

JUHEND TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

Teave valproehappe* kasutamise ohtudest naispatsientidel ja rasedatel

Kontratseptsioon ja raseduse ennetamine

**Lugege hoolikalt seda juhendit enne
valproehappe väljakirjutamist naispatsiendile.**

**See juhend on riskivähendusmeede ning osa
valproehappe raseduse ennetusprogrammist,
mille eesmärk on minimeerida rasedusaegse
kõrvaltoimete võimalust valproehappega.**

Valproehappe riskivähendamise meetmete kohta leiab teavet samuti internetis Ravimiameti kodulehel: <http://ravimiamet.ee/t%C3%A4iendavad-riskiv%C3%A4hendamise-meetmed>

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

*Eestis on müügiluba järgmistel valproehapetel: Convulex, Depakine, Orfiril, Valproate sodium Sandoz. Täpsem info Ravimiameti ravimiregistrist www.ravimiamet.ee

SISUKORD

Juhendi otstarve	3
Lühikokkuvõte	4
1. Teave kaasasündinud väärarengute ja arenguhäirete kohta	6
• Kaasasündinud väärarengud	6
• Arenguhäired	6
2. Erinevate tervishoiutöötajate rollid	8
3. Valproehappe määramise tingimused: raseduse ennetusprogramm	10
4. Naispatsientide ravi valproehappega	11
• Ravimi esmakordne määramine naispatsiendile	11
• Rasestumisvõimelised naised, kes ei planeeri rasedust	13
• Rasestumisvõimelised naised, kes planeerivad rasedust	15
• Naised planeerimata rasedusega	17
5. Üleminek teisele ravimile ja ravi lõpetamine valproehappega	19
• Bipolaarse häirega patsiendid	19
• Epilepsiaga patsiendid	19

JUHENDI OTSTARVE

Juhendi eesmärk on anda teavet

- teratogeensusho kohta, mis kaasneb valproehappe kasutamisega raseduse ajal
- vajalikest toimingutest ohu minimeerimiseks teie patsientidele
- tagada, et teie patsient mõistab ohtu piisavalt hästi.

Valproehappega raseduse ajal kokkupuutumisel on kaasasündinud väärarengud ja närvisüsteemi arenguhäired sarnased, sõltumata näidustusest. Selles juhendis kirjeldatud riski minimeerimise meetmed kehtivad valproehappe kasutamisel näidustusest sõltumata.

Juhend on suunatud epilepsiat või bipolaarset häiret ravivale eriarstile, perearstile, günekoloogile, ämmaemandale ja apteekrile.

Valproehappega ravitavatele tütarlastele ja rasestumisvõimelistele naistele koostatud teabematerjalid on järgmised:

- patsiendijuhend,
- ohtude teadvustamise vorm,
- patsiendikaart (välispakendil või pakendis eeldatavasti alates 2019.aastast).

Te peate selgitama riske ning andma **patsiendijuhendi** kõigile naissoost patsientidele, keda ravitakse valproehappega: tütarlastele ja naistele, kes on rasestumisvõimelised (või nende vanematele/ seaduslikule hooldajale või hooldajale alaealiste patsientide või nende puhul, kes ei suuda ise vastu võtta teadlikke otsuseid).

Ravi iga-aastaselt ülevaatamisel eriarsti poolt ja iga rasedusjuhtumi korral ravi ajal valproehappega peate kasutama **ohtude teadvustamise vormi** ja selle asjakohaselt dokumenteerima alustades ravi valproehappega.

Naispatsientidele tuleb anda **patsiendikaart (välispakendil või pakendis)** iga kord, kui neile väljastatakse valproehapet.

Palun lugege läbi valproehappe viimati kaasajastatud ravimi omaduste kokkuvõte enne selle ravimi määramist.

LÜHIKOKKUVÕTE

Valproehappe ehk valproaadi manustamine raseduse ajal on seotud kaasasündinud väärarengute riski ja arenguhäirete riski suurenemisega.

ERIARSTID JA PEREARSTID*:

Tütarlastel tohib ravi valproehappega alustada ainult siis, kui teised raviviisid on ebaefektiivsed või talumatud.

Rasedus tuleb välistada enne ravi alustamist. Rasestumisvõimelistel naistel ei tohi ravi alustada enne rasedust välistavat rasedusuuringut (vereplasma rasedusuuring), mille on kinnitanud tervishoiutöötaja, et vältida soovimatut kasutamist raseduse ajal.

Kui te otsustate ravida valproehappega tütarlast või rasestumisvõimelist naist, tuleb ravi regulaarselt, vähemalt üks kord aastas üle vaadata.

Esmakordne väljakirjutamine naispatsiendile

1. Alustage ravi valproehappega ainult siis, kui sobiv alternatiivne ravi puudub.
2. Rääkige patsiendile:
 - ohtudest, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
 - et tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamine on kohustuslik kogu ravi vältel, ilma katkestusteta.
 - et ta võtaks teiega kohe ühendust, kui arvab, et on rase või rasestub.

Rasestumisvõimelised naised, kes ei planeeri rasedust

1. Hinnake igal visiidil uuesti, kas ravi valproehappega on patsiendile endiselt sobiv.
2. Rääkige patsiendile igal visiidil
 - ohtudest, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
 - et tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamine on kohustuslik kogu ravi vältel, ilma katkestusteta.
 - et ta võtaks teiega kohe ühendust, kui arvab, et on rase või rasestub.

Rasestumisvõimelised naised, kes planeerivad rasedust

1. Rääkige patsiendile ohtudest, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
2. Lõpetage ravi valproehappega ja vahetage see patsiendile sobiva alternatiivse ravimi vastu (vt selle juhendi osa 5).
3. Rääkige patsiendile, et
 - ravimi väljavahetamine võtab aega.
 - et rasestumisvastase vahendi kasutamise tohib lõpetada alles pärast ravi täielikku lõpetamist valproehappega.

Naised planeerimata rasedusega

1. Kutsuge patsient kiiresti vastuvõtule.
2. Selgitage, miks ta peab jätkama ravi valproehappega kuni visiidini.
3. Veenduge, et patsient ja tema partner on mõistnud valproehappega seotud ohte ja suunake nad günekoloogile edasiseks nõustamiseks.
4. Lõpetage ravi valproehappega ja vahetage see patsiendile sobiva alternatiivse ravimi vastu (vt selle juhendi osa 5).

GÜNEKOLOOGID, ÄMMAEMANDAD

1. Nõustage rasestumisvastaste vahendite ja raseduse planeerimise osas.
2. Andke teavet ohtude kohta, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
3. Suunake patsient ja tema partner günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks rasedusaegse kokkupuute osas.

APTEEKRID*:

1. Tagage, et valproehappe iga väljastamisega antakse patsiendikaart (välispakendil või pakendis eeldatavasti alates 2019. aastast) ja patsient mõistab selle sisu.
2. Meenutage patsiendile ohutusosalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust. Kasutage sõnumi selgitamiseks välispakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust
3. Nõustage patsienti mitte lõpetama ravi valproehappega ja võtma kohe ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.

* Täpsemat teavet vt juhendi osast 2.

1. TEAVE KAASASÜNDINUD VÄÄRARENGUTE JA ARENGUHÄIRETE KOHTA

Valproehape on teadaolevalt teratogeenne ja võib põhjustada kaasasündinud väärarenguid.

1. KAASASÜNDINUD VÄÄRARENGUD

Metaanalüüsi andmed (k.a registri- ja kohortuuringud) näitavad, et 10,73% (95% usaldusvahemik: 8,16%...13,29%)¹ kuni 10,93% (95% usaldusvahemik: 8,91%...13,13%)² lastest, kelle epilepsiaga emad said monoravi valproehappega raseduse ajal, on kaasasündinud väärarenguga. See kajastab tõsiste väärarengute suuremat riski üldpopulatsiooniga võrreldes, kus vastav näitaja on ligikaudu 2%...3%¹. Olemasolevate andmete alusel on risk annusest sõltuv. Risk on kõrgem suurte annuste korral (üle 1 g ööpäevas). Olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik tuvastada madalaimat annust, millega riski ei kaasne.

Kõige sagedamini esinevad neuraalorüü defektid, näo düsmorfism, huule- ja suulaelõhe, kraniostenooos, südame, neerude ja kuseteede ning suguelundite defektid, jäsemete defektid (k.a kodarluu bilateraalne aplaasia) ja hulgianomaaliad, mis hõlmavad mitmeid organsüsteeme. Üsasisene kokkupuude valproehappega võib põhjustada ka ühe- või mõlemapoolset kuulmiskahjustust või kurtust, mis võib olla pöördumatu³.

2. ARENGUHÄIRED

Üsasisene kokkupuude valproehappega võib lapsel põhjustada vaimse ja füüsilise arengu häireid. See risk näib olevat annusest sõltuv, kuid olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik tuvastada madalaimat annust, millega riski ei kaasne. On teadmata, millal täpselt raseduse ajal risk tekib, ja seega ei saa seda välistada sõltuvalt rasedusaegse kokkupuute ajast.

Uuringutes⁴⁻⁷ eelkooliealiste lastega ilmnes, et kuni 30%...40% lastest, kes olid üsasisese arengu ajal valproehappega kokku puutunud, aeglustus varajane areng, nt rääkimine ja kõndimine, neil olid madalamad intellektuaalsed võimed, kesine keeleoskus (kõnelemine ja arusaamine) ja mäluprobleemid.

Kooliealiste (6-aastaste) üsasisese arengu ajal valproehappega kokkupuutunud laste intelligentsustesti (IQ) tulemused olid keskmiselt 7...10 punkti madalamad kui lastel, kes olid kokku puutunud teiste epilepsiavastaste ravimitega⁸. Ehkki kaastegurite mõju ei saa välistada, on tõendeid, et valproehappega kokku puutunud laste intellektuaalse kahjustuse risk võib olla sõltumatu ema intellektuaalsest võimekusest (IQ).

Kaugtulemuste osas on andmed piiratud.

Olemasolevad andmed populatsioonipõhisest uuringust näitavad, et üsasisese arengu ajal valproehappega kokkupuutunud lastel on suurem risk autistlike häirete tekkeks (ligikaudu 3 korda) ja lapsee autismsiks (ligikaudu 5 korda), võrreldes valproaadiga mittekokkupuutunud populatsiooniga uuringus⁹.

Olemasolevad andmed teisest populatsioonipõhisest uuringust näitavad, et üsasisesse arengu ajal valproehappega kokkupuutunud lastel on suurem risk (ligikaudu 1,5 korda) tähelepanu- ja aktiivsushäire sümptomite tekkeks, võrreldes valproaadiga mittekokkupuutunud populatsiooniga uuringus¹⁰.

2. ERINEVATE TERVISHOIUTÖÖTAJATE ROLLID*

ERIARST:

- Epilepsia või bipolaarse häire diagnoosimine.
- Ravi alustamine pärast rasedust välistavat laboratoorset uuringut (vereplasma rasedusuu-ring).
- Selgitada kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete ohtu valproehappe kasutamisel raseduse ajal ja tagada, et patsient mõistab seda.
- Anda patsiendijuhend.
- Nõustada tõhusate rasestumisvastaste vahendite ja raseduse ennetamise osas.
- Vaadata ravi üle üks kord aastas ja vajadusel vahepeal.
- Täita ja allkirjastada ohtude teadvustamise vorm koos patsiendiga:
 - o ravi alustamisel,
 - o iga-aastase visiidi ajal,
 - o kui patsient konsulteerib seoses planeeritava või planeerimatu rasedusega
- Üleviimine teisele ravimile ja ravi lõpetamine valproehappega.
- Suunata raseduse korral günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks rasedusaegse kokkupuute osas.

PEREARST:

- Suunata patsient eriarstile, kes diagnoosib epilepsia või bipolaarse häire ja alustab ravi.
- Tagada sobiva ravi jätkamine.
- Meenutada patsiendile vajadust üks kord aastas minna eriarsti vastuvõtule.
- Jagada täielikku teavet ohtudest valproehappe kasutamisel raseduse ajal ja tagada, et patsient mõistab seda.
- Nõustada tõhusate rasestumisvastaste vahendite ja raseduse ennetamise osas.
- Suunata patsient neuroloogi või psühhiaatri juurde raseduse korral või muudel põhjustel ravimi väljavahetamiseks ja ravi lõpetamiseks või kui seisund halveneb.
- Kui patsient konsulteerib seoses rasedusega, suunata patsient ja tema partner günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks raseduse osas.
- Anda patsiendijuhend.

GÜNEKOLOOG; ÄMMAEMAND:

- Nõustada rasestumisvastaste vahendite ja raseduse planeerimise osas.
- Jagada täielikku teavet ohtudest valproehappe kasutamisel raseduse ajal ja tagada, et patsient mõistab seda.
- Suunata patsient neuroloogi või psühhiaatri juurde konsultatsiooniks ja ravi korrigeerimiseks seoses rasedusega.
- Kui patsient konsulteerib seoses rasedusega, suunake patsient ja tema partner günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks raseduse osas.

APTEEKER:

- Tagada, et valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart ja patsient mõistab selle sisu.
- Meenutada patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust – kasutage selgitamiseks pakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust.
- Veenduda, et patsient on saanud patsiendijuhendi.
- Nõustada patsienti mitte lõpetama ravi valproehappega ja võtma koheselt ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.
- Väljastada valproehape originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Ümberpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.

*vt ka soovitusi juhendi osast 4.

3. VALPROEHAPPE MÄÄRAMISE TINGIMUSED: RASEDUSE ENNETUSPROGRAMM

Valproehape on tõhus epilepsia ja bipolaarse häire ravim.

Tütarlastel ja rasestumisvõimelistel naistel tohib ravi valproehappega alustada ning jälgida epilepsia ja bipolaarse häire ravis kogenud eriarst.

Valproehapet tohib tütarlastel ja rasestumisvõimelistel naistel kasutada ainult juhul, kui teised raviviisid on ebaefektiivsed või talumatud.

Tütarlastele ja rasestumisvõimelistele naistele tohib valproehapet määrata ainult siis, kui valproehappe raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud.

Raseduse ennetusprogrammi tingimused

Ravimit väljakirjutav arst peab tagama, et

- iga ravijuhtu puhul hinnatakse individuaalseid asjaolusid, patsient tuleb arutellu kaasata; arutatakse ravivõimalusi ning tagatakse patsiendi arusaamine ohtudest ja vajalikest meetmetest ohtude minimeerimiseks;
- raseduse võimalikkust hinnatakse kõikidel naispatsientidel;
- patsient on mõistnud ja tunnistanud kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete ohtu ning selle ohu suurust valproehappega üsasisese arengu ajal kokku puutunud lastel;
- patsient mõistab vajadust teha rasedusuuring enne ravi alustamist ja vajadusel ravi ajal;
- patsienti on nõustatud rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas ja patsient on suuteline kogu ravi vältel valproehappega täitma tõhusa kontratseptsiooni* nõudeid, ilma katkestuseta;
- patsient mõistab vajadust ravi regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) hinnata epilepsia või bipolaarse meeleoluhäire ravis kogenud eriarsti poolt;
- patsient mõistab vajadust konsulteerida oma arstiga kohe, kui ta planeerib rasedust, et tagada õigeaegne arutelu ja üleminek alternatiivsele ravivõimalusele enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist;
- patsient mõistab vajadust konsulteerida viivitamatult oma arstiga, kui ta on rasestunud;
- patsient on saanud patsiendijuhendi;
- patsient on tunnistanud, et ta mõistab valproehappe kasutamisega seotud ohte ja vajalikke ettevaatusabinõusid (ohtude teadvustamise vorm).

Need tingimused hõlmavad ka naisi, kes ei ole seksuaalselt aktiivsed, välja arvatud juhul kui ravimit välja kirjutav arst leiab, et on olemas kaalukad põhjused, mis välistavad raseduse võimaluse.

* Kasutada tuleb vähemalt ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit (eelistatult kasutajast sõltumatut, nt emakasisene vahend või implantaat) või kahte teineteist täiendavat kontratseptsioonimeetodit, k.a barjääri meetod. Igal üksikjuhul tuleb hinnata individuaalseid asjaolusid, arutades neid koos patsiendiga, et tagada tema kaasatus ja valitud meetmete järgimine. Patsient peab järgima tõhusa kontratseptsiooni kõiki nõuandeid isegi siis, kui tal on amenorröa.

4. NAISPATSIENTIDE RAVI VALPROEHAPPEGA

A. ESMAKORDNE VÄLJAKIRJUTAMINE NAISPATSIENTILE

Need on tegevused, mis tuleb teha pärast meditsiinilist hindamist, kui kaalute valproehappe esmakordset väljakirjutamist oma patsiendile. Teie kohustused on järgmised.

1. Veenduge, et ravi valproehappega on patsiendile sobiv

- Peab olema tõendatud, et teised raviviisid on ebaefektiivsed või talumatud.

2. Selgitage ja veenduge, et patsient või tema vanemad/ seaduslik esindaja või hooldajad on väga hästi mõistnud järgnevat:

- enne ravimi esmakordset väljakirjutamist ja vastavalt vajadusele ka edaspidi peab rasedus olema välistatud laboriuuringuga (vereplasma rasedusuuring) ;
- põhihaigusega seotud ohud rasedusele;
- spetsiifilised ohud, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal;
- vajadus tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamiseks kogu ravi vältel valproehappega, ilma katkestuseta, et vältida planeerimatut rasedust;
- vajadus regulaarselt (vähemalt üks kord aastas) ravi üle vaadata eriarsti poolt;
- vajadus pöörduda kiiresti arstile rasestumise korral.

3. Soovitused valproehappe väljakirjutamisel tütarlapsele

- Hinnake sobivaimat aega nõustamiseks kontratseptsiooni ja raseduse vältimise osas (vajadusel suunake patsient nõustamiseks günekoloogi juurde).
- Selgitage kaasasündinud väärarengute ja närvisüsteemi arenguhäirete riske
- Selgitage, et on oluline võtta ühendust neuroloogi või psühhiaatriga, kui valproehappega ravitaval tütarlapsel on menarhe.
- Hinnake uuesti ravi vajalikkust valproehappega ja kaaluge alternatiivseid ravivõimalusi tütarlapse puhul, kellel on olnud menarhe, vähemalt üks kord aastas.
- Hinnake kõiki võimalusi ravimi vahetamiseks alternatiivse ravimi vastu enne tütarlapse täisikka jõudmist.

4. Eriarst

- Täitke ja allkirjastage ohtude teadvustamise vorm koos patsiendiga või tema vanemate/ seadusliku esindaja või hooldajaga
- See vorm on vajalik, et teie patsient mõistaks täielikult ohte ja soovitusi, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
- Hoidke allkirjastatud ohtude teadvustamise vorm patsiendi haigusloos (võimalusel elektroonselt) ja andke koopia patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

5. Kavandage ravivajaduse hindamine, kui patsient planeerib rasedust või on võimeline rasestuma.

6. Patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale tuleb anda patsiendijuhend

7. Apteekrid

- Tagage, et valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart ja patsient mõistab selle sisu.
- Õelge patsiendile, et ta hoiaks patsiendikaardi alles.
- Meenutage patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust - kasutage selgitamiseks pakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust.
- Nõustage patsienti mitte lõpetama ravi valproehappeg ja võtma kohe ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.
- Väljastage valproehapet sisaldav ravim originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Ümberpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.
- Veenduge, et patsient on saanud patsiendijuhendi.

B. RASESTUMISVÕIMELISED NAISED, KES EI PLANEERI RASEDUST

Need on tegevused, mis tuleb teha pärast meditsiinilist hindamist, kui kaalute valproehappe retsepti uuendamist oma patsiendile. Teie kohustused on järgmised.

1. Kinnitage, et ravi valproehappega on patsiendile sobiv.

- Te peate kinnitama, et teised raviviisid on toimetu või talumatud.
- Tagama ravi regulaarse (vähemalt üks kord aastas) ülevaatamise.

2. Selgitage ja veenduge, et patsient mõistab alljärgnevat:

- põhihaigusega seotud ohud rasedusele;
- ohud, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal;
- vajadus tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamiseks kogu ravi vältel valproehappega, ilma katkestuseta, et vältida planeerimatut rasedust ja rasedusuuringu (vereplasma rasedusuuring) tegemist vajadusel;
- vajadus pöörduda kiiresti arstile rasestumise korral;
- vajadus regulaarseks (vähemalt üks kord aastas) ravi ülevaatamiseks.

3. Arutage rasestumisvastaste vahendite kasutamist ja suunake vajadusel nõustamisele

4. Eriarst

- Täitke ja allkirjastage ohtude teadvustamise vorm koos patsiendiga või tema vanemate/ seadusliku esindaja või hooldajaga
- See vorm on vajalik, et teie patsient mõistaks täielikult ohte ja soovitusi, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
- Hoidke allkirjastatud ohtude teadvustamise vorm patsiendi haigusloos (võimalusel elektroonselt) ja andke koopia patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

5. Kavandage ravivajaduse hindamine, kui patsient planeerib rasedust või on võimeline rasestuma.

6. Ravi väljakirjutajad, andke patsiendijuhend patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

7. Apteekrid

- Tagage, et valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart ja patsient mõistab selle sisu.
- Öelge patsiendile, et ta hoiaks patsiendikaardi alles.
- Meenutage patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust - kasutage selgitamiseks pakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust.
- Nõustage patsienti mitte lõpetama ravi valproehappega ja võtma kohe ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.
- Väljastage valproehapet sisaldav ravim originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Ümberpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.
- Veenduge, et patsient on saanud patsiendijuhendi.

C. RASESTUMISVÕIMELISED NAISED, KES PLANEERIVAD RASEDUST

1. Meenutage patsiendile ja veenduge, et ta mõistab sünnidefektide ja arenguhäirete ohtu

- Teavitage patsienti, et valproehappe kasutamine raseduse ajal võib olla tõsiselt kahjustav.
- Folaatide kasutamine enne rasedust võib vähendada neuraalsete defekte, mis võivad esineda kõikide raseduste korral. Ei ole siiski tõendeid, et folaadid väldivad valproehappe kasutamisest tingitud sünnidefekte või väärarenguid¹¹.
- Teavitage patsienti ka ravimata krampihoogude või bipolaarse häirega seotud ohtudest.

2. Võimalusel lõpetage ravi valproehappega ja viige patsient üle alternatiivsele ravimile

- Lugege juhendi osast 5 valproehappega ravi lõpetamise ja alternatiivsele ravimile üleviimise kohta.
- Selgitage patsiendile, et ta ei lõpetaks rasestumisvastaste vahendite kasutamist enne, kui üleviimine teisele ravimile on lõpule viidud.
- Perearstid peavad suunama oma patsiendi eriarstile valproehappega ravi lõpetamiseks ja üleviimiseks alternatiivsele ravimile.

3. Arutage rasestumisvastaste vahendite kasutamist ja suunake vajadusel nõustamisele

4. Juhendage oma patsienti konsulteerima perearstiga ja eriarstiga kohe, kui ta kahtlustab rasedust või rasedus on kindel.

- Tuleb alustada raseduse vajalikku jälgimist.
- See hõlmab prenataalset jälgimist, et tuvastada neuraalset defekt või teiste väärarengute teke.
- Suunake patsient ja tema partner günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks rasedusaegse kokkupuute osas.

5. Eriarst

- Täitke ja allkirjastage ohtude teadvustamise vorm koos patsiendiga või tema vanemate/ seadusliku esindaja või hooldajaga.
- See vorm on vajalik, et teie patsient mõistaks täielikult ohte ja soovitusi, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
- Hoidke allkirjastatud ohtude teadvustamise vorm patsiendi haigusloos (võimalusel elektroonselt) ja andke koopia patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

6. Ravimi väljakirjutajad, andke patsiendijuhend patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

7. Apteekrid

- Tagage, et valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart ja patsient mõistab selle sisu.
- Öelge patsiendile, et ta hoiaks patsiendikaardi alles.
- Meenutage patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust - kasutage selgitamiseks pakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust.
- Nõustage patsienti mitte lõpetama ravi valproehappega ja võtma kohe ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.
- Väljastage valproehapet sisaldav ravim originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Ümberpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.
- Veenduge, et patsient on saanud patsiendijuhendi.

D. NAISED PLANEERIMATA RASEDUSEGA

1. Kutsuge patsient kiiresti vastuvõtule, et nii ruttu, kui võimalik ravi uuesti hinnata.

2. Selgitage patsiendile, miks ta peab jätkama ravi, kuni olete teda näinud.

- Välja arvatud juhul, kui suudate olukorda hinnates anda teistsugused juhised.

3. Võimalusel lõpetage ravi valproehappega ja viige patsient üle alternatiivsele ravimile

- Lugege juhendi osast 5 valproehappega ravi lõpetamise ja alternatiivsele ravimile üleviimise kohta.

4. Veenduge, et patsient

- mõistab täielikult valproehappega seotud ohte ja
- kaaluge edasist nõustamist.

5. Alustage spetsiaalset prenataalset jälgimist

- Tuleb alustada raseduse vajalikku jälgimist.
- See hõlmab prenataalset jälgimist, et tuvastada neuraaltoru defekti või teiste väärarengute võimalik teke.
- Suunake patsient ja tema partner günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks rasedusaegse kokkupuute osas.

6. Perearstid peavad suunama oma patsiendi eriarstile ravi lõpetamiseks valproehappega ja üleminekuks alternatiivsele ravile.

7. Eriarst

- Täitke ja allkirjastage ohtude teadvustamise vorm koos patsiendiga või tema vanemate/ seadusliku esindaja või hooldajaga.
- See vorm on vajalik, et teie patsient mõistaks täielikult ohte ja soovitusi, mis on seotud valproehappe kasutamisega raseduse ajal.
- Hoidke allkirjastatud ohtude teadvustamise vorm patsiendi haigusloos (võimalusel elektroonselt) ja andke koopia patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

8. Ravimi väljakirjutajad, andke patsiendijuhend patsiendile või tema vanematele/ seaduslikule esindajale või hooldajale.

9. Apteekrid

- Tagage, et valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart ja patsient mõistab selle sisu.
- Õelge patsiendile, et ta hoiaks patsiendikaardi alles.
- Meenutage patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptsiooni vajadust - kasutage selgitamiseks pakendil olevat piktogrammi ja tekstihoiatust.
- Nõustage patsienti mitte lõpetama ravi valproehappega ja võtma kohe ühendust oma arstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral.
- Väljastage valproehapet sisaldav ravim originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Ümberpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.
- Veenduge, et patsient on saanud patsiendijuhendi.

5. ÜLEMINEK TEISELE RAVIMILE JA RAVI LÕPETAMINE VALPROEHAPPEGA

Bipolaarse häirega patsiendid

Valproehape on vastunäidustatud raseduse ajal.

Valproehape on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt juhendi osa 3).

Kui naine planeerib rasedust, peab raviarst viima patsiendi üle alternatiivsele ravimile. Üleviimine peab toimuma enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

Kui naine rasestub, tuleb ravi valproehappega lõpetada ja viia patsient üle alternatiivsele ravimile.

Üldised kaalutlused bipolaarse häirega patsientide puhul

„Kui meeoleolu stabiliseerivate ravimite kasutamine tuleb lõpetada, siis on soovitatav annust vähendada aeglaselt, sest see vähendab relapsi ohtu¹².

„Seetõttu tuleb valproehappe kasutamine lõpetada järk-järgult paari nädala jooksul, et vähendada varast retsidiivi. Kui valproehappega ravitaval rasedal on äge maaniaepisood, soovitatakse oluliselt kiiremat järk-järgulist üleminekut alternatiivsele ravile¹³.

Epilepsiaga patsiendid

Valproehape on vastunäidustatud raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne ravi puudub.

Valproehape on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi kõik tingimused on täidetud (vt juhendi osa 3).

Kui naine planeerib rasedust, peab epilepsia ravis kogenud eriarst uuesti hindama ravi valproehappega ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Tuleb teha kõik võimalik, et viia patsient üle alternatiivsele ravimile enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

Kui valproehappega ravitav naine rasestub, tuleb ta viivitamatult suunata eriarstile, et kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Üldised kaalutlused epilepsiaga patsientide puhul

Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga Euroopa komisjoni (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy; CEA-ILAE*) ja Euroopa Neuroloogia Akadeemia (*European Academy of Neurology; EAN*) töörühma juhised:

- „Ravi ärajätmine toimub tavaliselt järk-järgult nädalate kuni kuude vältel, mis võimaldab kindlaks määrata minimaalse vajaliku annuse, kui selle ajal peaks tekkima krampihoog“.

- „Üleminek valproehappelt alternatiivsele ravimile toimub tavaliselt vähemalt 2...3 kuu jooksul. Uus ravim lisatakse tavaliselt järk-järgult valproehappele. Uue ravimi potentsiaalselt efektiivse annuse saavutamiseks võib kuluda kuni 6 nädalat; seejärel võib üritada valproehappe järk-järgulist ärajätmist”.

Kui vaatamata valproehappe teadaolevatele ohtudele raseduse ajal ja pärast alternatiivse ravi hoolikat kaalumist peab rase jätkama epilepsia ravi valproehappega, tuleb arvestada järgnevat:

- ei ole võimalik öelda väikseimat ohutut annust, kuid sünnidefektide ja arenguhäirete risk on siiski kõrgem suurte annuste korral;
- tuleb kasutada väikseimat toimivat annust ja jagada ööpäevane annus mitmeks väikseks üksikannuseks, mida manustatakse ööpäeva jooksul;
- toimeainet prolongeeritult vabastavaid ravimvorme peab eelistama teistele ravimvormidele, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas;
- kõik rasedana valproehappega kokku puutunud patsiendid ja nende partnerid tuleb suunata günekoloogile uuringuteks ja nõustamiseks rasedusaegse kokkupuute

Viited:

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsborne J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
3. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
4. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
9. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
10. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1): e186606
11. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
12. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185
13. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017