

Tiina Karonen

LT

Ylilääkäri, jaostopäällikkö, Fimea

Leena Sommarberg

Tutkija, Fimea

Haittavaikutus- ilmoitukset vuonna 2017

Vuonna 2017 Fimea sai yhteensä 3 101 haittavaikutusilmoitusta, joista noin viidennes koski rokotteita ja loput muita lääkkeitä. Ilmoituksista 48 % tuli lääkäreiltä, 22 % terveyden- tai sairaanhoitajilta, 21 % kuluttajilta ja 13 % apteekkien kautta. Suomesta tulleiden ilmoitusten perusteella *Saccharomyces boulardii* -valmisteen käyttöä rajattiin.

Euroopan talousalueella myyntiluvallisten tai kliinisessä tutkimusvaiheessa olevien lääkevalmisteiden epäiltyjä haittavaikutuksia seurataan ja analysoidaan EMAn EudraVigilance (EV) -tietokannan avulla.

Tietokannan uuden version käyttöönotosta marraskuussa 2017 seurasi muutoksia haittavaikutusilmoitusten lähetyksikäytäntöihin. Aiemmin ei-vakavia ilmoituksia ei lähetetty EV-tietokantaan, mutta nyt myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin haltijalla sekä kansallisella viranomaisella on velvollisuus ilmoittaa myös ei-vakavat Euroopan

unionin alueella ilmenneet haittavaikutusepäilyt EV-tietokantaan 90 vuorokauden kuluessa ilmoituksen vastaanottamisesta. Lisäksi tietokannan käyttöönoton myötä muuttui haittavaikutusilmoitusten raportointiliikenne. Myyntiluvan, rinnakkaistuontimyyntiluvan ja rekisteröinnin haltijat lähettivät ennen muutosta kaikki tietoensa tulleet haittavaikutusilmoitukset Fimeaan, mutta nyt tiedot lähetetään suoraan EV-tietokantaan, josta Fimea saa ne käyttöönsä. Myös Fimea lähettää nyt terveydenhuollon ammattilaisilta ja kansalaisilta vastaanottamansa ilmoitukset EV-tietokantaan, josta ne ovat myyntiluvan haltijan saatavilla.

Aiempina vuosina hiukan yli puolet kaikista Fimeaan tulleista ilmoituksista on ollut vakavia. Uusien lähetyskäytäntöjen myötä ei-vakavien ilmoitusten määrä tulee jatkossa olemaan arviolta 3–4-kertainen vakavien ilmoitusten määrään nähden.

Ilmoitusten käsittely Fimeassa

Haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoitus on havaita signaaleja eli merkkejä mahdollisista uusista haittavaikutuksista. Epäillyistä haittavaikutuksista voivat ilmoittaa sekä terveydenhuollon ammattilaiset että lääkkeiden käyttäjät. Ilmoittaminen on vapaaehtoista, eikä tällä menettelyllä siksi saada kattavaa kuvaa haitan esiintyvyydestä. Tätä voidaan paremmin selvittää esimerkiksi kliinisillä lääketutkimuksilla tai epidemiologisilla tutkimuksilla. Näistä eri lähteistä kertyvän tiedon valossa punnitaan lääkkeen hyöty–haittasapainoa väestötasolla.

Haittavaikutustietokantaan tallennetaan kaikki Fimeaan ilmoitetut lääkkeiden ja rokotteen haittavaikutukset. Fimea lähettää tiedot edelleen EV-tietokantaan, jonka kautta epäillyn lääkkeen tai rokotteen myyntiluvan haltija sekä Maailman terveysjärjestön (WHO) haittavaikutusrekisteri saavat ilmoitukset tietoonsa.

Haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoitus on havaita signaaleja eli merkkejä mahdollisista uusista haittavaikutuksista. Epäillyistä haittavaikutuksista voivat ilmoittaa sekä terveydenhuollon ammattilaiset että lääkkeiden käyttäjät.

Vuodesta 2013 päivittyneen lääkelain myötä lääkkeiden käyttäjiltä tulleita ilmoituksia ovat koskeneet samat lähetyskäytännöt kuin terveydenhuollon ammattilaisten ilmoituksia. Kuluttajailmoitusten osuus kaikista ilmoituksista on kasvanut vähitellen 14 %:sta 21 %:iin. Osa kuluttajien ilmoituksia tulee erilaisina yhteydenottoina liittyen lääkityksen ongelmiin tai toisaalta mahdollisen lääkevahingon korvauskysymyksiin. Tällaisten yhteydenottojen perusteella tallennetaan myös haittavaikutusilmoitus Fimean tietokantaan, jos niin sanotut minimikriteerit täyttyvät eli tiedossa on potilas, jolla haittavaikutusta epäillään, ilmoittaja, haittavaikutus ja epäilty lääke tai rokote. Yksittäisen potilaan lääkitykseen tai hoitoon liittyvissä kysymyksissä ohjataan ottamaan yhteyttä omaan hoitavaan yksikköön tai terveyskeskukseen, ja mahdollisissa korvauskysymyksissä oman hoitoyksikön potilasasiamiehen ja lääkevahinkovakuutukseen.

Jokaisesta ilmoituksesta arvioidaan haittavaikutusten vakavuus, odotettavuus ja mahdollisten lääkkeen myyntilupaan kohdistuvien jatkotoimenpiteiden tarve. Tämä perustuu muun muassa lääketieteelliseen arvioon ilmoitetun haittavaikutuksen mahdollisista mekanismeista tai syy-seuraussuhteesta epäiltyyn lääkkeeseen. Fimean haittavaikutusilmoitustietokannassa kausaliiteettiarviossa käytetään niin sanottua ”implied positive causality” -periaatetta, jonka mukaan syy-seuraussuhdetta epäillään, kun haittavaikutusilmoitus on tehty, ellei erityisesti toisin mainita.

Fimean turvallisuusseurannassa on tarkoitus havaita signaaleja mahdollisista uusista haittavaikutuksista sulkemata mitään pois havaintomateriaalista. Kausaliiteettiarvio ei siten ole keskiössä yksittäisen raportin kohdalla. Lääkevahinkojen korvauskäsittelyissä sen sijaan yksittäisen tapauksen syy-seuraussuhteen arviointi on keskeistä.

Ilmoitukset vuonna 2017

Vuonna 2017 Fimea sai 3 101 haittavaikutusilmoitusta, joista 595 koski rokotteiden haittavaikutuksia. Tukumyynnin perusteella arvioiden lääkekulutus samalla ajanjaksolla oli noin 9,8 miljoonaa vuorokausiannosta vuoden jokaisena päivänä. Epäiltyjä vaikuttavia aineita oli yhteensä 589, joista oli rokotteita 24 kappaletta. Noin 90 %:sta kaikista vaikuttavista aineista saatiin alle 10 ilmoitusta. Yli kolmannes (39 %) kaikista ilmoituksista keskittyi **taulukossa 1** esitettyihin valmisteisiin (30 tai enemmän ilmoitusta). Terapia-alueittain tarkastellen useimmiten epäiltyinä lääkkeinä olivat rokotteet, syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat sekä hermostoon vaikuttavat lääkkeet.

Tartuntatautilain muutoksen myötä rokotteiden haittavaikutusilmoitusten vastaanottaminen siirtyi maaliskuussa 2017 Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL) Fimeaan. THL ja Fimea seuraavat rokotteiden turvallisuutta yhteistyössä. Aiemmissä Fimean haittavaikutusilmoitusten vuosikatsauksissa ei ole ollut mukana rokotteita. Rokotteista on viime vuosina tullut noin 600 ilmoitusta vuodessa.

Kaikista haittavaikutusilmoituksista 48 % oli peräisin lääkäreiltä, 22 % terveyden- tai sairaanhoitajilta, 21 % lääkkeiden käyttäjiltä ja 13 % apteekkihenkilökunnalta. Koska valtaosa rokotteiden haittavaikutusilmoituksista tulee terveyden- ja sairaanhoitajilta (70 %), kasvoi heidän osuutensa ilmoittajana aiemmista vuosista. Rokotteiden haittavaikutusten ilmoittajista lääkäreiden osuus oli 16 % ja kuluttajien 15 %.

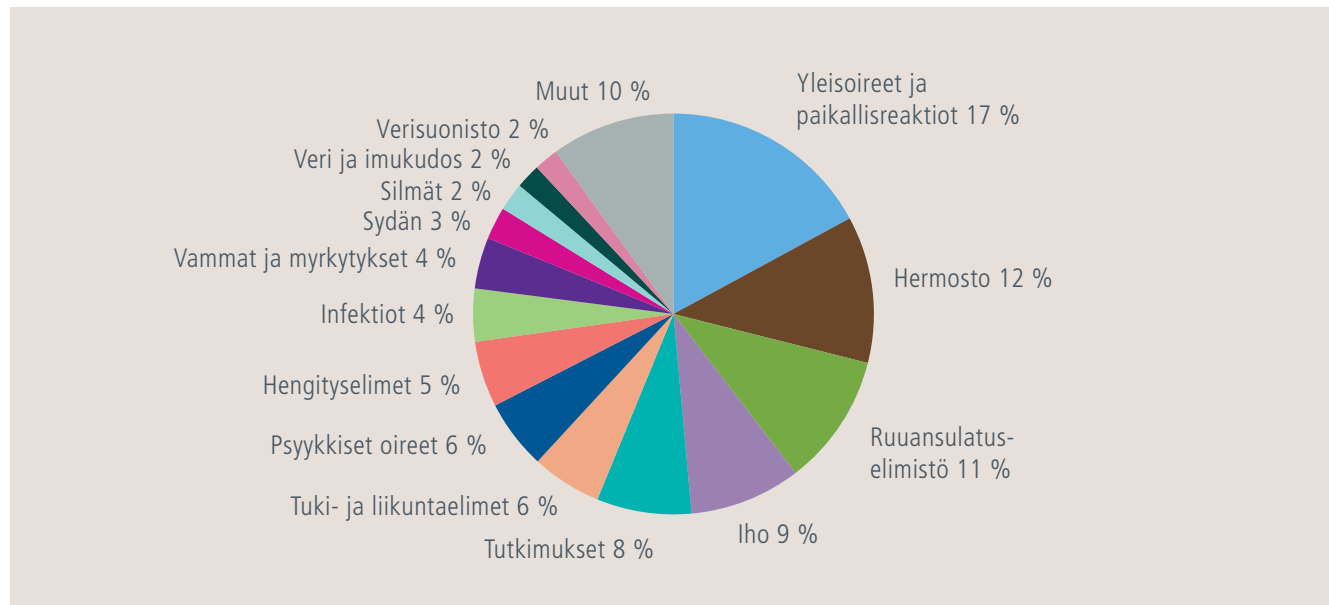
3 101 ilmoituksessa epäiltyjä haittavaikutuksia oli yhteensä 11 604, ja 54 %:ssa ilmoituksista ainakin yksi kuvatuista haittavaikutuksista oli luokiteltu vakavaksi (johtanut esimerkiksi hengenvaaraan, sairaalahoitoon tai toimintakyvyn alenemiseen). Elinjärjestelmittäin tarkasteltuna eniten ilmoitettiin yleisoireista ja lääkkeen antopaikkaan kohdistuvista

Taulukko 1. Vuonna 2017 useimmiten haittavaikutusilmoituksissa esiintyneet lääkkeet ja rokotteet.

| Lääkeaine (kauppanimiä) | Ilmoitusten lukumäärä |
|---|-----------------------|
| Rivaroksabaani (<i>Xarelto</i>) | 93 |
| Levonorgestreeli (<i>Mirena, Jaydess, Kyleena</i>) | 79 |
| Klotsapiini (<i>Leponex; Froidir</i>) | 78 |
| Apiksabaani (<i>Eliquis</i>) | 49 |
| Denosumabi (<i>Prolia, Xgeva</i>) | 38 |
| Infliksiimabi (<i>Remicade, Inflectra, Remsima</i>) | 38 |
| Dimetyylifumaraatti (<i>Tecfidera</i>) | 37 |
| Palbosiklibi (<i>Ibrance</i>) | 35 |
| Adalimumabi (<i>mm. Humira</i>) | 34 |
| Empagliflotsiini (<i>Jardiance</i>) | 34 |
| Olantsapiini (<i>Zyprexa, Zypadhera</i>) | 34 |
| Bevasitsumabi (<i>Avastin</i>) | 33 |
| Vortioksetiini (<i>Brintellix</i>) | 33 |
| Etanersepti (<i>mm. Enbrel</i>) | 30 |
| Mirabegroni (<i>Betmiga</i>) | 30 |

| Rokote (kauppanimiä) | Ilmoitusten lukumäärä |
|--|-----------------------|
| Kausi-influenssa (<i>mm. Influvac, Vaxigriptetra</i>) | 168 |
| Pneumokokkikonjugaatti (<i>mm. Prevenar, Synflorix</i>) | 94 |
| Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio (DTaP-IPV) (<i>Tetravac, Tetraxim</i>) | 56 |
| Viitosrokote (DTaP-IPV-Hib) (<i>Infanrix-Polio+Hib, Pentavac</i>) | 46 |
| Kurkkumätä, jäykkäkouristus (dT) (<i>Imovax d.T Adult, diTeBooster, TD-Pur</i>) | 45 |
| Rotavirus (<i>RotaTeq</i>) | 39 |
| Vesirokko (<i>Varivax, Varilrix</i>) | 39 |
| Tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko (MPR) (<i>M-M-RVAXPRO, Priorix</i>) | 36 |

Kuvio 1. Vuonna 2017 ilmoitettujen lääkkeiden ja rokotteiden haittavaikutusten kohdistuminen eri elinjärjestelmiin MedDRA-luokituksen mukaan.



oireista, sekä hermostoon ja ruuansulatuselimistöön kohdistuvista haitoista (kuvio 1). Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, kuume, päänsärky, huimaus ja rokotuskohdan reaktio.

Kevään 2017 aikana Suomesta tulleiden haittavaikutusilmoitusten perusteella *Saccharomyces boulardii* -valmisteen käyttöön liittyneitä fungemiatapauksia arvioitiin Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa PRACissa. Tästä arviosta seurasi valmisteen uusi vasta-aihe kriittisesti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla sekä lisävaroituksia valmisteen käytöstä vaikeasti sairailta potilailla.

Rokotteet

Rokotteiden kohdalla, sekä yksittäin että ryhmänä tarkastellen, yleisimmin ilmoitettiin vaikeusasteeltaan vaihtelevista rokotuskohdan reaktioista, allergisista reaktioista ja niiden oireista, laajemmista ihottumareaktioista ja yleisoireista, kuten kuumeesta ja päänsärystä. Rokotteiden ilmoituksissa ainakin yksi kuvatuista haittavaikutuksista oli luokiteltu vakavaksi 28 %:ssa ilmoituksista (kaikilla lääkkeillä 54 %:ssa).

Hermostoon kohdistuvat lääkkeet

Hermostoon kohdistuvien lääkkeiden ilmoituksissa useimmiten epäiltyinä lääkkeinä olivat psykoosilääkkeistä klotsapiini ja olantsapiini. Klotsapiinista ilmoitettiin eniten valkosoluihin kohdistuvista haitoista. Olantsapiinin ilmoituksista enemmistö kosken injektio- tai tablettimuotoa (Zypadhera), joista kuvattiin yleisimmin injektion jälkeisen oireyhtymän tyyppisiä oireita kuten sekavuutta ja uneliaisuutta. MS-taudin lääkkeen dimetyylifumaraatin (Tecfidera) ilmoituksissa haittavaikutukset olivat sekalaisia kuten erilaisia maha-suolikanavan oireita. Myös masennuslääke vortioksetiin (Brintellix) ilmoituksissa ilmoitettujen haittavaikutusten kirjo oli laaja, esimerkiksi maha-suolikanavaan ja hermostoon kohdistuvia haittoja ja ihohaittoja.

Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat

Tiettyjen rintasyöpätyyppien hoitoon käytettävä palbosiklibi (Ibrance) tuli kauppaan Suomessa maaliskuussa 2017. Sen ilmoituksissa esiintyi haittavaikutuksena useimmiten neutroopenia, joka on valmisteella hyvin

yleiseksi luokiteltu haittavaikutus. Bevasitumabista (Avastin) ilmoitettiin eniten maha-suolikanavan haittoja aina perforaatioihin asti.

Tuumorinekroositekijä alfan estäjistä infliksimabista ilmoitettiin hyvin sekalaisia haittavaikutuksia, muun muassa allergisia reaktioita, infektiota ja ihoreaktioita. Myös adalimumabista ilmoitetut haitat olivat hyvin sekalaisia, muun muassa tehon puutetta ja infektiota. Etanerseptin ilmoituksissa kuvattiin useimmin pistokohdan reaktioita.

Muut lääkkeet

Levonorgestreelikierukoiden (Mirena, Jaydess, Kyleena) ilmoituksissa kuvattiin useimmiten raskaustapauksia ja kierukan asettamiseen tai poistoon liittyviä komplikaatioita. Rivaroksabaanin (Xarelto) ja apiksabaanin (Eliquis) ilmoituksissa kuvattiin eniten verenvuotoja. Denosumabin (Prolia, Xgeva) ilmoituksista yleisimmin esiintyi leukaluun osteonekroosia sekä luusto- ja lihaskipuja. Mirabegronista (Betmiga) puolestaan ilmoitettiin eniten verenpaineen noususta ja rytmihäiriötuntemuksista. ●