



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. tammikuuta 2017  
Tarkastukset, ihmislääkkeiden lääketurvatoiminta ja komiteat  
EMA/749446/2016 tarkistusversio 1\*

## Lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista tehtyjen spontaanien tapauselostusten tulkintaopas

Lääketurvatoimintaryhmän hyväksyntä	marraskuu 2016
Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean hyväksyntä	12. tammikuuta 2017
Lähetetty tiedoksi EU:n lääketurvatoiminnan valvontaryhmälle	30. tammikuuta 2017

*\*Huomautus: Verkkosivuston parantamiseen perustuva päivitys nykyisen haittavaikutusten tulkintaoppaan sisältämistä tiedoista, jotka ovat [adrreports.eu](http://adrreports.eu)-portaalissa (ts. julkisesti saatavilla olevissa EudraVigilance-tiedoissa), tulee saataville vuoden 2017 loppupuolella.*



# 1. Johdanto

Tässä asiakirjassa annetaan ohjeita siitä, miten tulkita lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista tehtyjen spontaanien tapausselostusten sisältämiä tietoja. Siinä esitetään myös yhteenveto nykyisistä käytössä olevista lääkevalvontajärjestelmistä, joilla valvotaan lääkevalmisteiden turvallisuutta.

## 2. Haittavaikutuksen määritelmä

Haittavaikutus on haitallinen ja tahaton reaktio lääkevalmisteeseen [1]. Yleensä siitä käytetään nimitystä "sivuvaikutus" tai "ei-toivottu vaikutus", kun taas haittatapahtuma voi olla tai olla olematta lääkkeen aiheuttama.

## 3. Keskeiset näkökohdat

- Yksittäisillä potilailla ilmenneistä epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen on keskeinen toimintatapa, johon lääketurvatoiminta perustuu.
- Spontaani ilmoittaminen on tärkeä mekanismi, jolla terveydenhuollon ammattilaiset ja kuluttajat voivat ilmoittaa lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista lääkevalvontaviranomaisille tai lääkeyhtiöille. Nämä ilmoitukset voivat olla signaaleja mahdollisista turvallisuusongelmista, mutta yksinään ne riittävät vain harvoin vahvistamaan, että tietty ei-toivottu vaikutus potilaalla on tietyn lääkkeen aiheuttama.
- Se, että epäilyistä haittavaikutuksesta on ilmoitettu, ei välttämättä tarkoita, että lääke on aiheuttanut havaitun vaikutuksen, koska sen on voinut aiheuttaa myös hoidettava sairaus, potilaalle kehittynyt uusi sairaus tai jokin toinen potilaan käyttämä lääke.
- Yksittäistä tapausselostusta olisikin pidettävä palasena palapelissä, jossa tarvitaan lisää paloja eli lisätietoja kokonaiskuvan saamiseksi. Tällaisia tietoja ovat esimerkiksi kaikkialta maailmasta saadut tiedot spontaaneista tapausselostuksista, kliinisistä tutkimuksista ja epidemiologisista tutkimuksista. Syy-seuraussuhdetta on siis arvioitava ja tapausselostuksia tulkittava kaikkien merkityksellisten käytettävissä olevien tietojen perusteella.
- Epäiltyä haittavaikutusta koskevien ilmoitusten määrä sinänsä ei ole riittävä arvioitaessa, miten todennäköisesti jokin reaktio oli tietyn lääkkeen aiheuttama. Huomioon on otettava myös muita tekijöitä, kuten kyseisen epäillyn haittavaikutuksen taustaesiintyvyys, lääkkeen käytön laajuus ja käyttöolosuhteet, haittavaikutuksen luonne ja kansalaisten tietoisuus. Nämä tiedot on otettava huomioon tulkittaessa tapausselostusten määriä, jotta vältetään harhaanjohtavat päätelmät lääkkeiden turvallisuusprofileista.

## 4. Lääkkeiden turvallisuuden valvonta

Mikään lääke tai rokote ei ole täysin riskitön. Kaikki lääkkeet hyväksytään sillä perusteella, että todennäköinen hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Jotta tämä päätelmä voitaisiin tehdä myyntilupahakemusta arvioitaessa, arvioidaan lääkkeen kehittämisen aikana tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja. Haittavaikutuksia, joita esiintyy harvoin tai vasta pitkän ajan kuluttua, voi kuitenkin ilmaantua vasta kun lääke on laajemman potilasryhmän käytössä. Lisäksi sellaisen lääkkeen hyötyjä ja riskejä, jota käytetään rutiininomaisesti terveydenhuollossa, kun potilailla voi olla useampi kuin yksi sairaus tai hoito, ei yleensä voida tutkia ennen lääkkeen hyväksyntää. Sen vuoksi lääkkeen käyttöä laajemmassa potilasryhmässä on valvottava jatkuvasti sen jälkeen, kun se on tullut markkinoille. Hyöty-riskisuhteen arviointitulos voi muuttua ajan myötä, kun tieto lääkkeestä lisääntyy sen käytön yleistyessä ja kun uusia hoitovaihtoehtoja tulee saataville. Lääkkeiden turvallisuuden valvontaa kutsutaan lääketurvatoiminnaksi, jonka Maailman terveysjärjestö on määrittänyt haittavaikutusten tai muun lääkkeeseen liittyvän ongelman havaitsemiseen, arviointiin, ymmärtämiseen ja ehkäisemiseen tähtääväksi tutkimukseksi ja toiminnaksi [2].

## 5. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Yksittäisillä potilailla ilmenneistä epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen on keskeinen toimintatapa, johon lääketurvatoiminta perustuu. Tämä spontaani ilmoittaminen pohjautuu terveydenhuollon ammattilaisen tai potilaan epäilykseen siitä, että havaitut merkit ja oireet voivat olla lääkkeen aiheuttamia. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset kehottavat terveydenhuollon ammattilaisia ilmoittamaan lääkkeiden haittavaikutuksiin liittyvistä epäillyistä ja havainnoista kansallisten ilmoitusjärjestelmien kautta.

Pakkauselosteissa myös potilaita kehoitetaan keskustelemaan terveydenhuollon ammattilaisen kanssa kaikista hoitoonsa liittyvistä haitallisista kokemuksista. Lisäksi vuonna 2010 voimaan tulleessa lääkevalvontalainsäädännössä säädetään perusteet potilaille, hoitajille ja kuluttajille tarkoitettujen ilmoitusjärjestelmien kehittämiseksi kaikkialla Euroopan unionissa. Potilaiden ilmoitukset epäillyistä haittavaikutuksista parantavat lääketurvatoimintaa, ja ilmoituksista saadaan hyödyllistä tietoa siitä, miten haittavaikutukset vaikuttavat potilaiden elämään. Nämä ilmoitukset ovat myös arvokas lähde mahdollisten turvallisuussignaalien havaitsemiselle.

Käytössä olevien kansallisten ilmoitusjärjestelmien avulla varmistetaan, että toimivaltainen viranomainen ja myyntiluvan haltija (eli lääketta markkinoiva yhtiö) saavat tiedon ilmoitetuista tapauksista, ja ne välittävät tiedon EudraVigilance-tietokantaan.

**Vakavien tai aiemmin tuntemattomien** epäiltyjen haittavaikutusten spontaani ilmoittaminen on kaikkein tärkeintä. Haittavaikutusta pidetään vakavana, jos se

- on hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan
- vaatii sairaalahoitoa tai jo alkaneen sairaalahoidon pidentämistä
- aiheuttaa pysyvän tai merkittävän lääketieteellisen haitan tai työkyvyttömyyden
- aiheuttaa synnynnäisen epämuodostuman/vian.

Lisäksi on muita tärkeitä lääketieteellisiä tapahtumia, jotka eivät välttämättä ole heti hengenvaarallisia, johda kuolemaan tai vaadi sairaalahoitoa mutta jotka voivat vaarantaa potilaan terveyden tai vaatia hoitoa jonkin edellä mainitun seikan estämiseksi. Tällaisia tapahtumia ovat esimerkiksi allerginen bronkospasmi (vakava hengitysongelma), joka vaatii hoitoa ensiavussa tai kotona, sekä kohtaukset/kouristukset ja vakavat veridyskrasiat (vereen liittyvät häiriöt), jotka eivät

vaadi sairaalahoitoa. Myös tärkeitä lääketieteellisiä tapahtumia pidetään vakavina epäilyinä haittavaikutuksina.

Spontaanit ilmoitukset uusista markkinoille tulleista lääkevalmisteista ovat ensisijaisen tärkeitä, koska näistä lääkkeistä on vasta vähän kokemusta.

## 6. Turvallisuussignaalien lähteet ja arviointi

Uutta tietoa mahdollisesta riskistä kutsutaan signaaliksi [3]. Signaaleja aiemmin tuntemattomista haittavaikutuksista tai tunnettujen vaikutusten vakavuuden, piirteiden tai yleisyyden muutoksista voidaan saada eri tiedonlähteistä sekä spontaaneista ilmoituksista, kliinisistä tutkimuksista ja epidemiologisista tutkimuksista. Kun signaali on tunnistettu, tarvitaan tutkimuksia, joilla riski kumotaan tai vahvistetaan ja kvantifioidaan. Näillä tutkimuksilla pyritään arvioimaan, miten todennäköistä on, että lääke aiheutti vaikutuksen tai vaikutti siihen, sekä tunnistamaan riskitekijöitä ja arvioimaan haittavaikutuksen yleisyyttä. Signaalien arvioinnissa otetaan huomioon mahdolliset virheet lääkkeen käytössä tai valmistusviat.

## 7. Mahdolliset sääntelytoimet arvioinnin jälkeen

Turvallisuussignaalin arvioinnin jälkeen toimivaltaiset viranomaiset tekevät päätöksen siitä, mikä on asianmukaisin sääntelytoimi. Päätökseen voi kuulua jokin seuraavista toimista:

- vaatimus, että myyntiluvan haltija tekee lisätutkimuksen (-tutkimuksia), jotta saadaan lisää tietoa asiasta
- valmistetietojen<sup>1</sup> muuttaminen valmisteiden turvallisen käytön edistämiseksi esimerkiksi lisäämällä terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille tarkoitettuja varoituksia haittavaikutuksen merkeistä ja oireista, muuttamalla annossuosituksia tai lisäämällä uusia rajoituksia, jotka koskevat lääkkeen käyttöä tietyssä potilasryhmässä
- lääkkeen markkinoinnin keskeyttäminen siksi aikaa, kun tutkimuksia tehdään
- lääkkeen myyntiluvan peruuttaminen
- ei tarvetta lisäarvioinnille tai toimenpiteille tässä vaiheessa (turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta seurataan rutiiniluonteisessa lääketurvatoiminnassa).

Tiedot sääntelytoimesta ilmoitetaan terveydenhuollon ammattilaisille, potilaille ja suurelle yleisölle vakiintuneita kanavia pitkin tiedottamisen kiireellisyyden mukaan määräytyvien aikarajojen puitteissa. Vakiintuneita kanavia ovat esimerkiksi julkaisut verkkosivuilla, potilaiden ja terveydenhuollon ammatilliset järjestöt, media sekä terveydenhuollon ammattilaisille osoitetut kirjeet.

## 8. Tapausselostusten julkinen saatavuus

Kansallisissa ja EU:n ilmoitusjärjestelmissä noudatetaan tietosuojalainsäädäntöä. Siksi kansallisten toimivaltaisten viranomaisten tietokannoissa ja EudraVigilance-tietokannassa olevat tiedot anonymisoidaan asianmukaisesti, eivätkä ne ole kokonaisuudessaan julkisesti saatavilla. EudraVigilance [4] on tietokanta, jota ylläpitää Euroopan lääkevirasto yhteistyössä EU:n kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa. EudraVigilanceen kootaan tiedot EU:ssa ilmoitetuista epäilyistä haittavaikutuksista sekä EU:n ulkopuoliset ilmoitukset, joita myyntiluvan haltijat toimittavat EU-

---

<sup>1</sup> Valmistetiedot koostuvat lääkevalmisteen nimestä, valmisteyhteenvedosta, potilaalle tarkoitettusta pakkausselostuksesta ja pakkauksen myyntipäällysmarkkinnoista.

lainsäädännön mukaisesti. Näiden tietojen julkiseen saatavuuteen sovelletaan EudraVigilancen käyttöoikeusperiaatteita tietosuojaa kuitenkaan vaarantamatta [5]. Julkisesti saatavilla olevat tiedot ovat osoitteessa <http://www.adrreports.eu/>.

Terveydenhuollon ammattilaiset julkaisevat toisinaan anonymisoituja tapausselesteita tai raporteja anonymoista havainnoituista tapauksista tieteellisessä kirjallisuudessa.

## 9. Lisätietoa

Tarkempia tietoja EU:n lääketurvatoimintaan liittyvistä toimista ja menettelyistä on lääketurvatoiminnan hyviä käytäntöjä koskevassa asiakirjassa Good Pharmacovigilance Practices (GVP) [6] ja etenkin sen moduulissa VI "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (lääkevalmisteiden haittavaikutusten hallinta ja ilmoittaminen) ja moduulissa IX "Signal Management" (signaalien hallinta).

## 10. Viitteet

[1] Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä: Euroopan unionin virallinen lehti; EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67. Saatavana osoitteessa

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

[2] Uppsalan valvontakeskus (UMC), WHO:n kansainvälisen lääkevalvonnan yhteistyökeskus. Sanasto lääketurvatoiminnassa käytettävistä termeistä. Saatavana osoitteessa <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS:n työryhmä VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] Euroopan lääkevirasto. EudraVigilance. Saatavana osoitteessa

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] Euroopan lääkevirasto, EudraVigilance-tietojen käyttöoikeudet. Saatavana osoitteessa

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Lääketurvatoiminnan hyvät käytännöt. Saatavana osoitteessa

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)