

## Ravimitega seotud riskide vähendamise meetmed

Maia Uusküla<sup>1</sup>, Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

Täiesti ohutuid ravimeid ei ole olemas, aga nendega seotud riske saab arsti, ravimikasutaja, ravimite tootja ja ravimiametite koostöös vähendada. Ravimite tootjad ja ravimiametid kasutavad meetmeid, mis aitavad ravimite kõrvaltoimeid ära hoida või nende tõsidust leevendada. Eristatakse rutiinseid, kõikide ravimite puhul kasutatavaid, ning täiendavaid meetmeid.

### RUTIINSED RISKIVÄHENDAMISE MEETMED

Rutiinsed riskivähendamise meetmed on

- ravimi omaduste kokkuvõte (ingl *Summary of Product Characteristics, SPC*);
- pakendi infoleht (eelmisel põhinev lihtsustatud teave patsiendile);
- müügile lubatud ravimi pakendisuurus;
- ravimite liigitamine retsepti- või käsimüügiravimiks.

Kinnitatud ravimiinfost lähtudes on ravimi määramisel ja kasutamisel võimalik olulist osa ravimiga seotud riskidest vältida. Ravimiinfo on olemas kõikide müügiloaga ravimite kohta ja see teave on leitav Ravimiameti veebilehe ravimiregistrist: [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) > otsi ravimit. Ravimi omaduste kokkuvõttesse on koondatud teaduslikult tõestatud kliiniliselt oluline teave: näidus-

tused, annustamisjuhised, teadaolevad riskid, koostoimed teiste ravimitega ja hoiatused.

Üldjuhul tuleb ravimit määrata müügiloa tingimuste (s.t ravimi omaduste kokkuvõtte) järgi. Kui arst otsustab eirata müügiloa tingimusi, siis tuleb arvestada muu hulgas võlaõigusseadusega, mille kohaselt võib üldtunnustamata ravimeetodit kasutada raviteenuse osutamisel üksnes juhul, kui tavapärase meetodi lubavad väiksemat tõhusust, patsienti on meetodi olemusest ja selle võimalikest tagajärgedest teavitatud ning patsient on andnud oma nõusoleku meetodi kasutamiseks.

Oluline on infoallikana kasutada ajakohaseid tekste, sest uue teabe laekumisel ravimiinfot muudetakse. Eestis on müügiluba enam kui 6256 ravimil, erinevaid toimeaineid (sh toimeainete kombinatsioone) on ligikaudu 1400. Näiteks täiendati 2015. aastal ravimiinfot kliiniliste või ohutuse andmetega enam kui 2300 korral. Seega on ravimiinfo pidevas muutumises ja uute hoiatuste, ettevaatusabinõude ning koostoimetega kursis olemine on vajalik ravimi võimalikult ohutuks kasutamiseks.

### TÄIENDAVAD RISKIVÄHENDAMISE MEETMED

Täiendavad riskivähendamise meetmed on

- ohutusalane teabekiri;
- riskivähendamise materjal;
- programmid (nt rasestumise vältimise programm);
- ravimi kättesaadavuse piiramine.

Iga teadusandmete alusel leitud uue riski olulisust hinnatakse. Kui uus ohutusteave ravimi kohta on sel määral oluline, et selle eiramine seab ohtu patsiendi tervise, võetakse kasutusele täiendavad riskivähendamise meetmed. Ühel ravimil võib neid olla mitu, kõik meetmed peavad saama Ravimiameti eelneva heakskiidu, et vältida ohutusteabe ja müügievenduse segunemist.

Täiendavate riskivähendamise meetmete eelduseks on, et nendest juhindudes on ravimi kasu-riski suhe positiivne. Kui selgub, et täiendavatest meetmetest siiski ei piisa, s.t vaatamata ettevaatusabinõudele on ravimi kasutamine ohtlik (s.t ravimi kasu-riski suhe on negatiivne), otsustakse ravimiametites, kas patsiendi kaitsmiseks on veel täiendavaid meetmeid või tuleb müügiluba peatada.

**Ohutusalane teabekiri** (ingl *Direct Healthcare Professional Communication – DHPC*) vastab oma sisult ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muutusele ning on mõeldud info kiireks edastamiseks arstidele. Kiri sisaldab tavaliselt ülevaadet uuest ohutusprobleemist (nt uued tõsised kõrvaltoimed, ohutusandmed kliinilisest uuringust, näidustuste piirangud, uued vastunäidustused), ravimi muutunud riski-kasu suhtest.

Ohutusalane teabekiri edastatakse vahel ka siis, kui ravim tuleb esmakordselt turule. Sel juhul tuletatakse teabekirjaga meelde teadaolevaid riske (nt analüüside tegemise vajalikkust).

Ohutusalane teabekiri koostatakse kas müügiloa hoidja algatusel,

<sup>1</sup> Ravimiamet,  
<sup>2</sup> TÜ kliinilise meditsiini instituudi  
traumatoloogia ja ortopeedia kliinik

Kirjavahetajaautor:  
Maia Uusküla  
[maia.uuskula@ravimiamet.ee](mailto:maia.uuskula@ravimiamet.ee)

Võtmesõnad:  
riskivähendamise meetmed, ravimiohutus

**Tabel 1.** Riskivähendamise meetmed Ravimiameti veebis ([www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) > ravimiohutus > riskivähendamise meetmed ja ohutusalsed teabekirjad)

Toimeaine	Ravimpreparaat	Materjalid tervishoiutöötajale	Materjalid patsiendile	Ohutusalsane teabekiri
abakaviir	ZIAGEN TRIZIVIR KIVEXA TRIUMEQ	Teave tervishoiutöötajale		
adalimumab	HUMIRA	Tuberkoloosi sõeluuringu juhend	Patsiendi teabekaart	
		Tuberkoloosi sõeluuringu kontrollankeet	Pediaatrilise patsiendi teabekaart	
		TNFi-vastase ravi ohutus		
		Ohutuse monograafia (inglisekeelne)		
aflibertsept	ZALTRAP			Lõualuu osteonekroosi risk, 03.2016
	EYLEA	Juhised arstile	Teave patsiendile	
agomelatiin	VALDOXAN	Teave tervishoiutöötajale	Teave patsiendile	Uus vastunäidustus ja maksafunktsiooni jälgimise olulisus, 09.2013
		Maksafunktsiooni jälgimise skeem		

Eesti või Euroopa Ravimiameti nõudmisel. Müügiloa hoidja kooskõlastab teabekirja sisu eelnevalt Ravimiametiga ja saadab selle seejärel arstidele kokkulepitud ajakava järgi kas e- või tavapostiga.

**Riskivähendamise materjalid** täiendavad ravimi omaduste kokkuvõtet eesmärgiga juhtida fookuseeritud tähelepanu teatud ohutusprobleemidele. Materjalid annavad selged juhised, mida tuleb ravimi ohutuks kasutamiseks ja riskide vähendamiseks teha. Riskivähendamise materjalid võivad olla suunatud arstidele, apteekritele või patsientidele. Arstidele suunatud materjalid võivad olla näiteks kontrollnimekirjad, mis aitavad enne ravimi väljakirjutamist veenduda, et patsiendil puuduvad vastunäidustused ravimi kasutamiseks, vajalikud analüüsid on tehtud vms.

Kuigi riskivähendamise materjali koostamise ettepaneku võib teha müügiloa hoidja, otsustavad selle vajaduse Euroopa Liidu ravimiametid. Materjalid koostab müügiloa hoidja ning need kooskõlastab ja kohandab Eesti oludesse Ravimiamet.

Müügiloa hoidja edastab materjalid tervishoiutöötajatele kas otsekontakti või e-posti teel. Patsiendile

mõeldud materjalid annab üle tervishoiutöötaja pärast patsiendi ravimialast nõustamist. Vahel lisatakse patsiendile mõeldud materjalid tootmise käigus ravimi pakendisse.

**Rasestumise vältimise programmi** (*Pregnancy Prevention Programme* – PPP) rakendatakse väga teratogeensetele ravimitele. PPPd rakendatakse Eestis praegu viiele ravimile (neid väljastatakse apteegist): atsitretiin (Neotigason), isotretinoiin (Roaccutane), talidomiid (Thalidomide Celgene), lenalidomiid (Revlimid) ja pomalidomiid (Imnovid).

PPP põhiline eesmärk on välistada võimalus, et ravimeid, millele programm on kehtestatud, kasutatakse raseduse ajal. Selleks piiratakse retseptiga ajaliselt ravipäevade arvu ja tehakse meditsiinilise jälgimise tingimustes rasedusteste enne ravi alustamist ning iga kordusretsepti eel. Ideaaljuhul peaksid rasedustest, retsepti kirjutamine ja ravimi väljastamine aset leidma samal päeval, maksimaalselt 7 päeva jooksul pärast väljakirjutamist. Täpsed juhised on toodud täiendavates riskivähendamise materjalides (vt tabel 1).

## ANDMED TÄIENDAVATE RISKIVÄHENDAMISE MEETMETE KOHTA RAVIMIAMETI VEEBIS

Riskivähendamise meetmed on leitavad Ravimiameti veebis ([www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) > ravimiohutus > riskivähendamise meetmed ja ohutusalsed teabekirjad) (vt tabel 1). 2017. aasta jooksul seotakse riskivähendamise meetmed ka ravimiregistriga, s.t ravimit otsides on kohe näha, kas ravimile on ette nähtud täiendavad riskivähendamise meetmed. Kaugemas tulevikus võiks riskivähendamise meetmete meeldetuletus ilmuda arsti töölaual ravimiresepti kirjutades.

## KOKKUVÕTE

Ravimi määramisel ja kasutamisel kinnitatud ravimiinfost lähtudes on võimalik suurt osa ravimiga seotud riskidest vältida, kuid alati sellest ei piisa. Vahel võetakse patsiendi tervise kaitseks kasutusele täiendavad riskivähendamise meetmed. Seega, müügiloa hoidja saadetud ohutusmaterjal arstidele ei ole ravimireklaam, vaid Ravimiametiga kokkulepitud ohutusmeede, millega tuleb ravimit määrates arvestada.

## SUMMARY

### Risk minimisation measures of medicines in clinical practice

Maia Uusküla<sup>1</sup>, Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1,2</sup>

Ensuring that medicines are used with minimum risks may be a challenge for those involved in prescribing and using medicines. Risk minimisation measures (routine and additional) help to support the safe and effective use of medicines.

Routine risk minimisation measures are applicable to all

<sup>1</sup> Estonian State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Traumatology and Orthopedics, University of Tartu, Estonia

#### Correspondence to:

Maia Uusküla  
maia.uuskula@ravimiamet.ee

#### Keywords:

risk minimisation measures, pharmacovigilance

medicinal products and include product information (Summary of Product Characteristics (SPC)), which serves as basic information for healthcare professionals (HCPs) on how to use the medicinal product safely and effectively, the package leaflet (PIL), which is primarily aimed at the patient and has been drawn up in accordance with the SPC, the pack size and the prescription status of the product. It is usually adequate to address safety concerns relating to medicinal products by applying these 'routine' risk minimisation measures. Product information is available through the website of the State Agency of Medicines (www.ravimiamet.ee – Find Medicine). Product information is updated in case new safety/efficacy information is introduced, therefore HCPs are encouraged to read the SPCs of the products that they prescribe.

Additional risk minimisation measures are considered necessary

in case new safety data is important to a degree that ignoring it will place the patient's health at risk. Examples of additional risk minimisation measures include Direct Healthcare Professional Communications (DHPC), educational programmes/materials, pregnancy prevention programmes and controlled access systems for certain medicines. The aim of these additional measures is to further support the safe and optimal use of a medicinal product in clinical practice.

Direct Healthcare Professional Communication letters and additional Risk Minimisation Materials (including materials of Pregnancy Prevention Programmes) are available through the website (www.ravimiamet.ee – Pharmacovigilance-DHPCs and aRMM materials) in the form of a table.

HCPs should follow the risk minimisation measures. They are aimed to support protection of patient's health.

## Kopsuarteri trombemboolia sünkoobi põhjusena

Sünkoopi defineeritakse kui äkki tekkivat lühiaegset (kestusega kuni 1 minut) teadvusekadu, mis spontaanselt möödub jääknähtudeta. Sünkoobi põhjused võivad olla neurogeensed, näiteks vahendatud karotiidsiinuse kaudu; selle põhjuseks võivad olla ortostaasist tingitud hüpotensioon või mitmesugused kardiaalsed häired, näiteks arütmia või kopsuarteri trombemboolia (KATE). KATE-le

on ravijuhendites seni vähe tähelepanu pööratud.

Itaalias korraldatud uuringus püüti selgitada KATE esinemise osakaalu sünkoobi tõttu hospitaliseeritud haigete hulgas. Analüüsi 11 haiglasse 560 sünkoobi tõttu hospitaliseeritud haige andmeid. Ilmnes, et kokku 17,3%-l haigetest diagnoositi KATE. Sealjuures esines KATE ka 12,7%-l patsientidest, kel sünkoop võis olla tingitud ka teistest põhjustest.

KATE diagnoosimise kriteeriumideks peeti d-dimeeride sisalduse

suurenemist veres, kompuutertomograafial-angiograafial nähtavat trombi kopsuarteri peatüves või selle harudes või ka kopsude perfusioonihäiret.

Uuringust ilmneb, et igal kuuendal sünkoobi tõttu hospitaliseeritud haigel esines KATE. Kliinilises töös tuleb sünkoobiga haigeid uurida ka KATE esinemise võimaluse suhtes.

#### REFEREERITUD

Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *NEJM* 2016;375:1524–31.

## LÜHIDALT