

# OHUTUSALANE TEABEKIRI

## Valproehappe uued kasutamiskiirangud ja raseduse ennetusprogrammi kohustuslik rakendamine

13. august 2018

Lugupeetav tervishoiutöötaja

See kiri saadetakse vastavalt kokkuleppele Euroopa Raviameti (EMA) ja Eesti Raviametiga, et teavitada teid **uutest olulistest vastunäidustustest, karmistatud hoiatustest ja meetmetest, et vältida valproehappe kasutamist raseduse ajal.**

### Kokkuvõte

- **Valproehapet ei tohi kasutada tütarlaste ja rasestumisvõimeliste naiste raviks, välja arvatud juhul, kui teised raviviisid on ebaefektiivsed või talumatud.**
- **Üsasiseselt valproehappega kokku puutunud lastel on suur oht tõsiste arenguhäirete (kuni 30%...40% juhtudest) ja kaasasündinud väärarengute (ligikaudu 10% juhtudest) tekkeks.**
- **Raseduse ajal ja rasestumisvõimeliste naiste puhul kehtivad uued vastunäidustused:**
  - **epilepsia näidustusel**
    - **valproehape on vastunäidustatud rasedatele, välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne ravi puudub;**
    - **valproehape on vastunäidustatud rasestumisvõimeliste naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi tingimused (kirjeldatud edaspidi) on täidetud.**
  - **bipolaarse häire näidustusel**
    - **valproehape on vastunäidustatud rasedatele;**
    - **valproehape on vastunäidustatud rasestumisvõimeliste naistele, välja arvatud juhul, kui raseduse ennetusprogrammi tingimused (kirjeldatud edaspidi) on täidetud.**
- **Rasestumisvõimeliste naiste puhul, kes hetkel saavad ravi valproehappega, tuleb hinnata, kas raseduse ennetusprogrammi tingimused (kirjeldatud järgnevalt) on täidetud.**

### Raseduse ennetusprogrammi põhielemendid

Ravimit määrav arst peab tagama järgnevat:

- iga ravijuhu puhul hinnatakse individuaalseid asjaolusid, patsient tuleb arutellu kaasata; arutatakse ravivõimalusi ning tagatakse patsiendi arusaamine ohtudest ja vajalikest meetmetest ohtude minimeerimiseks;

SAEE.VPA.18.06.0164, juuli 2018

- 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 ravile enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist;
- patsient mõistab vajadust konsulteerida viivitamatult oma arstiga, kui ta on rasestunud;
- patsient on saanud juhendi;
- 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 rasestumise võimaluse.

Selle kirja **lisas** leiab täpsemad juhised järgnevate teemade kohta:

- valproehappe kasutamine tütarlaste raviks,
- vajadus välistada rasedus enne ravi alustamist valproehappega,
- tõhusa kontratseptsiooni rakendamine,
- ravi iga-aastane ülevaatamine eriarsti poolt,
- ohtude teadvustamise vormi kasutamine (ravi alustades ja ravi ajal vähemalt üks kord aastas),
- kuidas käsitleda ravi valproehappega rasedust planeerival ja rasedal patsiendil,
- lisatoimingud, mida apteeker peab tegema, nt patsiendikaardi andmine.

Kõigi valproehapet sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid ajakohastatakse vastavalt.

### **Teabematerjalid**

Rasedusaegse kokkupuute vältimiseks valproehappega on saadaval patsiendikaart (kas välispakendilt eemaldatav või karbis sees, eeldatavasti alates 2019.aastast), patsiendijuhend, ohtude teadvustamise vorm ja juhend ravimit määravatele arstidele, apteekritele ning teistele tervishoiutöötajatele, kes osalevad valproehappega ravitava rasestumisvõimelise naise ravis. Need materjalid teavitavad tervishoiutöötajaid ja patsiente või nende hooldajaid valproehappega seonduvatest ohtudest ning ravimi kasutamise tingimustest. Ühtlasi abistavad need tervishoiutöötajaid ja patsiente, et vältida kokkupuudet valproehappega raseduse ajal.

Patsiendijuhend tuleb anda kõigile rasestumisvõimelistele naistele, kes saavad ravi valproehappega. Eriarst peab ravi alustades ja iga-aastaselt kontrollvisiidil valproehappega ravi ülevaatamiseks kasutama ohtude teadvustamise vormi.

Lisaks tuleb valproehapet sisaldavate ravimite välispakendile tekstihoiatus ja piktogramm – selle näitel peavad apteekrid juhtima naise/tütarlapse tähelepanu valproehappega seotud riskidele ravimi väljastamisel.

### **Taustateave**

2014. aastal karmistati hoiatusi valproehappe suhtes naiste ja tütarlaste ravis, et minimeerida vääringute ning arenguprobleemide ohtu üsasisese arengu jooksul valproehappega kokku puutunud lastel. Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise komitee ohutuseksperdid on nüüd hinnanud nende meetmete mõju ja jõudnud selgusele, et need meetmed ei olnud piisavalt tõhusad, et suurendada teadlikkust ja asjakohaselt vähendada valproehappe kasutamist raseduse ajal. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et tegemist on tõsiseltvõetava ohutusprobleemiga, ning kehtestas seetõttu uued riskivähendusmeetmed.

#### *Vääringute ja arenguhäirete risk*

Valproehape on nii monoravimina kui ka kombinatsioonis teiste ravimitega raseduse ajal kasutatuna seotud annusest sõltuva vääringute ja arenguhäirete riskiga. Andmed viitavad, et kui epilepsia korral kasutatakse valproehapet koos teiste ravimitega, siis on vääringute ja arenguhäirete risk suurem, kui kasutamisel monoravimina.

- Kaasasündinud vääringute oht on ligikaudu 10%; samas on uuringud näidanud, et 30%...40% eelkooliealistest lastest, kes üsasisese arengu ajal puutusid kokku valproehappega, aeglustus varane areng, nt rääkimine ja kõndimine, ning neil oli madal intellektuaalne võimekus, kesine keeleoskus ja mäluprobleemid. <sup>1,2,3,4,5</sup>
- Üsasisese arengu ajal valproehappega kokku puutunud 6-aastastel lastel olid intelligentsustesti (IQ) tulemused keskmiselt 7...10 punkti madalamad kui lastel, kes olid kokku puutunud teiste epilepsia ravimitega.<sup>6</sup>
- Olemasolevad andmed näitavad, et üsasisese arengu ajal valproehappega kokku puutunud lastel on suurem risk autistlike häirete tekkeks (ligikaudu kolm korda) ja lapsee autismiks (ligikaudu viis korda), võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga. <sup>7</sup>
- Piiratud andmed näitavad, et üsasiseselt valproehappega kokku puutunud lastel võib sagedamini tekkida tähelepanu- ja aktiivsushäire. <sup>8</sup>

### **Teavitamine kõrvaltoimetest**

Kõikidest võimalikest kõrvaltoimetest tuleb teavitada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

Selle ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet.

### **Müügiloa hoidja kohaliku esindaja kontaktandmed**

Lisateabe saamiseks võite pöörduda müügiloahoidja kohalikku esindusse:

Sanofi-aventis Estonia OÜ (Pärnu mnt 139E/2, 11317 Tallinn; tel: 627 3488; faks: 627 3481; e-post: [pharmacovigilance.estonia@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.estonia@sanofi.com)).

Registreeritud ravimpreparaadid:

Depakine 400 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Depakine Chrono 300/500 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett

Desitin Arzneimittel GmbH: Niina Neglason, Oru 4 Jõhvi 41531, tel: 56 621 150; epost: [nneglason@hotmail.ee](mailto:nneglason@hotmail.ee);

Registreeritud ravimpreparaadid:

Orfiril 100 mg/ml süstelahus

Orfiril 150/300/600 mg gastroresistentne tablett

Orfiril long 150/300 mg toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel

Orfiril long 500 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid

Orfiril saft 60 mg/ml suukaudne lahus

G.L.Pharma GmbH kohalik volitatud esindaja Covalent OÜ, Lõõtsa 8, 11415 Tallinn Tel: +372 6600945, faks: +372 6600946, e-post: [pv@covalent.ee](mailto:pv@covalent.ee).

Registreeritud ravimpreparaadid:

Convulex 50 mg/ml siirup

Convulex 100 mg/ml süstelahus/infusioonilahuse kontsentraat

Convulex 150/300/500 mg gastroresistentne pehmekapsel

Convulex 300 mg/ml suukaudsed tilgad, lahus

Convulex retard 300/500 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett

Sandoz d.d. Eesti filiaal, Pärnu mnt 105 11312 Tallinn Tel: +372 6652 400, e-post [drugsafety.estonia@novartis.com](mailto:drugsafety.estonia@novartis.com)

Registreeritud ravimpreparaat:

Valproate sodium Sandoz 500 mg toimeainet prolungeeritult vabastav tablett

## Lisa

### Lisateave raseduse ennetusprogrammi kohta

Järgnevat teavet tuleb lugeda seoses raseduse ennetusprogrammi tingimustega, mida on kirjeldatud eespool.

#### Tütarlapsed

- Valproehapet ei tohi määrata tütarlastele või naistele, kes on rasestumisvõimelised, välja arvatud juhul kui sobiv alternatiivne ravi puudub.
- Ravimit välja kirjutavad arstid peavad tagama, et tütarlaste vanemad/hooldajad mõistavad vajadust võtta ühendust eriarstiga, kui valproehappega ravitava tütarlapsel on menarhe.
- Ravimit välja kirjutav arst peab tagama, et menarhega tütarlapse vanematele/hooldajatele antakse igakülgset teavet vääringute ja närvisüsteemi arenguhäirete ohust ning selle ohu suurusest valproehappega üsasisese arengu ajal kokku puutunud lastel.
- Patsientidel, kellel on olnud menarhe, peab valproehapet välja kirjutav eriarst iga-aastaselt uuesti hindama ravivajadust ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Kui valproehape on ainus sobiv ravim, tuleb arutada tõhusa rasestumisvastase vahendi kasutamise vajadust ja kõiki teisi raseduse ennetusprogrammi tingimusi. Eriarst peab tegema kõik võimaliku, et viia tütarlaps üle alternatiivsele ravile enne täisikka jõudmist.

#### Rasedusuuring

Rasedus peab olema välistatud enne ravi alustamist valproehappega. Rasestumisvõimelistel naistel ei tohi ravi valproehappega alustada ilma rasedust välistava laboriuuringu (vereplasma rasedusuuring) tulemuseta, mille on kinnitanud tervishoiutöötaja, et vältida soovimatut kasutamist raseduse ajal.

#### Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised, kellele määratakse ravi valproehappega, peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit kogu ravi vältel valproehappega, ilma katkestuseta. Neile patsientidele tuleb anda igakülgset teavet raseduse ennetamisest ja nõustada rasestumisvastaste vahendite osas, kui nad ei kasuta tõhusat rasestumisvastast vahendit. 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.

#### Ravi iga-aastane ülevaatamine eriarsti poolt

Eriarst peab vähemalt üks kord aastas hindama, kas valproehape on patsiendile sobivaim ravim. Eriarst peab ravi alustades ja iga-aastaselt kontrollvisiidil valproehappega ravi ülevaatamiseks kasutama ohtude teadvustamise vormi.

#### Raseduse planeerimine

Kui epilepsia näidustusel ravimit kasutav naine planeerib rasedust, peab epilepsia ravis kogunud eriarst uuesti hindama ravi valproehappega ja kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi. Tuleb teha kõik võimalik, et üle minna alternatiivsele ravile enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist. Kui ravi muutmine ei ole võimalik, peab naist täiendavalt nõustama valproehappe ohtudest sündimata lapsele, et toetada teda teadliku otsuse langetamisel pereplaneerimisel.

Kui epilepsia või bipolaarse meeleoluhäire näidustus(t)el ravimit kasutav naine planeerib rasedust, tuleb konsulteerida epilepsia või bipolaarse meeleoluhäire ravis kogenud eriarstiga, ravi valproehappega tuleb lõpetada ning vajadusel üle minna alternatiivsele ravimile enne eostamist ja rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

#### Raseduse korral

Valproehape on vastunäidustatud bipolaarse meeleoluhäire raviks raseduse ajal. Valproehape on vastunäidustatud epilepsia raviks raseduse ajal, välja arvatud juhul kui sobiv alternatiivne ravi puudub.

Kui naine rasestub valproehappega ravi ajal, peab ta kiiresti pöörduma eriarstile, et uuesti hinnata ravi valproehappega ja kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Raseda toonilis-kloonilised krambid ja epileptiline seisund koos hüpoksiaga võivad olla eluohtlikud lapseootel emale ja lootele.

Kui vaatamata valproehappe teadaolevatele ohtudele raseduse ajal ja pärast alternatiivse ravi hoolikat kaalumist peab rase jätkama epilepsia ravi valproehappega erakorralistel asjaoludel, on soovitatav

- kasutada väikseimat toimivat annust ja jagada ööpäevane annus mitmeks väikeseks üksikannuseks, mida manustatakse ööpäeva jooksul; teiste ravimvormide asemel võiks eelistada toimeainet prolungeeritult vabastavaid ravimvorme, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas.

Kõik rasedana valproehappega kokku puutunud patsiendid ja nende partnerid tuleb suunata teratoloogias kogenud eriarstile uuringuteks ja nõustamiseks. Tuleb rakendada spetsiaalset perinataalset jälgimist, et kindlaks teha neuraaloru võimalikke defekte või teisi vääramendeid. Folaadi täiendav manustamine enne rasedust võib vähendada neuraaloru defektide ohtu mis tahes raseduste ajal. Olemasolevad andmed ei viita siiski sellele, et see hoiaks ära sünnidefekte või vääramenguid, mis on tingitud kokkupuutest valproehappega.

#### Apteekrid peavad tagama, et

- valproehapet sisaldava ravimi igakordsel väljastamisel antakse patsiendikaart (välispakendil või pakendis sees eeldatavasti alates 2019.aastast) ja patsiendid mõistavad selle sisu;
- kasutades välispakendil olevat tekstihoiatust ja piktogrammi ning patsiendikaarti meenutatakse patsiendile ohutusalast teavet, k.a tõhusa kontratseptiooni vajadust;
- patsientidele soovitatakse jätkata ravi valproehappega ja võtta kohe ühendust eriarstiga planeeritava raseduse või raseduse kahtluse korral;
- valproehapet sisaldav ravim väljastatakse patsiendile originaalpakendis koos selle välisküljel oleva hoiatusega. Überpakendamist tuleb vältida. Juhul, kui seda ei saa vältida, tuleb alati lisada pakendi infoleht, patsiendikaart ja pakendi karp.

- 
- <sup>1</sup> Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
  - <sup>2</sup> Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.
  - <sup>3</sup> Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643–647.
  - <sup>4</sup> Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597–1605.
  - <sup>5</sup> Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229–236.
  - <sup>6</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 244-52.
  - <sup>7</sup> Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696–1703.
  - <sup>8</sup> Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240–246.