



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. jaanuar 2017

Inspekteerimise, inimravimite ravimiohutuse järelevalve ja komiteede osakond  
EMA/749446/2016 läbivaadatud versioon nr 1\*

## Ravimite võimalike kõrvaltoimete spontaansete teatiste tõlgendamise juhend

Kokkulepe ravimiohutuse järelevalve töörühmas	november 2016
Vastuvõtmine ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitees	12. jaanuar 2017. a.
ELi ravimiohutuse järelevalve seirerühmale tutvumiseks esitamine	30. jaanuar 2017

*\*Märkus. See on 2017. aasta lõpus avaldatava täiendatud veebiportaali [adrreports.eu](http://adrreports.eu) (avalik juurdepääs andmebaasi EudraVigilance andmetele) jaoks ajakohastatud juhend selle kohta, kuidas tõlgendada portaalis kättesaadavaid kõrvaltoimete andmeid.*



# 1. Sissejuhatus

Käesolev dokument sisaldab suuniseid, kuidas tõlgendada ravimite võimalike kõrvaltoimete spontaansetes teatistes esitatud teavet. Ühtlasi antakse ülevaade ravimiohutuse järelevalve süsteemidest, mida praegu ravimite ohutuse jälgimiseks kasutatakse.

## 2. Kõrvaltoime määratlus

Kõrvaltoime on mürgine ja tahtmatu vastureaktsioon ravimi toimele [1]. Sageli nimetatakse seda soovimatuks toimeks, samas kui kõrvaltoime võib, kuid ei pruugi olla põhjustatud konkreetsest ravimist.

## 3. Peamised kaalutlused

- Üksikpatsientidel täheldatud võimalikest kõrvaltoimetest teatamine on ravimiohutuse järelevalve oluline alustala.
- Spontaansed teatised on tervishoiutöötajate ja tarbijate jaoks tähtis vahend, mille abil saab teatada ravimiametitele või ravimite tootjatele võimalikest kõrvaltoimetest. Need teatised võivad anda potentsiaalsetele ohutusprobleemidele viitavaid signaale, ent ainuüksi teatise abil ei saa tõendada, et konkreetne ravim põhjustas patsiendil täheldatud soovimatu toime.
- Võimalikust kõrvaltoimest teatamine ei tähenda tingimata seda, et kõrvaltoime põhjustas asjaomane ravim – selle võis põhjustada ka ravitav haigus, muu patsiendil väljakujunenud haigus või mõni muu ravim, mida patsient kasutab.
- Üksik spontaanne teatis on nagu tükk mosaiigist, mille kokkupanekuks on tavaliselt vaja ülejäänud tükke, st täiendavaid andmeid. Sellisteks andmeteks on näiteks mujal maailmas esitatud spontaansetest teatistest ning kliinilistest ja epidemioloogilistest uuringutest pärit andmed. Seega tuleb põhjusliku seose olemasolu hinnata ja teatise tõlgendada kõiki kättesaadavaid andmeid arvesse võttes.
- Võimaliku kõrvaltoime kohta esitatud teatiste arv iseenesest ei ole piisav, et hinnata põhjusliku seose esinemise tõenäosust kõrvaltoime ja konkreetse ravimi vahel. Arvesse tuleb võtta ka muid tegureid, näiteks taustteavet võimaliku kõrvaltoime esinemissageduse kohta ning teavet ravimi kasutamise määra ja tingimuste, kõrvaltoime laadi ning ka üldsuse teadlikkuse kohta. Teatiste arvandmeid tuleb tõlgendada selle teabe taustal, et vältida ravimi ohutusprofili kohta valede järelduste tegemist.

## 4. Ravimiohutuse järelevalve

Ükski ravim ega vaktsiin ei ole täielikult ohutu. Ravimi müügiluba antakse alati eeldusel, et ravimi tõenäoline kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid. Et müügiluba andev asutus saaks kõnealuse järelduse teha, hinnatakse ravimi arendusetapis tehtud kliinilistest uuringutest pärit andmeid. Harvaesinevad või pikema aja järel avalduvad kõrvaltoimed võivad aga ilmuda alles siis, kui ravimit kasutatakse suuremas populatsioonis. Pealegi ei ole tavatervishoius kasutatava ravimi kasulikkust ja riske enamasti võimalik enne müügiloo andmist analüüsida, sest patsientidel võib olla ka muid haigusi ja nad võivad saada ka muud ravi.

Seetõttu nõuab ravimi kasutamine suuremas populatsioonis pärast turulelaskmist järjepidevat seiret. Ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang võib aja möödudes muutuda, sest ravimit kasutab rohkem inimesi, omandatakse uusi teadmisi ja ilmuvad uued ravivõimalused.

Ravimite ohutuse jälgimist nimetatakse ravimiohutuse järelevalveks, mis Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) määratluse kohaselt hõlmab teadustegevust ja toiminguid, mis on seotud kõrvaltoimete või muude ravimiga seotud probleemide [2] avastamise, hindamise, mõistmise ja ennetamisega.

## 5. Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Üksikpatsientidel täheldatud võimalikest kõrvaltoimetest teatamine on ravimiohutuse järelevalve oluline alustala. Spontaanse teatise algatab tervishoiutöötaja või patsient, kui ta täheldab nähtusid ja sümptomeid, mis arvab olevat põhjustatud teatud ravimist. Liikmesriikide pädevad asutused innustavad tervishoiutöötajaid teatama ravimite kõrvaltoimete kahtlustest ja esitama oma märkusi riiklike teatamissüsteemide kaudu.

Pakendi infolehtedel soovitatakse ka patsientidel rääkida kõikidest raviga seostuvatest reaktsioonidest tervishoiutöötajale. 2010. aastal sätestati ravimiohutuse järelevalve õigusaktidega õiguslik alus patsientide, hooldajate ja tarbijate teatamissüsteemide loomiseks kogu Euroopa Liidus (EL). Patsiendipoolne võimalikest kõrvaltoimetest teatamine pakub ravimiohutuse järelevalves lisaväärtust ja kasulikku teavet ravimite mõjust patsientide elule. Need teatised on ühtlasi väärtuslik allikas võimalike ohusignaalide kindlakstegemiseks.

Liikmesriikides loodud teatamissüsteemide kaudu jõuavad teatised pädeva asutuse ja müügiloo hoidjani (st ravimit turustav ettevõtte) ning seejärel andmebaasi EudraVigilance.

Kõige olulisem on spontaanselt teatada **tõsistest** või **seniteadmata** võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoime loetakse tõsiseks, kui see

- on eluohtlik või lõpeb surmaga;
- nõuab statsionaarset haiglaravi või haiglaravi pikendamist;
- põhjustab püsivat või rasket invaliidsust või töövõimetust;
- põhjustab kaasasündinud väärarengu või sünnidefekti.

Lisaks võib esineda muid olulisi tüsistusi, mis ei pruugi olla eluohtlikud, lõppeda surmaga ega nõuda haiglaravi, kuid võivad patsiendi ohtu seada või vajada meditsiinilist sekkumist (ravi), et ära hoida eespool loetletud tõsisemaid tagajärgi. Selliste tüsistuste hulka kuuluvad näiteks allergiline bronhospasm (hingamisraskus), mis nõuab ravi erakorralise meditsiini osakonnas või kodus, samuti krambihood ja rasked vere düskraasiad (verehäired), mis ei nõua haiglaravi. Ka olulisi tüsistusi käsitatakse võimalike tõsiste kõrvaltoimetenähtetena.

Prioriteediks peetakse spontaansete teatiste esitamist äsja müügiloa saanud ravimite kohta, sest kogemused nendega on piiratud.

## 6. Ohusignaali allikad ja hindamine

Uut teavet võimaliku riski kohta nimetatakse signaaliks [3]. Seniteadmata kõrvaltoimete või teadaolevate kõrvaltoimete raskuse, omaduste või esinemissageduse muutumise signaalid võivad pärineda eri andmeallikatest, sealhulgas spontaansed teatised ning kliinilised ja epidemioloogilised uuringud (sh registriuuritud). Pärast ohusignaali kindlakstegemist tuleb seda riski ümberlõkkamiseks või kinnitamiseks ja kvantifitseerimiseks uurida. Uurimise käigus püütakse välja selgitada, kas ravim võis toime põhjustada või selle tekkele kaasa aidata, tuvastada riskitegurid ja hinnata esinemissagedust. Signaale hinnates võetakse arvesse ravimi võimalikku väärkasutust ja tootmisvigu.

## 7. Võimalikud regulatiivmeetmed pärast hindamist

Pärast ohusignaali hindamist otsustavad pädevad asutused kõige sobivamate regulatiivmeetmete üle. See otsus võib hõlmata järgmist:

- müügiloa hoidjalt lisauuringu(te) nõudmine, et koguda küsimuse kohta lisatõendeid;
- ravimiteabe<sup>1</sup> muutmine, et tagada ravimi ohutu kasutamine, näiteks lisades tervishoiutöötajatele ja patsientidele hoiatused asjaomaste nähtude ja sümptomite kohta, muutes annustamissoovitusi või lisades uusi piiranguid ravimi kasutamisele teatud patsiendipopulatsioonis;
- ravimi turustamise peatamine uurimise ajaks;
- ravimi müügiloa tagasivõtmine;
- täiendavat hindamist või meetmeid ei peeta praegu vajalikuks (ohutusprobleemiga tegeletakse korrapärase ravimiohutuse järelevalve raames).

Regulatiivmeetmetest teatatakse tervishoiutöötajatele, patsientidele ja üldsusele kindlaksmääratud kanalite kaudu ja konkreetsete tähtaegade jooksul, võttes arvesse küsimuse kiireloomulisust. See hõlmab teabe avaldamist veebilehtedel, patsientide ja tervishoiutöötajate organisatsioonide ja meediakanalite teavitamist ning ka teabekirju tervishoiutöötajatele.

## 8. Üldsuse juurdepääs teatistele

Riiklikes ja ELi tasandi teatamissüsteemides tuleb arvesse võtta andmekaitsealaseid õigusakte ning seetõttu on andmed liikmesriikide pädevate asutuste andmebaasides ja EudraVigilance'is sobival viisil anonüümseks muudetud ega ole üldsusele täies ulatuses kättesaadavad. EudraVigilance [4] on andmebaas, mida haldab Euroopa Raviamet koostöös ELi liikmesriikide pädevate asutustega ja mis koondab ELis esitatud võimalike kõrvaltoimete teatised ja ka ELi-välised teatised, mille on kooskõlas ELi õigusaktidega esitanud müügiloa hoidjad. Et üldsuse juurdepääs ei seaks ohtu andmekaitset, on kehtestatud EudraVigilance'i juurdepääsu poliitika [5]. Üldsusele on EudraVigilance'i andmed kättesaadavad portaali <http://www.adrreports.eu> kaudu.

Kõrvaltoimete teatise või mitut täheldatud juhtu hõlmavaid teatise avaldavad tervishoiutöötajad anonüümsele kujule mõnikord ka meditsiinikirjanduses.

---

<sup>1</sup> Ravimiteave sisaldab ravimi nime, ravimi omaduste kokkuvõtet, patsiendile suunatud pakendi infolehte ja märgistust pakendi etiketil.

## 9. Lisateave

Lisateave meetmete ja protsesside kohta, mida ELi ravimiohutuse järelevalves kasutatakse, on ravimiohutuse järelevalve heade tavade juhendis [6], eeskätt selle VI moodulis (ravimi kõrvaltoimete ravi ja nendest teatamine) ja IX moodulis (signaalide haldamine).

## 10. Kirjandus

[1] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) artikkel 1. EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67. Kättesaadav: [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_et.pdf)

[2] Uppsala Monitoring Centre (UMC), WHO koostöökeskus rahvusvahelise ravimijärelevalve valdkonnas. Ravimiohutuse järelevalve terminite sõnastik. Kättesaadav: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS Working Group VIII. „Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance“. Genf: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] Euroopa Raviamet. EudraVigilance. Kättesaadav: [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] Euroopa Raviamet, juurdepääs andmebaasi EudraVigilance andmetele. Kättesaadav: [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] Ravimiohutuse järelevalve head tavad. Kättesaadav: [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)