sikurse azole antifungal ose antibiotik makrolid (psh. eritromicin) 🡪 rritje te molekules se pro-bar 🡪kardiotoksicitet.
* Specifikisht nivele te larta te terefenadine dhe astemizole ne % e plazmes 🡪arritmi kardiake🡪 ne disa raste 🡪Fatalitet.
* FDA rivlersoje nese terfenadine duhej hequr nga tregu apo jo.
* Ishte kompania vete (Hoechst Marion Roussel) qe ne Shkurt 1998 e hoqi nga tregu vullnetarisht Seldane.

**Cytochrome *P4503A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Vazhdim.***

* Nje tjeter metabolit aktiv i terbenafines, Fexofenadine (Allegra) u ristudiua klinikisht dhe tashme tregtohet si alternative jo-kardiotoksike e terfendaine.
* Fexofenadine eshte e vetmja antihistamine josedative qe nuk metabolizohet nga sistemi i enzimave CYP.
* Perngjashmerisht me fexofenadine, loratadine (Claritin) nuk asociohet me aritmi dhe eshte nje tjeter alternative per terfenadine.
* Porse bllokimi I metabolizimit te loratadines, gjithsesi, shkakton nje rritje te theksuar sedative dhe efekte anesore te SNQse.
* Substancat te cilat bllokojne metabolizmin e loratadines perfshijne ketokonazole, eritromicine dhe cimetidine (te gjithe bllokues te CYP3A4).
* Treguesit nga kerkimet klinike kane nxjerr ne pah se Cetirizine ka nderveprim te theksuar me bllokuesit e CYP3A4 (ketoconazole, erythromycin, azithromycin, ose doza te ulta theophylline).
* Doza te larta te theophylline (400mg) jane raportuar te ulin me 16% ne klerancen e cetirizines.
* Per kete arsye, fexofenadine eshte disi me e sigurt per tu perdorur me theophylline.
* Kur mjeku pershkruan terfenadine ose astemizole (apo farmacisti egzekuton receten!), duhet te konsiderojne potencialin e nderveprimit te ketyre barnave me bllokuesit e CYP3A4.
* Kur perzgjedhet nje antagonist i receptorve histaminik, psh. Nje bar tjeter pervecse cimetidine (bllokues i fuqishem i CYP3A4) duhet patur kujdes.
* Azole antifungalet  [ketoconazole (Nizoral®), itraconzole (Sporanox®), and fluconazole (Diflucan®)] jane bllokues te CYP3A4 🡪 nuk duhet te jepen tek pacientet qe marrin medikamente qe metabolizohen nga CYP3A4.

### CYP3A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Antibiotiket makrolid

* Erythromycin & clarithromycin jane bllokues te fuqishem te CYP3A4 🡪 bllokojne metabolizmin e barnave te cilat metabolizohen nga CYP3A4 si psh. Astemizole, cisparide dhe theophylline 🡪 arritmi kardiake.
* Erythromycin ka efekt farmakodinamik tek ëarfarin & carbamazepine duke bllokuar metabolizmin e tyre.
* Clarithromycin nuk ka treguar te kete ndikim ne metabolizmin e ëarfarin & carbamazepine.
* Azithromycin (Zithromax®) nuk eshte bllokues i CYP3A4 dhe eshte konsideruar i sigurt per perdorimin me barna te tjera te metabolizuara nga CYP3A4. Konsiderohet si makrolidi me i sigurt per terapi sebashku me agjent qe bllokojne CYP3A4.

### CYP3A4. nderveprimet e barnave – raport klinik. Statinat

* Lovastatin, simvastatin, & atorvastatine jane substrate te CYP3A4 (porse shkaktojne bllokim disi minimal te CYP2C9).
* Nderveprimet e barnave qe bllokojne CYP3A4 dhe substrateve si statinat (lovastatin, simvastatin, atorvastatin & cerivastatin) mund te rezultoje ne rritje te perqendrimit te statinave 🡪 Miopati ne variacione te ndryshme te rabdomiolizis (demtim te plasma membranes te muskujve skeletal) 🡪 rrjedhje te perbersave te plazmes ne gjak apo urine.
* Rabdomiolizis – eshte nje anomali shume serioze e cila nese nuk verehet para se te zhvillohet deshtim akut renal dhe rezultoje fatale per cdo pacient qe merr statina.
* Koadministrimi i itroconazole + simvastatin 🡪 eshte asociuar me Rabdomiolisis.
* Ne nje studim klinik dyfisht i verber (double-blind) me dy faza te nderthurura tregoi se Itrokonazoli rrit theksueshem % e simvastatines dhe metabolitit aktiv te saj simvastatin acid ne serum.
* Dy raste klinike ne literature: 1) pacienti me funksion renal normal qe merrte simvastatine per disa muaj zhvilloi rabdomiolizis pasi mori itrokonazole per trajtimin e nje infeksioni mykotik.
* 2) pacienti kishte kryer transplant renal qe merrte cyclosporine + simvastatine zhhvilloi miopati dhe rritje te nivelit CK pasi filloi terapi me itrokonazole.
* *Ciklosporina ndervepron me simvastatin 🡪 bllokimi rivalizues per CYP3A4.*
* *% ne plazme i simvastatin beta-hydroxy acid (metaboliti aktiv) ishte me i larte ne pacientet qe kishin kryer transplant te zemres te cilet merrnin ciclosporine sesa ne pacientet te cilet nuk kishin kryer transplant te zemres. (te dyja grupet kishin kohe qe merrnin simvastatine).*
* *Koadministrimi i ciklosporines + simvastatine ne pacientet me trasplant te zemres shkaktonte reduktim te klirensit te simvastatines dhe rritje te metabolitit aktiv te saj.*
* *Ne nje studim te fundit (ku te gjitha grupet e testuara merrnin ciklosporine, azathioprine dhe prednizone me simvastatine ose pravastatine) incidenca e rabdomilozis ishte e ulet (3.6%) ne pacientet qe merrnin simvastatine, ndersa ne grupin tjeter te pacienteve qe merrnin pravastatin nuk kishte asnje raportim te rabdomilozis.*
* *Ne nje studim tjeter – 5 paciente me transplant renal u trajtuan me ciklosporine, azathioprine, dhe prednizolone ju administruan doza te vetme 20 mg dozes te simvastatines te cilet u krahasuan me 5 paciente te cilet u trajtuan me azathioprine and prednizolone (pa ciclosporine).*
* AUC per simvastatinen ishte perafersishte 3-here me e lart te pacientet te cilet merrnin ciclosporine ne krahasim me pacientet te cilet nuk merrnin ciclosporine. Gjithashtu edhe % ne plazem ishte dyfish me e larte tek pacientet te cilet merrnin ciclosporine sesa te ata qe nuk merrin ciclosporine.
* Nderveprimi i klaritromicine + ciclosporine rezultoje ne rritje te % te ciclosporines dhe rritje te riskut per miopati per shkak te simvastatines. Ne lidhje me kete klaritromicina mund te shkaktoje direkt rritjen e % te simvastatines.

## Cytochrome CYP2D6

* *CYP2D6 eshte e perfshire ne metabolizmin e shume antidepresiveve:*
* *P.sh. Inhibitoret selektive te rimarrjes se seretonines (SSRI).*
* *Kombinimi i SSRI’ve me barna te tjera psikotropike te cilet jane substrate te CYP2D6 🡪 shkatojne efekte shume serioze, ose vdekjen per shkak te toksicitetit te lart te barit.*

### Izoenzimat CYP: CYP2D6, CYP3A4

* *CYP3A4 eshte enzima qe metabolizon grupet e barnave si me poshte:*
* *Glukokortikoidet (29 nga 30)*
* *Derivatet e Dihydropyridine (10 nga 11)*
* *Inhibitoret e protein kinazes (7 nga 7)*
* *Inhibitoret e proteazes (7 nga 7).*

### Izoenzimat CYP: CYP2D6, shembuj të ndërveprimeve.

* *CYP2D6 eshte enzima qe metabolizon grupet e barnave si me poshte:*
* *Antidepresantet (12 nga 15)*
* *Phenothiazone me strukture piperazine (8 nga 9)*
* *Phenothiazone me zinxhir te perngjitur alifatik (5 nga 5)*

## Izoenzimat CYP: CYP1A2, shembuj të ndërveprimeve

* ***CYP1A2*** *eshte enzima qe metabolizon grupet e barnave si me poshte:*
* *Estrogjenet natyral dhe gjysem-sintetike (5 nga 6).*

**Permbledhje**

* *Njohuria mbi nderveprimet e barnave te cilat mund te shkaktojne efekte te demshme jane te rendesishme per shendetin tone dhe zhvillimin e barnave.*
* *Sistemi i enzimave CYP eshte celesi ne metabolizimin e barnave dhe bioaktivizimin (nga probar 🡪 bar) dhe lipofilike 🡪 hidrofolike (ndihmon ne ekskretimin e tyre nga trupi).*
* *Kontrollon 75% te numrit total te reaksioneve metabolike te barnave.*
* *Ndërveprimet dhe izoenzimat CYP. CYP2D6, CYP3A4, shembuj të ndërveprimeve.*
* *Duke kuptuar rolin dhe funksionin e sistemit te isoenzimave CYP ne metabolizemin e barnave, mjeket jane me te pergatitur te parandalojne nderveprime te barnave te cilane jane klinikisht sinjifikative me efekte negative shume serioze deri eshte fatale.*

**Mjekesia bimore**

* *Nje prej traditave me te vjetra ne mjekesi eshte mjekesia e bimeve.*
* *Mjekesia e bimeve nganjehere perfshin edhe mjaltin, kerpudhat, gjithashtu edhe mineralet, guackat dhe disa pjese te caktuara te kafsheve.*
* *Farmakognozia – eshte studimi i te gjitha barnave qe kane prejardhjen nga burimet natyrore.*
* *Egjiptianet kane perdorur bimet si mirr’h dhe hudhren si bar mjeksor para 3000 vjetesh.*

*Mjekesia e bimeve ne Mbreterine e Bashkuar*

**

* *Gdhendje ne dru, nga kopshti i shendetit, 1497.*
* *Kreditet: libraria e muzeut shkencor, Londer.*

***The Herball or Generall Historie of Plants', book, London, England, 1633***

**

***Mjekesia e bimeve***

* Levorja e shelgjeve permban sasi te medha te acidit salicilik 🡪 metaboliti aktiv i Aspirines.
* Levorja e shelgut eshte perdorur per mijera vjet si nje çlirues dhimbjesh dhe ules ethesh.
* Penicillin 🡪 vezhgim i Fleming ne kerpudhat qe zhvilloheshin ne lekurat e qitros.
* Bimet posedojne mundesine per te sintetizuar nje shumellojshmeri substancash kimike te cilat perdoren prej tyre te zhvillojne funksione te rendesishme biologjike, apo luajne rol mbrojtes kunder grabitqareve sikurse jane insektet, kerpudhat dhe kafshet barngrenese.
* Shume prej ketyre fito-kimikateve jane te dobishme per shendetin e njeriut dhe mund te perdoren me sukses per trajtimin e semundjeve njerezore.
* Pothuajse 12,000 substanca te tilla jane izoluar deri tani – numer i cili nuk perfshin as 10% te totalit te mundshem.
* Manastiret benediktin ishin burimi paresor per njohurine mjekesore ne Europe dhe Angli pergjate mesjetes se hershme.
* Gjithsesi, shumica e shkollareve te manastireve ishin te fokusuar ne perkthimin dhe kopjimin e teksteve Greko-Romake dhe Arabe, sesa te krijonin informacion dhe praktika te reja.
* Kopshtet e barishteve ishin burimi i materialeve per trajtimet e thjeshta.
* Porse kjo lloj praktike pati edhe viktima te cilat nga injoranca e popullsise u sulmuan pergjate mesjetes se vone – gjuetia e shtrigave.

## Mjekesia e bimeve.- perberesit kimike, efektet e padeshiruara

* Dioscorides – Materia Medica prr. 1334 (kopje Arabike) pershkruan aftesite mjekesore te kjumin (cumin) dhe kpres (kopres).
* Perberesit kimike tek bimet ndermjetesojne efektin e tyre ne trupin e njeriut nepermjet te njejtit proces sikurse te barnave konvencionale.
* Kjo i mundeson barnat e bimeve te jene po aq efektive sikurse barnat konvencionale, por u jep atyre te njejtin potencial per te shkaktuar efekte anesore te padeshiruara.

### Mjekesia e bimeve.– Etnobotania

* Etnobotania🡪 shkenca e cila merret me studimin e perdorimit te bimeve nga njerezit.
* Eshte e njohur si nje menyre efektive per te zbuluar barnat e te ardhmes.
* Ne 2001 – kerkuesit identifikuan 122 substanca te cilat perdoren ne mjekesine moderne te cilat e kane preardhjen nga etnomjeksia.
* Shume prej barnave farmaceutik e kane prejardhjen prej barnave mjekesore, si: Aspirina, Digitalis, Kinina dhe Opium.

### Mjekesia e bimeve - *Hypericum perforatum (*Lule basani)

* Lule basani (*Hypericum perforatum,* St John's Wort).
* ~ 370 specie
* Me origjine ne kontinentin Europian.
* Porse eshte prezantuar edhe ne zonat klimaterike temperate dhe subtropikale (Amerika veriore, Turqia, Ukraine, Rusi, Indi, Kine dhe Brazil).
* Bar mjekesor per trajtimin e depresionit.
* Ne Gjermani pershkruhet gjeresisht per depresionin e bute, sidomos tek femjet dhe adoleshentet.
* Mekanizmi i nderveprimit mendohet si bllokim i rimarrjes se disa neurotransmetuesve.
* Shumica e studimeve mbi perdorimin e Lule basanit ne trajtimine depresionit, perdor doza te ekstrakteve alkolike te bimes 300 mg te quajtura WS 5570 ( me permbajtje standarte prej 3-6 % hiperforine dhe 0.12- 0.28 % hipericine), nga 1 deri 3 here ne dite per te arritur efektin terapeutik te deshiruar. Nuk njihen raste te mbidozimit te saj.
* Nje nga perberesit kryesore kimike te bimes, hiperforina mund te perdoret per trajtimin e alkolizmit, edhe pse dozimi, siguria dhe efektshmeria e tyre nuk eshte studiuar.
* Ne kullota vepron si nje bar toksik dhe si pushtues.
* Ne rastet kur gelltitet nga kafshet mund te shkaktoje fotosensibilitet, depresion te SNQ, abort spontan dhe mund te shkaktoje edhe fatalitet.

# Polimorfizmi gjenetik

* Farmakogjenetika: studimi i variacioneve gjenetike per 1-gen ne reagimin e barnave.
* Farmakogjenomika: studimi i variacioneve gjenetike per te gjithe genet ne reagimin e barnave.
* Gjenotip: Perberja gjenetike e nje personi (per 1-gen ose te gjitha genet).
* Fenotip: Pamja e jashtme fizike ose funksioni e cila rezulton nga nderveprimi ndermjet gjenotipit te personit dhe mjedisit.
* Polimorfizmi gjenetik: Variante te ndryshme te struktures gjenetike qe ndodh ne me shume se 1 % e popullsise
* Polimorfizmi mund te influencoje veprimin e nje bari duke ndryshuar farmakokinetiken dhe farmakodinamiken e tij.

## Reaksione te padeshiruara (ADR me bazë farmakodinamike)

## Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike.

## Epidemiologjia e patologjisë iatrogjene.

## Prevalenca e ADR. Incidenca në rritje e ADR.

* Farmakokinetika (Pharmacokinetics (PK)): Ajo çka trupi i ben medikamentit (barit).
* Farmakodinamika (Pharmacodynamics (PD)): Ajo çka medikamenti (bari) i ben trupit.
* Dinamikat e reaksionit:
* L + R L\*R
* L= Ligand ( lidhesi)
* R= receptor ( receptori)

**Efekti i shumices se barnave ne trup:**

1) Perngjashmeri me proceset normale fiziologjike/biokimike

Bllokojne proceset normale fiziologjike/biokimike,

Bllokojne proceset patologjike

2) Bllokojne proceset jetesore te endo/ektoparaziteve dhe organizmave mikrobiale.

## Efektet e padeshiruara te medikamenteve.

### Faktoret predispozues.

* **Mosha** – e trete dhe te porsalindurit jane me te rrezikuarit.
* **Gjinia** – femrat jane me te predispozuara se meshkujt.
* **Rraca** – etnia eshte nje tjeter faktor ne ndikimin e metabolizmit (elementi gjenetik).
* **Mekanizmi i sektretimit i demtuar** – reduktimi i funksionit hepatik dhe renal.
* **Semundjet specifike** – si astma dhe beta bllokuesit.
* **Polifarmacia** – nderveprimi I medikamenteve me njeri-tjetrin
* **Cdo histori e meparshme e ADR’ve.**

**Adverse Drug Reactions**

* *Tipi A (augmented):* reaksione farmakologjike efektet e te cilave jane te parashikueshme dhe ne varesi-te dozes qe konsistojne me efekte anesore te padeshiruara dhe me nderveprime barnash.
* *Tipi B (bizarre):* reaksione hipersensitive te cilat jane te paparashikueshme dhe jo ne varesi te dozes, zakonisht ndodhin ne dozat e toleruara normalisht. Ne kete grup perfshihen 10%–15% e te gjithe ADR’ve.

**Klasifikimi i ADR - Tipi A-i shtuar**

* ADR Tipi A i shtuar – konsiderohet si egzagjerim i efektit normal i nje medikamenti kur jepet (merret) ne dozen e zakonshme te pershkruar.
* Ne kete kategori perfshihen ADR’te e padeshiruara te cilat jane te parashikueshme nga farmakologjia e medikamentit dhe jane zakonishte te nderlidhura me dozen e dhene.
* Normalisht te rikthyeshme.
* Manaxhimi mund te kryhet me ndryshimin e dozes.
* P.sh. Depresioni respirativ qe shkaktohet nga opioidet dhe hemorragjia e shkaktuar nga warfarin.

**Klasifikimi i ADR - Tipi A-i shtuar, shembuj.**

* Dhimbje koke shkaktuar nga Glyceriltrinitrate (GTN) (per trajtimin e angines).
* Hemorragjia e shkaktuar nga Warfarin (antikoagulant).
* Hipoglycemia shkaktuar nga Glibenclamide (antidiabetik)
* Konstipacion i shkaktuar nga opioids.
* Ulcera peptike shkaktuar nga NSAIDs.

**Klasifikimi i ADR: Tipi B – te cuditshme**

* ADR Tipi B te cuditshme (bizarre)
* Nuk jane te lidhura me dozen,
* Te paparashikueshme
* Jo te shpeshta
* Mund te jene Serioze/te pakthyeshme.
* Medikamenti duhet te ndalohet menjehere.

**Klasifikimi i ADR: Tipi B – te cuditshme, shembujte**

* Reaksion anafilaktik nga penicilina (antibiotik beta lactam).
* Hepatiti shkaktuar nga Halothane (analgjeziki i pergjithshem, inhaled).
* Agranulocytosis shkaktuar nga Klozapine (antipsikotik jotipik per trajtimin e skizofrenis)

**ADR me bazë farmakodinamike: Epidemiologjia**

* 5% e spitalizimeve ndodh nga ADR.
* 2% - 3% spitalizimeve 🡪 reaksionet kutane (lekures) te padeshiruara.
* ~ 1 – 1000 pacient te spitalizuar ka (raporton) nje reaksione **serioz** kutan (lekures) te padeshiruar.

**ADR me bazë farmakodinamike: Epidemiologjia**

* **Sulfonamidet** jane nder shkaktaret me kryesore per rastet e **sindromave te hipersensitivitetit** shkaktuar nga barnat.
* **Aromatiket antiepileptik** (fentoin, carbamazepine, & phenobarbital) kane nje incidence 1 ne 5000 pacient, *[ndoshta edhe me shume tek pacientet me origjine nga Afrika (ngjyre te zeze)*

**Barnat qe shkaktojne sindroma te hipersensitivitetit**

Isoniazid

Fenitoin

Kaptopril

Lamotrigine

Sulfasalazine

Karbamazepine

Mexiletine

Sulfonamidet

Klomipramine

Minocicline

Trimethoprim

* Abacavir - (AIDS/HIV)
* Dapsone (antibakterial) l
* Nevirapine (HIV)
* Allopurinol
* Diltiazem
* Oxicam
* AIJS
* Atenolol
* Kriperat e arit
* Fenobarbituratet
* Azathioprine (imunosupresive)

**Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike.**

* Shpesh ADR’ve u referohen ne menyre jokorrekte si ‘’Alergji’’.
* Megjithese ka disa mekanizma qe shkaktojne ADR;
* ADR’te qe iniciohen nga sistemi imunitar jane pergjegjese per nje numer joproporcional per fatalitet dhe SAR’te dhe mbartin nje problem madhor klinik per pacientet dhe mjeket.

## Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike.

* Sistemi imunitar ka evoluar ne organizmat shume-qelizore si mase mbrojtese kundra infeksioneve.
* Ndervepimet ndermjet barnave dhe sistemit imunitar ndodhin si pasoje e funksionit mbrojtes nga sistemi imunitar.
* Ku molekulat e barnave apo bartesit e molekulave te barnave dallohen nga sistemi imunitar si ‘’jo vetja’’.

## Shembuj reaksionesh të padëshiruara në bazë imunologjike.

* Mekanizmi klasik i hipersensitivitetit ndaj barnave perfshin IgE’ne, citotoksik, reagim kompleks te sistemit imunitar.
* Nuk eshte me kryesori i cili verehet nga klinikat mjeksore.
* Metabolitet reaktive te barnave mund te shkaktojne efekte direkte dhe te renda ne funksione te ndryshme te sistemit imunitar.
* Ndonese, disa ADR te stimuluara nga sistemi imunitar ndodhin me te njejten frekuence ndermjet te rriturve dhe femijeve, porse disa prej ketyre reaksioneve shfaqen me shpesh tek femijet sesa tek te rriturit.
* Nderveprimet Bar-Imunitet 🡪 Urtikarijen e shkaktuar nga penicilinat.

# 

* **Llojet: Shembuj:**
* Tipi I reaksion (IgE) 🡪 Anafilaksis nga antibiotiket  β-lactam
* Tipi II reaksion (citotoksik) 🡪 Anemia hemolitike nga penicilina
* Tipi III reaksion (kompleks imunitar) 🡪 Semurje nga serumi nga globulina anti-timocite
* Tipi IV reaksion (vonuar,

ndermjetesuar nga qeliza) 🡪 Dermatiti i kontaktit nga antihistaminat topikale

* Aktivizim secifik i qelizave T. 🡪 reaksion morbiliform nga lfonamidet
* Fas/Fas apoptosis e induktuar
* nga ligandet 🡪 Steven-Johnson syndrome
* Te tjera 🡪 Simptoma si lupusi te shkaktuara nga bari dhe sindromat hipersensitiviteti antikonvulsiv.

## ADR me bazë farmakodinamike: Patofiziologjia

* Mekanizmat qe shkaktojne ADR e sindromave te hipersensitivitetit jane jo shume te mirenjohura.
* Porse mendohet se mund te ndodhin nga nje difekt ne detoksifikimin e metaboliteve aktive te barnave qe rezulton ne modifikimin e proteinave qelizore, qe shenjestrojne kunderpergjigje autoimune.
* Metabolite aktive te barnave mund edhe te shkaktojne kunderpergjigje autoimune dhe induktojne riaktivizim ose vazhdimesi te HHV-6 (Human herpes virus 6 (A & B), çka sjell edhe ndikim sistematik.

## ADR me bazë farmakodinamike – Simptomat

* **Ethet** dhe **reaksionet ne lekure** jane me te pranishmet (87% te rasteve).
* **Limfadenopatia** (75% te rasteve) eshte frekuente dhe zakonisht per shkak te hiperplazise limfoide beninje.
  + Disa prej ketyre rasteve sherohen me ndalimin e barit, porse limfoma mund te zhvillohet ne disa raste.
  + Hepatiti (51%)
* Nefriti interstinal (11%)
* Abnormalitete Hematologjike, si Eozinofilia (30%) sikurse edhe limfocitoze atipike.

**ADR me bazë farmakodinamike. – Diagnostikimi**

* Bazuar ne shfaqjet klinike – Ethet, rash kutan dhe perfshirje te organeve 🡪 e suportuar me gjetje te Eozinofilet + Testet funksionale te Heparit abnormale.
* Sindroma te hipersensitivitetit: jane paksa te veshtira per tu pikasur klinikisht nga Semundjet e serumit ose Vaskulitit.
* Shume e rendesishme ne te tilla rastesh te kemi nje historik mjekesor dhe eventualisht mund te nevojitet nje biopsi e lekures.

**Shperthimi morbilliform shkaktuar nga barnat.**

****

## Eritema Multiforme Major

* Lezione tipike te shenjestruara – te cilat shfaqen ne ekstremitete dhe zakonisht ndodhin pas infeksioneve, si **herper simplex & mykoplazma,** dhe ka nje **natyre beninje.**

Eritema Multiforme Major



## 

## Sindroma Stevens-Johnson

* Kur ne pjesen e trungut dhe fytyres shfaqen gjeresishte te shperndara pulla te medha te purpurta dhe flluska – atehere egziston mundesia qe keto simptoma te jene sindroma e Stevens-Johnson, e cila eshte zakonisht e shkaktuar nga barnat.
* Lezioneve te cilat fillimisht te japin pershtypjen se ishin te lokalizuara vetem ne nje vend, me vone perhapen gjeresisht, ndryshojne pamjen ne ngjyre te kuqe te hapur dhe zmadhohen.





## Vaskuliti

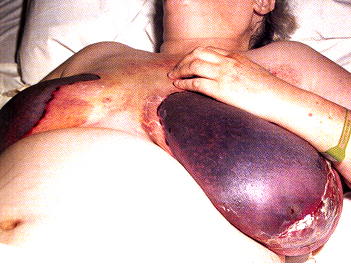
* Vaskuliti kutan: papule te purpurta , te cilat shfaqen kryesisht ne ekstremitetet e poshtme, porse mund te shfaqen ne cdo pjese te trupit.



## Nekroza e lekures – shkaktuar nga Warfarina

* Nje efekt i rralle dhe shkaterrimtar i terapise me Warfarin eshte **Nekroza e lekures.**
* Shkaktohet nga trombet e mbyllura ne enet e gjakut te lekures dhe indeve subkutane.
* Tipikisht shfaqen 3-5 dite pas fillimit te terapise.
* Kane ngjyre te kuqe, jane pllaka te dhimbshme qe zhvillohen ne nekroza me flluska hemorragjike ose shenja/plage nekrotike te cilat shpesh shfaqen ne zonat me sasi te medha te indeve dhjamore, ku perfshihen gjinjte, pjesa e legenit (vithet), dhe te ndenjurat,

**Nekroza e lekures – shkaktuar nga Warfarina**

****

**Permbledhje**

* Reaksionet kutane ne rastet e **sindromave te hipersensitivitetit** ndodhin/shfaqen 2-6 jave pas administrimit te barit – me vone sesa shumica e reaksione te tjera serioze te lekures.
* Diagnostifikimi: Bazuar ne shfaqjet klinike – Ethet, rash kutan dhe perfshirje te organeve 🡪 e suportuar me gjetje te Eozinofilit ne rezultatet laboratorike + Testet funksionale te Heparit abnormale.
* Shfaqen fillimisht me shperthime morbilliform jo-specifike.
* **Trajtimi**: Ndalohet bari i dyshuar , jepet ndihme dhe administrohen e kortikosteroide ne rastet me te renda.

## PD –Sinergjizma:

* Sinergizma (2+2 = 6) mund te perdoret klinikisht sikurse ne rastin e kontraceptiveve

## Farmakodinamika (PD): nderveprimet e barnave

* Nderveprimet PD: jane ato ku efektet e nje bari ndryshohen nga prezenca e nje bari tjeter ne vendodhjen e veprimit.
* Nderveprimet ndermjet barnave te cilat kane efekte te njejta ose antagoniste, ose efekte te padeshiruara.
* Te cilat shpesh eksplorohen (perdoren) klinikisht, psh: Dy barna anti-hipertensive mund te administrohen sebashku per te ulur presionin e gjakut per nje pacient tek i cili asnje prej ketyre barnave veçmas nuk e ulin presionin e gjakut ne nivelin e duhur.
* Nderveprimet PD jane zakonisht te parashikueshme nga njohuria qe posedohet per veprimin e tyre dhe perfshi ketu edhe efektet e padeshiruara qe mund te shkaktojne.

**Farmakodinamika: nderveprimet e barnave.**

* **Barnat:** **Rrezikshmeri Jorrezikshmeri**
* Verapamil dhe Propranolol 🡪 [**PO]**
* Litium dhe Karbamazepine 🡪 --------  **[PO]**
* Digoxine dhe Furosemide 🡪 [**PO]**
* Ciklosporine dhe Co-amilofruse 🡪 [**PO]**
* Naproksen dhe Atenolol 🡪 --------  **[PO]**
* Sildenafil and Izosorbite dinitrate 🡪 [**PO]**

**Veprimet dhe nderveprimet e barnave:**

### Inhibitoret e sistemit CYP:

* Barnat E vertete Jo e vertete
* **Rifampicin** (antibiotik) 🡪 ------ **X**
* Erythromycin (antibiotik) 🡪 **X --------**
* Metronidazole (antifung) 🡪 **X ---------**
* Ciprofloxacin (antibiotik) 🡪 **X ---------**

**Farmakodinamika: nderveprimet e barnave**

* Barnat: Rrezikshmeri Jorrezikshmeri
* Atenolol and Amiodarone 🡪 **[PO]** ----------
* Lisinopril + Naproxen🡪 ----------  **[PO]**
* Methotrexate + Aspirin 🡪 ----------  **[PO]**
* Propranolol + Ibuprofen 🡪 **[PO]** ---------

**Citimet e meposhtme per stimuluesit e CYP450:**

Prania e tyre rezulton ne rritje te perqendrimit te barit ne sistem dhe mundesine per tu helmuar?

**Nuk eshte e vertete.**

Ato kane nje reagim te shpejte nga nisja apo ndryshimi i veprimit ne lidhje me enzimat inhibitore?

**Nuk eshte e vertete.**

Warfarina eshte nje bar me hapesire te ngushte terapeutike, qe mund te kthehet ne bar toksik nese eshte pershkruar se bashku me fenitoine porse pa ndryshuar dozen e warfarines?

**E vertete.**

Cimetidina eshte nje induktor i CYP450?

**Nuk eshte e vertete.**

## Nderveprimet e barnave me alkolin:

* **Barnat** **E vertete** **Jo e vertete**
* **Minocycline** (antibiotik) 🡪 ------- **X**
* Amoxicillin (antibiotik) 🡪 ------- **X**
* Metronidazole (antifung) 🡪 **X** --------
* Nitrofurantoin (antibiotik) 🡪 ------- **X**

**Incidenca e efekteve anesore te padeshiruara (ADR) te lidhura me shtrimet ne spital(Hollande)**

* Hollande (Viti 2001).
* Te gjitha raste akute dhe pranimi jo-i-planifikuar
* Informacioni i mbledhur nga databazat e spitaleve te pergjitheshme dhe akademik.
* N = **668.714**
* Selektuan te gjitha rastet te cilat ishin koduar si ADR.
* Pa perfshire: Mbidozimin, Gabim ne administrim, dhe deshtim i terapise.
* **Nga te cilat 12249 spitalizime nga ADR**
* U krahasuan te dhenat demografike si:
* Mosha
* Gjinia
* Rreziku i fatalitetit tek pacientet te shtruar per arsye ADR dhe te tjera.
* ~2% e spitalizimeve (shtrimeve) akute.
* ADR’te me frequente:
* N = 1048 🡪 Rrjedhje gjaku
* N = 438 🡪 ADR jo te specifikuar.
* N = 375 🡪 Hypoglicemia
* N = 374 🡪 Ethe
* Barnat me shpesh te lidhura me ADR’te ishin antikoagulantet = 2185.
* Citostatiket dhe imunosupresivet = 1809
* Diuretiket = 979
* 6% e spitalizime nga ADR’te rezultuan ne fatalitet = 734 raste.
* Mosha e trete dhe gjinia e femerore me te predispozuarat.

## Incidenca e efekteve anesore te padeshiruara(ADR) te lidhura me shtrimet ne spital(Mbreteri e Bashkuar)

* U analizuan te dhenat nga dy spitale njeri spitalor rajonal (330000 banor) dhe tjetri universitar (300000 banor).
* Nuk u perfshin rastet e femijeve <16 vjec dhe femrat me rastet obstetrike dhe gjinekologjike.
* Nuk u perfshin rastet e mbidozimit te qellimshem.
* U perfshin rastet ku kishte lidhje kohore nga koha e marrjes se terapise, arsyeja e shtrimit ishte ne perputhje me efektin e padeshiruar nga profili i barit (sipas Formulatorit kombetar Britanik).
* Analiza nxorri ne pah se shume raste mund te ishin menjanuar dhe klasifikimet si me poshte:
* **Definitivisht te menjanueshme** 🡪 ADR ishte per shkak te nje procedure jo ne perputhje me njohuriet e tanishme te praktikave te mira te mjekimit.
* **Mundesisht te menjanueshme** 🡪 ADR mund te menanjohesh nese do te shkohej pertej kerkesave te detyrueshme me njohurite e tanishme te praktikave te mira te mjekimit.
* **Te pamenjanueshme 🡪**ADR nuk mund te menjanohej ne as edhe nje menyre.
* Te dhenat u mblodhen per 6 muaj 🡪 18820 raste shtrimi (7911 raste spitali A; 10909 raste spitali B).
* Raste ku shtrimi ishte per shkak te ADR = 1225.
* Shumica e rasteve ishin ADR te Tipit A te shtuar (augmented)
* 72% e rasteve ishin te menjanueshme.
* Shumica e rasteve u permiresuan.
* 2.3% e pacienteve pesuan fatalitet si rezultat direkt i ADR’ve.
* Hemorragjia Gastrointestinale🡪 54% te rasteve fatale.
* Aspirina si vetem, ashtu edhe si bar ne kombinim ishte e implikuar ne 61% te rasteve te fatalitetit.
* **ADR’te ishin pergjegjese per fatalitete ne 0.15% te gjithe pacienteve te shtruar.**
* Shtrimi nga ADR’te 🡪 kohezgjatje ne spital me 8 dite mesatarishte (4-18 dite).
* Zenia e shtreterve ishte substanciale.
* Kostoja e nje shtrati £228/dite (Mbreteri e Bashkuar). 🡪 £466m/vit ($847m/vit).
* Ne listen e barnave te perfshira si shkaktare per shtrimin nga ADR’te:
* AIJS-te & Diuretiket 🡪 18% te rasteve.
* Ne rastet e mesiperme 162 pacient merrning dozen 75mg/dite.
* Hemorragjia Gastroinestinale 🡪 efekti me i shpeshte i padeshiruar, ndodhte ne 157 raste (ose 72%) e shtrimit nga aspirina.
* Nderveprimet e barnave ishte pergjegjese ne 16.6% te rasteve.
* Shembuj nderveprimesh:
* (Aspirin + Warfarin) 🡪 Hemorragji Gastrointestinale
* (Aspirin + AIJS) 🡪 Efekte te padeshiruara Gastrointestinale
* (Diuretiket + ACE inhibitoret) 🡪 Deshtim i sistemit renal.
* Aspirina u identifikua si shkaktari i 18% te rasteve te shtrimit ne spital nga ADR’te.
* Kurse AIJS-te 🡪 12% & Diuretiket 🡪 27%.
* Gjetja se **Aspirina ne doza te ulta** ishte bari me i perfshire si shkaktar i ADR’ve ishte nje **gjetje e re.**
* Duke patur kujdes ne kesi rastesh te mos harrojme perfitimin qe ka perdorimi i Aspirines ne doza te ulta per nje kohe te gjate si profilaktik.
* Nje nder dobesite kur merren ne konsiderate te dhena statistikore te ketyre permasave eshte fakti qe kerkohet gjykim klinik per cdo rast.

## Incidenca e efekteve anesore te padeshiruara (ADR)ne lidhje me shtrimet ne spital ne SHBA

* Lazarou et al sugjeroi se ADR’te bazuar ne rastet me fatalitet = 0.32% 🡪 ishin pergjegjese te **100000** rasteve me vdekje per shkak te ADR’ve.
* Incidenca e zhvillimit te nje ADR’je gjate qendrimit ne spital = 0.19% te rasteve. (0.15% e rasteve te MB’s)

### Permiresimi Perfitim:Rrezikshmeri.

* Duke marre ne konsiderat te dhenat statistikore te ketyre kerkimeve dhe literatures vendosemi perpara nje fakti qe pershkruesit e medikamenteve te perzgjedh nje bar te caktuar per nje pacient duke perdorur dozen me te vogel te mundshme per te arritur efektin e pritur mjekesor.
* Nga perllogaritjet e kryera nga Langman et al nxorri ne pah se 30% e raste te fataliteteve te shkaktuara nga aspirina mund reduktoheshin duke ulur dozen e aspirines ne 75mg.
* Megjithate, edhe me kete doze mund te shkaktohet morbiditet dhe fatalitet.
* Perdorimi i rregullt i inhibitoreve te pompes protonike ose misoprostolit mund te ishte nje menyre per te reduktuar efektet e padeshiruara te GI te shkaktuara nga AIJS.
* Grupi me i rrezikuar eshte mosha e trete.

## Incidenca e efekteve anesore te padeshiruara (ADR) ne lidhje me shtrimet ne spital ne Greqi

* Studim 6 mujor (viti 2008):
* 70 nga 548 raste shtrimesh (12.8%) ishin te shkaktuar nga ADR.
* Hemorragjia, rezultoje si ADR me e shpeshte 🡪 37.3%.
* Problemet metabolike (10.8%) dhe Renale (10.8%).
* Barnat shkaktare AIJS, Diuretiket, Aspirina, Antikoagulantet oral, dhe barnat Hipoglicemik oral.

## Incidenca e efekteve anesore te padeshiruara(ADR) ne lidhje me ri – shtrimet ne spital (Mbreteri e Bashkuar, viti 2010)

* 6.5% e pacienteve te shtruar ne spital nga ADR’te.
* 1/5 e pacienteve u rishtruan ne spital brenda 1 viti nga koha e daljes nga spitali per shkak te ADR’ve.
* 15% e pacienteve ne Mbreterine e Bashkuar perjetojne nje ADR pergjate kohes si te shtruar ne spital.
* Arsyet: Nxjerrja para kohe nga spitali per te liruar shtreterit, sherbim i dobet komunitar. Infeksionet dhe trajtimet e dobeta.
* Megjithate, studimi nxorri ne pah se fakti qe pacientet ishin shtruar njehere ne spital nga ADR’te nuk e rriste rrezikshmerin e ADR’ve ne shtrimet e mevoneshme.

## ADR në popullatat pediatrike. Studim: ADR nga barnat kardiovaskulare dhe antikoagulante në pacientët e hospitalizuar. Prevalenca e ADR-ve fatale në spital.

* ***Primum non nocere.*** *(Mbi te gjitha duhet te jeni te sigurte qe nuk do shkaktoni demtim).Hippocrates (460-370BC)*
* ADR’te jane nje prej shkaktareve me te medhenj te semundjeve te mjeksise dhe jane po aq te lashta sikurse mjeksia.
* Nje nder shembujt me te keq eshte Thalidomide!

Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-related hospitalisations (Hollande).

* Barnat me shpesh te lidhura me ADR’te ishin anticoagulantet = 2185.
* Cytostatiket dhe immunosuppressivet = 1809
* Diuretiket = 979
* 6% e spitalizime nga ADR’te rezultuan ne fatalitet = 734 raste.
* Mosha e trete dhe gjinia e femerore me te predispozuarat.

**ADR në popullatat pediatrike.**

* Adultet te cilet pranojne trajtimin me barna jane pergjithesishte ne dijeni per mundesin e nje efekti te padeshiruar paçka se nuk kane njohuri per specificitetin e tyre.
* Femijet ekspozohen ne shume prej te njejtave barna sikurse adultet, porse pa e kryer vete vendimarrjen per trajtimin.
* Vendimarrja nga prinderit.

ADR në popullatat pediatrike: Thalidomide

* Rasti me i famshem eshte ai i Thalidomide.
* Doli ne treg ne vitin 1956 dhe i promovuar si nje bar jashtzakonisht i sigurt per femrat shtatezena per trajtimin e nauzeas dhe te vjellave te mengjesit.
* U terhoq nga tregu ne Nentor 1961, pasi doli ne pah se kishte shkaktuar demtime ne mijra femije tek nenat qe kishin perdorur Thalidomidin gjate shtatezenis.
* Te porsalindurit ishte te demtuarit qe do ta kishin si gjymtim te perjetshem te tyren.
* Te pakten 8000 femije ne 46 shtete te lindur me gjymtime (pa krahe, pa kembe, pa vesh, te verber ose pjeserishte te verber).
* Shume prej foshnjave pesuan fatalitet gjate lindjes.
* Thalidomide eshte lejuar serishte te perdoret si bar I licensuar per perdorim tek personat qe vuajne nga multiple myeloma **(me kontroll strik per te parandaluar ekspozim te padeshiruar ne shtatezani).**
* Studimet ne UK kane nxjerre ne pah se ADR’te ndodhin ne rreth 10-20% te pacienteve te te shtruar ne spital.
* Tek adultet 🡪ADR’te shkaktojne ~0.3 vdekje ne pavjone.
* Epidemiologjia ne nivelin shendetsor primar eshte me pak e studiuar, porse ~ 2% e konsultave me mjekun e familjes jane per ADR’te e dyshuara.
* Packa se tek adultet kemi me teper hulumtime per epidemiologjine e ADR’ve.
* Pak eshte hulumtuar per grupin e popullsise pediatrike.

Incidenca e ADR’ve në popullatat pediatrike.

* Femijet e spitalizuar incidenca e pergjithshme e ADR’ve ishte 🡪**9.5%**

\*Ku reaksionet e renda (severe) perkonin me

12.3% te totalit.

* Numri i pergjithshem i te shtruarve pediatrik nga ADR’te 🡪**2.1%**

\*Ku 39% perkonin me reksione me rrezikshmeri

per jeten e pacientit.

Numri i pacienteve pediatrik te pritur ne spital si jo-te-shtruar (outpatients) per shkak te ADR’ve ishte **1.5%.**

### Fatalitetet nga ADR’te në popullatat pediatrike.

* Nuk ka informacion te plote sepse te dhenat jane nga sistemi Yellow-Card (Kartoni i verdhe) ku deklarimi I ADRve eshte vullnetar.
* Barnat te cilat ishin me frekuence me te lart te perfshira me fatalitetet ishin:
* **Antikonvulsivet**
* **Agjentet citotoksik**
* **Gazrat anastezise**
* **Antibiotiket.**

## Ashpersia (sa e rende) dhe parandalueshmeria e ADR’ve në popullaten pediatrike

* Shume pak studime per keto kritere per grupin e pediatrise.
* Studim ne USA i kryer ne nje spital pediatrik me 313-shtreter per nje kohe prej 6-vjetesh nxorri ne pah se 0.85/100 shtrime ne spital ishin prej ADR’ve. **( bazuar kjo ne 565 ADR te raportuara).**
* Mbi 50% e ADR’ve te raportuara rezultuan ne nderhyrje me trajtim ose demtim i perkohshem tek pacienti.
* Prej ADR’ve te raportuara – 21% ishin kategorizuar si te parandalueshme.
* Barnat e perfshira:
* **Opiodet**
* **Antiepileptiket**
* **Antibiotiket**

### Shfaqshmeria klinike e ADR’ve në popullaten pediatrike

* Në popullaten pediatrike ADR’te zhvillohen ne doza me te ulta se tek adultet dhe simptomat mund te jene jo-tipike.
* Femijet jane me te rrezikuar per ADR’te te cilat ndikojne ne rritjen dhe zhvillimin e tyre, si me poshte:
* **Hepatotoksiciteti i nderlidhur me perdorimin e sodium valproate.**

### Faktoret kryesor te rriskut jane:

* **Mosha nen 3-vjeç**
* **Perdorimi njekohesishte i antiepileptikeve te tjere**
* **Ngadalesim ne zhvillim.**
* **Rritja e rrezikut per sindromen Reye’s pas** perdorimit te salicilateve tek femijet me infeksione virale.
* **Sindroma Reye’s eshte nje semundje me rrezikshmeri per jeten.**
* **Me shfaqje klinike si:**
* marrje mendsh,
* koma,
* hipoglicemi,
* simptomat epileptike (kriza epileptike)
* dhe degjenerim i funksionit te heparit.
* Mekanizmi i toksicitetit mbetet ende i panjohur, porse perdorimi i aspirines si nje analgjezik eshte pergjithesisht i menjanuar tek femijet nen moshen 16 vjeç (pervecse ne semundjen Kawasaki).
* Ketu perfshihen edhe barna sikurse disa xhel per dhimbjen e dhembeve dhe Pyralvex (per ulcerat e gojes).
* Cngjyrimi i dhembeve dhe hipoplazia e enamelit:
* Shkaktuar nga perdorimi i tetraciklines tek femijet deri ne moshen 8-vjeç dhe pas ekspozimit ne uterus.
* **Lamotrigine dhe reaksionet serioze te lekures si:**
* Sindroma Steven-Johnson dhe nekroliza toksike e epidermit (rralle me fatalitete).
* Faktoret qe shkaktojne rritjen e rrezikshmerise jane:
* 🡪 perdorimi i valproateve, perdorimi i lamotrigines ne doza me te larta se ato te rekomanduara dhe rritje me e shpejte sesa ajo e rekomanduar.

### Analizimi i shkaqeve te ADR’ve

* Lidhja me dozen: ADR’te jane shpesh te lidhura me menyren e dozimit dhe mund te minimizohen duke reduktuar dozen ose duke e nderprere medikamentin. Nese simptomat largohen pasi bari eshte nderprere, kjo sugjeron se simptomat ishin te nderlidhura me barin, megjithate mund te jete edhe koincidence.
* Per kontrast, nese ndodh se edhe pasi bari rifillohet dhe simptomat rishfaqen, ky tregues sugjeron se bari eshte vertete shkaktari i simptomave.
* Raste te tjera te mundshme: farmacistet duhet te konsiderojne edhe shkaktare te tjere qe mund te shkaktojne ADR’te.
* *Nese simptomat e manifestuara te pacienti jane te semundjes per te cilen po merr mjekimin apo te nje semundje tjeter?*
* *Mundet qe shkaktari te jete edhe ndonje medikament tjeter?*
* *Mundet qe problemi te jete nga nderveprimi i barnave te cilet pacienti eshte duke marre?*

## Incidenca e adverse drug reaction (ADR)-shtrimet ne spital (Mbreteri e Bashkuar (MB)).

* Hemorragjia GI 🡪 54% te rasteve fatale.
* Aspirina si vetem, ashtu edhe si bar ne kombinim ishte e implikuar ne 61% te rasteve te fatalitetit.
* **ADR’te ishin pergjegjese per fatalitete ne 0.15% te gjithe pacienteve te shtruar.**
* Shtrimi nga ADR’te 🡪 kohezgjatje ne spital me 8 dite mesatarishte (4-18 dite).
* Zenia e shtreterve ishte thelbesore.
* Kostoja e nje shtrati £228/dite (Mbreteri e Bashkuar). 🡪 £466m/vit ($847m/vit).

# Kategorizimi i barnave ne shtatzani (A, B, C, D, X).

Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatzanise dhe ushqyerjes me gji

* Objektivat: Identifikimi i faktoreve te cilet determinojne kalimin e barnave ne placente dhe ne qumeshtin e gjirit.

## Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatzanise dhe ushqyerjes me gji

* Teratogjene: Nje substance, organizem, agjent fizik ose nje defiçence (mineralesh/hormonesh etj) te cilat mundesojne nje abnormalitet ne strukture ose funksion:
* 🡪 Abnormalite te medha ne strukturen fizike
* 🡪 Deficiencat funksionale
* 🡪 Ndalimin ne rritje e fetusit ne uterus
* 🡪 ndikim ne sjellje
* 🡪 Vdekjen
* **Faktoret teratogjenik:**
* Koha e ekspozimit
* Faza e zhvillimit te fetusit pergjate kohes se ekspozimit
* Doza e marre nga nena dhe kohezgjatja
* Farmakokinetika e nenes
* Faktoret gjenetik/fenotipi
* Nerveprimi ndermjet agjenteve

Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise – FDA.

* 🡪 Formuluar ne 1979.
* 🡪 Mangesia e informacionit te kerkimit tek njerezit
* 🡪 C’nenkupton ketogoria C.
* 🡪 Veshtiresia e kategorizimit ‘’A’’ to cdo bari.
* 🡪 Kategorizimi i barnave gjate shtatzanise nuk adreson sigurine e barnave ne laktacion (qumeshtin e gjirit).

## Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatzanise – trasferimi i barnave tek fetusi

Transferimi nepermjet placentes mund te ndodh nga:

* 🡪 Difuzion pasiv.
* 🡪 Difuzion i lehtesuar.
* 🡪 Transportimi aktiv
* Siperfaqja e placentes
* Metabolizmi ne placente

**K**ategorizimi i barnave ne shtatzani (A, B, C, D, X) -- FDA.

* **Kategoria A:** Studime rigoroze ne grate shtatzena nuk kane treguar se fetusi rrezikohet ne trimestrin e pare dhe nuk ka evidence te rrezikut ne trimestrat e tjere.
* **Kategoria B:** Studime klinike tek kafshet nuk kane treguar se fetusi rrezikohet, porse nuk ka studime rigoroze tek njeriu (ne grate shtatezena), **ose** studimet klinike tek kafshet kane treguar efekte te padeshiruara por studime rigoroze tek njeriu nuk kane treguar se fetusi rrezikohet ne trimestrin e pare dhe nuk ka evidence te rrezikut ne trimestrat e tjere.
* **Kategoria C:** Studimet klinike tek kafshet kane treguar efekte te padeshiruara por studime rigoroze tek njeriu mungojne, porse perfitimi eshte me i madh se rreziku qe mund te sjelle, **ose** nuk ka fare studime rigoroze tek njeriu (ne grate shtatezena).
* **Kategoria D:** Studime klinike tek njeriu kane treguar se ka rrezik tek fetusi, porse perfitimi eshte me i madh se rreziku qe mund te sjelle.
* **Kategoria X: Studime klinike tek kafshet ose njeriu kane treguar abnormalitete tek fetusi, ose toksicitet dhe rrezikshmeria eshte me e madhe se perfitimi.**
* Cdo grua ne popullaten e pergjithshme 🡪 3-5% probabilitet per te lindur nje femije me defekte ose vonesa ne zhvillimin mendor.

Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise :

* **Penicillinat**
* Kategoria B ne shtatezani.
* 🡪 kalon placenten kollajshmerisht dhe shpejt
* 🡪 perqendrimi i njejte me nivelet e nenes.
* **Cefalosporinat**
* Kategoria B ne shtatezani.
* 🡪 kalon placenten gjate shtatezanise
* 🡪 Disa raporte tregues per disa cefalosporina qe rrisin anomalitetet (cefaclor, cefalexin cefadrine)
* 🡪 kontraindikimi primar ne sistemin kardiak dhe defektet e kleftes orale.
* **Penicillinat**
* Kategoria B ne shtatzani.
* 🡪 kalon placenten kollajshmerisht dhe shpejt
* 🡪 perqendrimi i njejte me nivelet e nenes.
* **Cefalosporinat**
* Kategoria B ne shtatzani.
* 🡪 kalon placenten gjate shtatzanise
* 🡪 Disa raporte tregues per disa cefalosporina qe rrisin anomalitetet (cefaclor, cefaleksine cefadrine)
* 🡪 kontraindikimi primar ne sistemin kardiak dhe defektet e kleftes orale.
* **Fluorokinolonet** (antibiotik me veprim te gjere).
* Kategoria C ne shtatzani.
* 🡪 Nuk rekomandohet perdorimi.
* 🡪 demtime te kartilageve (kerceve)
* **Makrolidet**  
  (azitromicin (B), klaritromicin (C), eritromicin (B))
* 🡪 kalon placenten ne sasi te vogla.
* **Sulfonamidet:**
* Kategoria D ne shtatzani.
* 🡪kalojne kollaj placenten
* 🡪 ?? Perdorimi gjate shtatzanise
* 🡪 duhet te menjanohet perdorimi i tyre nga nenat qe kane lindur femijet parakohe (sepse ekskretohet ne qumeshtin e nenes).
* **Tetraciklinat:** (doksicicline, minocikline, tetracikline)
* Kategoria D ne shtatzani.
* 🡪 Nuk rekomandohet perdorimi, shkakton probleme me dhembet dhe kockat dhe defekte te tjera.
* 🡪 ka te dhena se mund te shkaktoje toksicitet ne hepar te nenes.

## ADR në popullatat geriatrike. Vdekshmëria nga ADR

* ADR’te ne moshen e trete jane nje problem madhor ne shendetesi.
* Rriten nga kombinimi i popullates qe plaket dhe tendenca per te pershkruar per nje sere llojesh problemesh shendetesore qe pacienti vuan njeherazi.
* **Implikimi tek pacienti** 🡪 Humbje te besimit,

Semundshmeri, Fatalitet.

* **Ekipi mjeksor** 🡪 Stres
* **Shoqeri**🡪 Barre e madhe financiare.

**ADR në popullatat geriatrike**.

Impakti fiziologjik tek mosha e trete: Reduktim i funksionit renal dhe hepatik.

Disa-semundshmeri njehereazi 🡪mundesine e nderveprimeve te barnave.

Moszbatimi i regjimit te barnave 🡪reduktim te kontrollit te levizjeve dhe probleme me memorien.

Rreziku kryesor 🡪 polifarmacia;

30% e shtrimeve ne spitale te pacienteve >65 vjeç jane prej ADR’ve 🡪shumica e te cilave jane te

parandalueshme.

**Ref:** Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA2003;289:1107-1116.

## Mjekimi i duhur.

* **Mbiperdorimi i medikamenteve**
  + Antibiotiket
  + Medikamentet e traktit GI
  + Medikamentet e gjumit
  + **Keqperdorimi**
  + Doza e gabuar dhe/ose frequenca e gabuar
  + **Nenperdorimi.**
    - Ne semundjet kronike
    - Medikamentet-vaksinat parandaluese

**ADR në popullaten geriatrike.**

* Procesi i mjektimit konsiston ne disa faza:
* **Pershkrim**🡪**Transmetim**🡪**Marrja e barit** (nga farmacisti, ose ndihmesi) 🡪**Administrimi**🡪**Monitorimi**.
* Shumica e gabimeve te mjekimit perkon me fazen e pershkrimit
* Fokusi per parandalimin e ADR’ve eshte vendosur tek faza e pershkrimit.
* Studimet epidemiologjike kane nxjerre ne pah se barnat qe shkaktojne me shume ADR tek mosha e trete jane:
* **Diuretiket**
* **Warfarin**
* **AIJS**
* **SSRI (inhibitoret selektiv te perthithjes se seretonines).**
* **Beta-bllokuesit**
* **ACE-inhibitoret**
* Keto barna jane shpesh te pershkruara njekohesisht.
* Nje prej rreziqeve me te medha te barnave te fuqishme eshte toksiciteti qe ato bartin.
* Rrezikshmeria e barnave sa vjen e del me ne pah.
* **Statistike ne USA**: ADR’te ~ renditen nga te 4-6 arsyet per shkaktimin e vdekjeve.

[Ref: Lazarou JAMA 1998.]

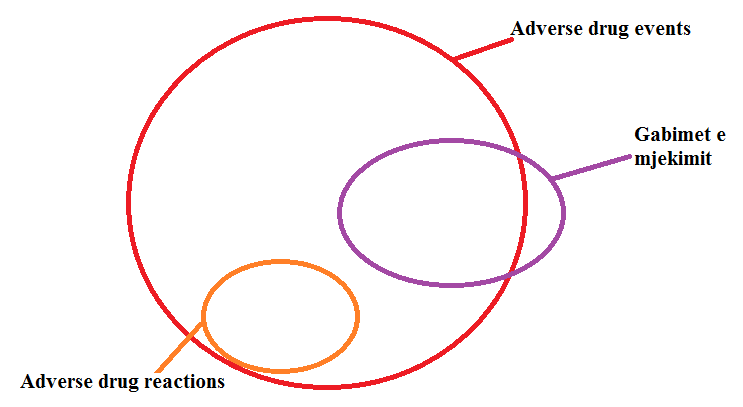
### Statistika ne Angli:

* 20% e popullsis > 60vjeç.
* Konsumojne 56% te barnave te dala nga farmacite.
* Kost oja eshte rreth 40% e buxhetit te NHS (Sherbimi Shendetesor Shteteror ne Angli).
* Grupmosha e trete eshte ne rritje.
* AIJS:
* 12000 raste shtrimesh nga hemorragjia e traktit Gastrointestinal
* Impakt me te madh te moshat e treta > 65 vjeç.
* 🡪 hemorragjia e traktit GI.
* 🡪 arrest kardiak.
* 🡪 insuficenca renale.

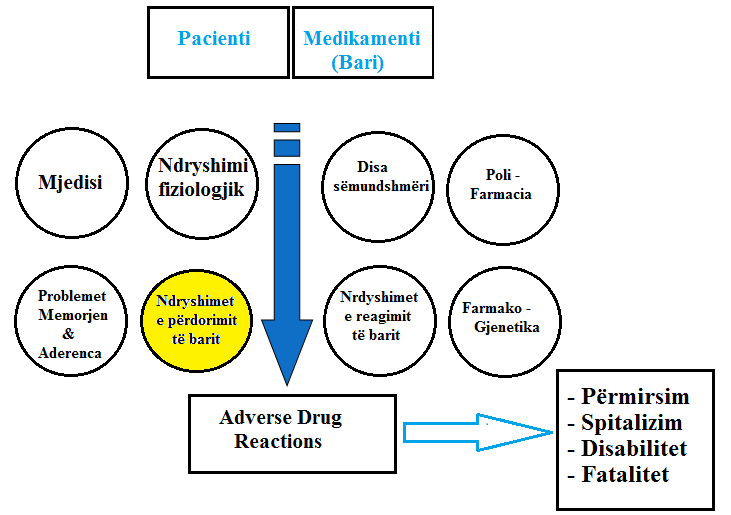
### ADE vs ADR

* Adverse Drug Events (ADE):
* ‘’Cdo demtim qe vjen nga perdorimi i barnave’’
* 5 kategori:
* ADR
* Gabimet ne mjekim
* Deshtimi i terapise
* Efektet e padeshiruara kur nderpritet bari
* Mbidozimi

## Rreziku nga trajtimi me barna

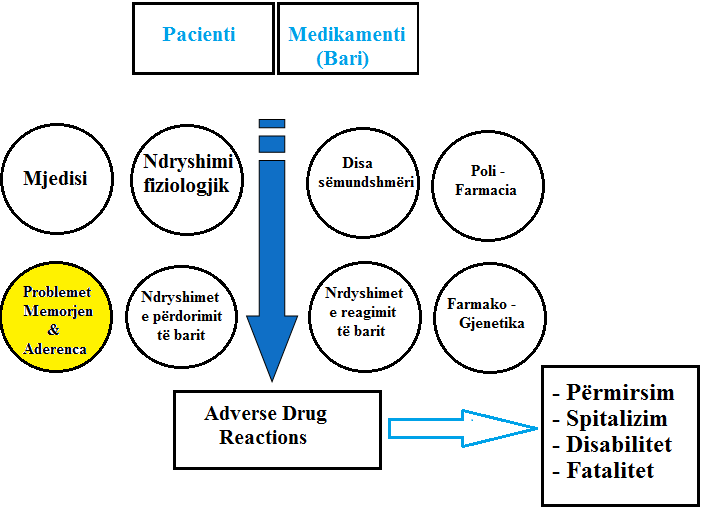


**ADR në popullatat geriatrike.**



## Ndryshimet farmakokinetike te mosha e trete

* Shperndarja e barit:
* Ndryshimet ne dhjam/muskuj dhe lidhja ne proteina.
* Rritja e perqindjes te barit te lire ne serum (Warfarin; Fenitoin).
* Metabolizmi:
* Ndryshimet ne masen hepatike dhe rrjedhen e gjakut.
* Zvogelon metabolizmin ne fazen e pare 🡪 rrit biodisponueshmerine e barit (opiatet, nitratet).
* Eliminim:
* Zvogelon klirensin e barnave qe jashteqiten nga sistemi renal (digoxin, lithium, dhe antibiotiket).
* Metabolitet aktiv 🡪 Morphine-6-glucuronide.

****

* Problemet me kujtesen & aderenca ne moshen e trete

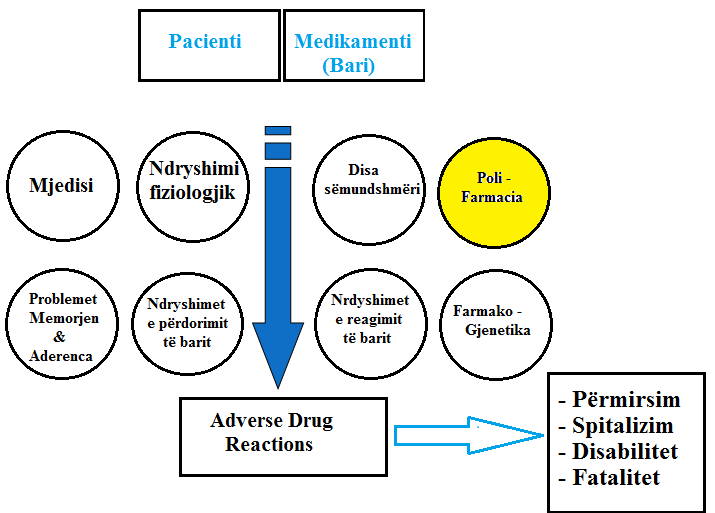
Tre raporte 2003, 2006 & 2009:

* Nxorren ne pah se 30-50% e medikamenteve te pershkruara per semundjet kronike ose afatgjata nuk merren sikurse keshillohen.
* Nese pershkrimi do ishte i rregullt atehere kjo sjell humbje per pacientet, sistemet shendetesore dhe industrine farmaceutike.
* Nderhyrjet efektive jane jo te rregullta.
* World Health Organization Report 2003.

## Perceptimi dhe Praktikalitetet si model i aderences

* Jo aderence e paqellimshme 🡪 Kapaciteti dhe Burimet 🡪 Barrierat praktike
* Jo aderence e qellimshme 🡪 Motivimi nga besimi/preferencat 🡪 Barrierat perceptive.

**Horne R, Weinman et al Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking: A conceptual map and research priorities (2006). National Institute for Health Research Service Delivery and Organisation R&D, London,**

****

***ADR në popullatat geriatrike***

* Incidenca e ADR’ve rritet me moshen.
* Mosha e trete merr me teper medikamente.
* Incidenca e ADR’ve rritet sa me shume barna te jene te pershkruara.
* Grymonpre et al (studim i vitit 1988) 🡪 per personat >50 vjeç
  + ADR’te e raportuara ishin 🡪 5% per 1 ose 2 barna
  + Numri i ADR’ve rritesh deri ne 20% kur pacientet merrin >5 barna.

## Kaskada e pershkrimit te barnave

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trajtimi fillestar** | **Effekti i padeshiruar** | **Trajtimi ne vazhdim (perftuar)** | **Effekti i padeshiruar nga trajtimi i perftuar** |
| AIJS | Rrisin presionin e gjakut | Antihipertensive | Hipotensioni ortostatik |
| Diuretiket tiazide | Hyperuricaemia | Allopurinol | Reaksionet e mbindjeshmerise  (alergjite e lekures) |
| Metoklopramide | Simptomat e Parkinsonit | Trajtim me levodopa | Halucinacionet **vizuale** dhe te **degjimit**. |

## Barnat qe perfshihen me shpesh si shkaktare te ADR’ve në popullatat geriatrike.

|  |  |
| --- | --- |
| **Barnat** | **Problemet qe shkaktojne** |
| Antibiotiket | Alergjite & ndryshimi i dozes ne mosfunksionimin renal. |
| Antikoagulantet | Hemorragjia; Nderveprimi i barnave, Ndryshimet ne dinamike dhe mjedis. |
| Glikosidet kardiake (digoksine) | 1 in 5 persona perjetojne ADR |
| Diuretiket | Dehidratimi, imbalancimi i elektroliteve |
| Agjentet hipoglicemiante (oral dhe insulina) | Hipoglicemia, ndryshimet ne diete, monitorim i dobet |
| AIJS | Hemorragjia e traktit GI, mosfunksionimin renal. |
| Analgjeziket Opioid | Pergjumje – ndryshimet dinamike dhe kinetike |

## Parandalimi i ADR’ve te geriatriket – Masat

* Kontrollo historikun e barnave perfshi OTC dhe preparatet bimore.
* Konsidero ndryshimet farmakokinetike dhe farmakodinamike te cilat vijne me moshen e trete.
* Fillo terapine me doza te ulta dhe mos e rrit shpejt.
* Monitoro elementet klinike dhe nivelin e barit ne plazme.
* Perdor regjimet me te thjeshta te mundshme.
* Monitoro nderveprimet bar-bar.
* Rishiko periodikisht regjimin e barnave.
* Inkurajo pacientin te hedh posht barnat e vjetra ose te skaduara.
* Promovo qe pacienti te marri barnat rregullisht.

## Faktoret te cilet promovojne marrjen e rregullt e barnave

* Regjime te thjeshtezuara.
* Shpjegoni qarte planin e trajtimit.
* Perzgjidhni dozen dhe formulimin e duhur.
* Vendosja e etiketimit te duhur.
* Sugjeroni kalendar, ditare ose numerues te barnave.
* Lehtesoni hyrjen pacienteve ne farmaci
* Sigurimi i mundshmerise per ti blere barnat.
* Perfshini nje person te familjes ose mik per ti ardhur ne ndihme.
* Monitoro reagimin terapeutik, efektet e padeshiruara dhe nivelet e barit ne plazme.

## Kostoja ekonomike e ADR. Barnat e tërhequr nga tregu për shkak të toksicitetit (rasti i cerivastatinës)

**Sinjalizimi në Farmakovigjilencë, Skeda e sinjalizimit., Gold Standard.,Arsyet e sinjalizimit të pakët.**

**Objektivat: Identifikimi i faktoreve te cilet determinojne kalimin e barnave ne placente dhe ne qumeshtin e gjirit.**

* **Teratogjen:** Nje substance, organizem, agjent fizik ose nje mungese (mineralesh/hormonesh etj) te cilat mundesojne nje abnormalitet ne strukture ose funksion:
* 🡪 Abnormalite te medha ne strukturen fizike
* 🡪 Deficiencat funksionale
* 🡪 Ndalimin ne rritje e fetusit ne uterus
* 🡪 ndikim ne sjellje
* 🡪 Vdekjen

### Faktoret teratogjenike:

* Koha e ekspozimit
* Faza e zhvillimit te fetusit pergjate kohes se ekspozimit
* Doza e marre nga nena dhe kohezgjatja
* Farmakokinetika e nenes
* Faktoret gjenetik/fenotipi
* Nderveprimi ndermjet agjenteve

**Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise – FDA.**

* 🡪 Formuluar ne 1979.
* 🡪 Mangesia e informacionit te kerkimit tek njerezit
* 🡪 C’nenkupton katogoria C.
* 🡪 Veshtiresia e kategorizimit ‘’A’’ te cdo bari.
* 🡪 Kategorizimi i barnave gjate shtatezanise nuk adreson sigurine e barnave ne laktacion (qumeshtin e gjirit).

**Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise – trasferimi i barnave tek fetusi.**

* Transferimi nepermjet placentes mund te ndodh nga:
* 🡪 Difuzion pasiv
* 🡪 Difuzion i lehtesuar
* 🡪 Transportimi aktiv
* Siperfaqja e placentes
* Metabolizmi ne placente

**Kategorizimi i barnave ne shtatzani (A, B, C, D, X) -- FDA.**

* Kategoria A: Studime rigoroze ne grate shtatezena nuk kane treguar se fetusi rrezikohet ne trimestrin e pare dhe nuk ka evidence te rrezikut ne trimestrat e tjere.
* Kategoria B: Studime klinike tek kafshet nuk kane treguar se fetusi rrezikohet, porse nuk ka studime rigoroze tek njeriu (ne grate shtatzena), ose studimet klinike tek kafshet kane treguar efekte te padeshiruara por studime rigoroze tek njeriu nuk kane treguar se fetusi rrezikohet ne trimestrin e pare dhe nuk ka evidence te rrezikut ne trimestrat e tjere.
* Kategoria C: Studimet klinike tek kafshet kane treguar efekte te padeshiruara por studime rigoroze tek njeriu mungojne, porse benefiti eshte me i madhe se rrisku qe mund te sjelle, ose nuk ka fare studime rigoroze tek njeriu (ne grate shtatezena).
* Kategoria D: Studime klinike tek njeriu kane treguar se ka rrezik tek fetusi, porse benefiti eshte me i madhe se rrisku qe mund te sjelle.
* Kategoria X: Studime klinike tek kafshet ose njeriu kane treguar abnormalitete tek fetusi, ose toksicitet dhe rrezikshmeria eshte me e madhe se benefiti.
* Cdo grua ne popullaten e pergjithshme 🡪 3-5% probabilitet per te lindur nje femije me defekte ose vonese ne zhvillimin mendor.

## Kategoria e barnave te perdorura gjate shtatezanise: Penicillinat

* **Kategoria B ne shtatzani.**
* 🡪 kalon placenten kollajshmerisht dhe shpejt
* 🡪 perqendrimi i njejte me nivelet e nenes.
* Cefalosporinat
* **Kategoria B ne shtatzani.**
* 🡪 kalon placenten gjate shtatezanise
* 🡪 Disa raporte tregues per disa cefalosporina qe rrisin anomalitetet (cefaklor, cefaleksine, cefadrine)
* 🡪 kontraindikimi primar ne sistemin kardiak dhe defektet e kleftes orale.
* **Fluorokinolonet (antibiotik me veprim te gjere).**
* **Kategoria C ne shtatzani.**
* 🡪 Nuk rekomandohet perdorimi.
* 🡪 demtime te kartilageve (kerceve)
* **Makrolidet**(azitromicin (B), klaritromicin (C), eritromicin (B))
* 🡪 kalon placenten ne sasi te vogla.
* **Sulfonamidet:**
* **Kategoria D ne shtatezani:**
* 🡪kalojne kollaj placenten
* 🡪 ?? Perdorimi gjate shtatezanise
* 🡪 duhet te menjanohet perdorimi i tyre nga nenat qe kane lindur femijet parakohe (sepse eksretohet ne qumeshtin e nenes).
* **Tetraciklinat:**(doksicikline, minocikline, tetracikline)
* **Kategoria D ne shtatezani.**
* 🡪 Nuk rekomandohet perdorimi, shkakton probleme me dhembet dhe kockat dhe defekte te tjera.
* 🡪 ka te dhena se mund te shkaktoje toksicitet ne hepar te nenes.

# 

# Referencat.

* http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf
* archives.who.int/tbs/tbs2004/Seminar1/022-Pharmacovigilance.ppt
* http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\_2001\_83\_cons2009/2001\_83\_cons2009\_en.pdf
* [www.cioms.ch](http://www.cioms.ch)
* <http://www.druglib.com/druginfo/prozac/interactions_overdosage_contraindications/>
* http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129131.pdf
* <http://www.eudravigilance.org/highres.htm>
* [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org/)
* <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/default.htm>
* [www.ich.org](http://www.ich.org/)
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>
* <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/>
* http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf
* archives.who.int/tbs/tbs2004/Seminar1/022-Pharmacovigilance.ppt
* http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\_2001\_83\_cons2009/2001\_83\_cons2009\_en.pdf
* [www.cioms.ch](http://www.cioms.ch/)
* <http://www.druglib.com/druginfo/prozac/interactions_overdosage_contraindications/>
* http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129131.pdf
* <http://www.eudravigilance.org/highres.htm>
* [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org/)
* <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/default.htm>
* [www.ich.org](http://www.ich.org/)
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>
* <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/>
* http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf
* archives.who.int/tbs/tbs2004/Seminar1/022-Pharmacovigilance.ppt
* http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\_2001\_83\_cons2009/2001\_83\_cons2009\_en.pdf
* [www.cioms.ch](http://www.cioms.ch/)
* <http://www.druglib.com/druginfo/prozac/interactions_overdosage_contraindications/>
* http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2012/06/WC500129131.pdf
* <http://www.eudravigilance.org/highres.htm>
* [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org/)
* <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/default.htm>
* [www.ich.org](http://www.ich.org/)
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>
* <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/>
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1312247/>
* <http://nursinglink.monster.com/training/articles/320-clinically-significant-drug-interaction-with-the-cytochrome-p450-enzyme-system>
* DiPiro JT, editor. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 4th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1999. pp. 29–30.
* Cupp MJ, Tracy TS. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. Am Fam Physician. 1998;57:107–116.
* Goodman LS, Limbird LE, Milnoff PB, Gilman AG, Hardman JG, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 12–16.
* Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. Acta Clinica Belgica. 1996;51:254–260.
* Nelson WE, editor. Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. p. 1127.
* Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:332–341.
* Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:49–53.
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1312247/>
* <http://nursinglink.monster.com/training/articles/320-clinically-significant-drug-interaction-with-the-cytochrome-p450-enzyme-system>
* DiPiro JT, editor. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 4th ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange; 1999. pp. 29–30.
* Cupp MJ, Tracy TS. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. Am Fam Physician. 1998;57:107–116.
* Goodman LS, Limbird LE, Milnoff PB, Gilman AG, Hardman JG, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 12–16.
* Belpaire FM, Bogaert MG. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions. Acta Clinica Belgica. 1996;51:254–260.
* Nelson WE, editor. Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. p. 1127.
* Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1998;63:332–341.
* Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:49–53
* <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/themes/traditions/herbalism.aspx>
* <http://www.axapharm.ch/pi_pdf_download/cimex_produkte/fluoxetin/pi_fluoxetin_cimex_alb.pdf>
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934960/>
* <http://www.aafp.org/afp/2008/0601/p1553.html>
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473545>
* <http://www.aafp.org/afp/2003/1101/p1781.html>
* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21480949>
* Sullivan J.R., Shear N.H. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? Archives of Dermatology, 2001, 137:357-364.
* Descamps V., Valance A., Edlinger C., et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Archives of Dermatology, 2001, 137:301-304.
* Eshki M., Allanore L., Musette P., Milpied B., Grange A., Guillaume J., Chosidow O., Guillot I. Paradis V., Joly P., Crickx B., Ranger-Rogez S., Descamps V. Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Cause of Unpredictable Multiorgan Failure. Archives of Dermatology, 2009; 145: 67-72.
* Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. New England Journal of Medicine, 1994, 331: 1272-1285.
* Br J Clin Pharmacol. 2010 November; 70(5): 749–755.
* Abrams, WB, Beers, MH. Clinical Pharmacology in an aging population. Clinical Pharmacology Therapeutics 1998:63:281-4.
* Beers, MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use in the elderly. Archives of Internal Medicine 1997: 157: 1531-6.
* Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003;163:2716-2724
* ISMP Medication Safety Alert, April 21, 2005, <http://www.ismp.org/MSAarticles/20050421.htm> Institute for Healthcare Improvement website includes a section on Medication Reconciliation Review, including samples of a reconciliation tracking tool and a medication reconciliation flowsheet, <http://www.ihi.org/>
* (Lehne, Richard A.. Pharmacology for Nursing Care, 6th Edition. W.B. Saunders Company, 062006. 11).
* J.D. Rozich, M.D., Ph.D., M.B.A., "Standardization as a Mechanism to Improve Safety in Health Care," Joint Commission Journal on Quality and Safety, Volume 30, Number 1, January 2004, pages 5-14
* Br J Clin Pharmacol. 2010 November; 70(5): 749–755.
* <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf>
* [http://www.empr.com/drugs-contraindicated-in-pregnancy/article/125914/#](http://www.empr.com/drugs-contraindicated-in-pregnancy/article/125914/)
* [http://bmb.oxfordjournals.org/content/83/1/259.full#](http://bmb.oxfordjournals.org/content/83/1/259.full)