

Tietoa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin (Absenor, Deprakine, Orfiril, Orfiril Long, Valproat Sandoz) käyttöön naispotilaille ja raskauden aikana.

Raskauden ehkäisy

Lue tämä opas huolellisesti ennen valproaatin määräämistä naispotilaalle.

Tämä opas on osa valproaattiin liittyvän raskaudenehkäisyohjelman riskienminimointitoimia, ja sen tarkoitus on valproaatin raskaudenaikaisen altistuksen vähentäminen.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: www.fimea.fi. Tai myyntiluvan haltijalle: Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, pharmacovigilance@orionpharma.com, Deprakine: Sanofi Oy, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, Orfiril, Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (Biocodex Oy), drugsafety@biocodex.fi, Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.com

| | |
|--|-----------|
| Tämän oppaan tarkoitus | 3 |
| Tiivistelmä | 4 |
| 1. Tietoa synnynnäisistä epämuodostumista ja kehityshäiriöistä | 6 |
| • Synnynnäiset epämuodostumat | 6 |
| • Kehityshäiriöt | 6 |
| 2. Terveydenhuollon ammattilaisten tehtävät | 7 |
| 3. Valproaatin määräämisen ehdot: raskaudenehkäisyohjelma | 9 |
| 4. Naispotilaiden hoito valproaatilla | 10 |
| A. Ensimmäinen lääkemääräys tytölle tai naiselle, joka voi tulla raskaaksi | 10 |
| B. Nainen, joka voi tulla raskaaksi – ei raskaussuunnitelmia ... | 12 |
| C. Nainen, joka voi tulla raskaaksi – suunnittelee raskautta | 14 |
| D. Suunnittelematon raskaus | 16 |
| 5. Vaihto toiseen hoitoon tai valproaattihoidon lopettaminen | 18 |
| • Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat | 18 |
| • Epilepsiapotilaat | 18 |

Tämä terveydenhuollon ammattilaisten opas on **valproaattiin liittyvän raskaudenehkäisyohjelman** koulutustyökalu. Raskaudenehkäisyohjelma on tarkoitettu sekä terveydenhuollon ammattilaisille että potilaille.

Oppaan tavoitteena on antaa tietoa teratogeenisistä riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana, ja tarvittavista toimenpiteistä potilaiden riskien minimoimiseksi sekä varmistaa, että potilas ymmärtää tämän riskin riittävästi.

Opas tarjoaa ajantasaista tietoa **synnynnäisiin epämuodostumiin ja hermoston kehityshäiriöihin** liittyvistä riskeistä raskauden aikana valproaatille altistuneilla lapsilla.

Raskauden aikana valproaatille altistuneisiin lapsiin kohdistuvat riskit ovat luonteeltaan samanlaisia riippumatta siitä, mihin käyttöaiheeseen valproaattia on määrätty. Siksi tässä oppaassa kuvatut riskienminimointitoimet koskevat valproaatin käyttöä käyttöaiheesta riippumatta.

Terveydenhuollon ammattilaisia, joille tämä opas on suunnattu, ovat neurologit, lastenneurologit, psykiatrit, lastenpsykiatrit, nuorisopsykiatrit, pediatri, kehitysvammalääkärit, yleislääkärit, työterveyslääkärit, synnytyslääkärit/gynekologit, apteekit, sairaala-apteekit.

Valproaattia koskeva koulutusmateriaali, joka on kehitetty erityisesti valproaattihoitoa saaville tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sisältää:

- potilasoppaan
- vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen ja
- potilaskortin.

Käytä tätä opasta potilasoppaan rinnalla.

Potilasoppaan kopio on annettava kaikille valproaattihoitoa saaville naispotilaille – tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (tai potilaan vanhemmille, lailliselle edunvalvojalle tai huoltajalle, jos potilas on alaikäinen tai kykenemätön tekemään tietoon perustuvia päätöksiä).

Käytä vuosittaista riskien tarkistuslomaketta ja dokumentoi tämä käyttö asianmukaisesti, kun valproaattihoito aloitetaan, erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion yhteydessä ja siinä tapauksessa, kun naispotilas suunnittelee raskautta tai on raskaana.

Naispotilaille on annettava apteekissa **potilaskortti** aina valproaatin luovuttamisen yhteydessä.

Jos potilas on alaikäinen tai kykenemätön tekemään tietoon perustuvia päätöksiä, potilaan vanhemmille, lailliselle edunvalvojalle tai huoltajalle on annettava tietoa ja neuvoja raskaudenehkäisymenetelmistä ja valproaatin käytöstä raskauden aikana ja varmistettava, että vanhemmat, lailliset edunvalvojat tai huoltajat selvästi ymmärtävät heille kerrotut asiat.

Lue uusin valmisteyhteenvedo ennen valproaatin määräämistä.

TIIVISTELMÄ

Valproaatti sisältää valproiinihappoa, johon liittyy raskauden aikana käytettynä

- o synnynnäisten epämuodostumien suurentunut riski
- o kehityshäiriöiden suurentunut riski.

HOITAVAT ERIKOISLÄÄKÄRIT*:

Valproaattihoidon saa aloittaa tytöille vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai potilas ei siedä niitä.

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveystietojen tuottajan vahvistamaa negatiivista raskaustestitulosta (raskaustesti plasmasta), jotta poissuljetaan tahaton käyttö raskauden aikana.

Jos määrät valproaattia tytölle, nuorelle tai naiselle, joka voi tulla raskaaksi, hoito on arvioitava säännöllisesti vähintään kerran vuodessa.

Naispotilas – ensimmäinen lääkemääräys

1. Aloita valproaattihoito vain, jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole.
2. Kerro potilaalle riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
3. Kerro potilaalle, että tehokkaan ehkäisyn käyttö ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan on pakollista.
4. Kehota potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä, jos hän epäilee olevansa raskaana tai tulee raskaaksi.

Nainen, joka voi tulla raskaaksi – ei raskaussuunnitelmia

1. Arvioi jokaisella käynnillä, onko valproaatti edelleen sopiva hoito potilaalle.
2. Muistuta potilasta jokaisella käynnillä riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
3. Muistuta potilasta jokaisella käynnillä, että tehokkaan ehkäisyn käyttö ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan on pakollista.
4. Muistuta potilasta jokaisella käynnillä ottamaan välittömästi yhteyttä, jos potilas epäilee olevansa raskaana tai tulee raskaaksi.

Nainen, joka voi tulla raskaaksi – suunnittelee raskautta

1. Muistuta potilasta riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
2. Lopeta valproaattihoito ja vaihda toiseen vaihtoehtoiseen hoitoon, jos se on sopiva potilaalle (ks. tämän oppaan luku 5).
3. Kerro potilaalle, että hoidon vaihtamiseen kuluu aikaa.
4. Kerro potilaalle, että raskauden ehkäisyn saa lopettaa vasta sitten, kun valproaattihoito on kokonaan lopetettu.

Suunnittelematon raskaus

1. Sovi kiireellinen vastaanottoaika potilaan kanssa.
2. Kerro potilaalle, miksi hänen on jatkettava lääkkeitä tapaamiseen asti.
3. Varmista, että potilas ja hänen kumppaninsa ovat ymmärtäneet valproaattiin liittyvät riskit ja ohjaa heidät äitiyspoliklinikalle seurantaan varten.
4. Lopeta valproaattihoito ja vaihda toiseen vaihtoehtoiseen hoitoon, jos se on sopiva potilaalle (ks. tämän oppaan luku 5).

GYNEKOLOGIT/SYNNYTYSLÄÄKÄRIT, YLEISLÄÄKÄRIT, KÄTILÖT, SAIRAANHOITAJAT*

1. Kerro ehkäisymenetelmistä ja raskauden suunnittelusta.
2. Kerro riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
3. Jos potilas pyytää raskautta koskevia neuvoja, ohjaa hänet ja hänen kumppaninsa hoitavan erikoislääkärin vastaanotolle raskaussuunnittelun arviointia ja neuvontaa varten.

APTEEKKIHENKILÖKUNTA*:

1. Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
2. Muistuta potilasta turvallisuuseikoista, kuten tehokkaan ehkäisyn tarpeesta.
3. Kehota potilasta olemaan keskeyttämättä valproaattihoitoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilas suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.

*Lisätietoja on tämän oppaan luvussa 2.

*Lisätietoja on tämän oppaan luvussa 2.

1. TIETOA SYNNYNNÄISISTÄ EPÄMUODOSTUMISTA JA KEHITYSHÄIRIÖISTÄ

Valproaatti sisältää valproiinihappoa, vaikuttavaa ainetta, joka on tunnetusti teratogeeninen ja voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Saatavilla olevat tiedot osoittavat myös, että kohdussa valproaatille altistuminen voi lisätä kehityshäiriöiden riskiä. Näitä riskejä kuvataan lyhyesti alla.

SYNNYNNÄISET EPÄMUODOSTUMAT

Kahdesta meta-analysistä saadut tiedot (jotka sisälsivät rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) ovat osoittaneet, että 10,73 % (95 % CI: 8,16–13,29 %)¹ – 10,93 % (95 % CI: 8,91–13,13 %)² epilepsiaa sairastavien naisten lapsista, jotka altistuivat raskauden aikana monoterapiana annetulle valproaatille, kärsii synnynnäisistä epämuodostumista, mikä on suurempi merkittävien epämuodostumien riski verrattuna taustaväestöön, jonka riski on noin 2–3 %¹. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että riski riippuu annoksesta. Riski on suurin suuremmilla annoksilla (yli 1 g/vrk). Saatavilla olevien tietojen perusteella ei ole pystytty määrittämään raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi.

Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriöt, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskallosuus, sydämen, munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten epämuodostumat, raajojen puutteet (mm. molemminpuolinen värttinäluun puutos) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa. Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa toispuoliseen tai molemminpuoliseen kuulon heikentymiseen tai kuurouteen, joka ei välttämättä ole palautuvaa³.

KEHITYSHÄIRIÖT

Kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi ilmetä haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysiseen kehitykseen. Riski näyttää riippuvan annoksesta, mutta raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta raskauden aikaisen altistuksen ajankohdasta riippumatta ei voida poissulkea.

Esikouluikäisillä, kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla tehdyt tutkimukset⁴⁻⁷ osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaislapsuuden kehityksessä, kuten viivettä kävelyssä ja puhumisessa, heikommat älylliset kyvyt kuin muilla lapsilla, heikot kielelliset taidot (puhuminen ja ymmärtäminen) ja muistiin liittyviä vaikeuksia.

Kouluikäisiltä (6-vuotiailta) kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille⁹. Vaikka sekoittavien tekijöiden osuutta ei voida poissulkea, on olemassa näyttöä siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älykkyyden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyydosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurempi autismikirjon häiriöiden riski (noin 3-kertainen) ja lapsuusajan autismin riski (noin 5-kertainen) tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna⁹. Saatavilla olevat toiseen populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurentunut (noin 1,5-kertainen) aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) kehittymisen riski tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna¹⁰.

2. TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISTEN TEHTÄVÄT*

ERIKOISLÄÄKÄRI:

- Diagnoosi
- Hoidon aloittaminen negatiivisen raskaustestituloksen (raskaustesti plasmasta) jälkeen
- Kerro synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana, ja varmista, että potilas ymmärtää nämä riskit.
- Anna potilaalle potilasopas.
- Kerro tehokkaasta raskauden ehkäisystä.
- Vuosittainen hoitoarvio ja *ad hoc* -hoitoarvio tarpeen mukaan
- Lääkehoidon vaihto ja lopettaminen
- Täytä vuosittainen riskien tarkistuslomake potilaan kanssa:
 - kun hoito aloitetaan
 - jokaisella vuosittaisella vastaanottokäynnillä
 - kun potilas pyytää suunniteltua tai suunnittelematonta raskautta koskevia neuvoja.
- Jos potilas on altistunut valproaatille raskauden aikana, hänet on ohjattava äitiyspoliklinikalle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten.

YLEISLÄÄKÄRI:

- Ohjaa potilas tarkoituksenmukaisen erikoislääkärin vastaanotolle, joka voi vahvistaa epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön diagnoosin ja aloittaa hoidon.
- Varmista asianmukainen hoidon jatkuminen.
- Muistuta potilasta vuosittaisesta käynnistä erikoislääkärin vastaanotolla.
- Anna potilaalle kattavasti tietoa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana, ja varmista, että potilas ymmärtää tämän tiedon.
- Kerro tehokkaasta raskauden ehkäisystä.
- Ohjaa potilas erikoislääkärin vastaanotolle, jos hän pyytää raskautta koskevia neuvoja.
- Ohjaa potilas omalle erikoislääkärilleen, jos lääkitystä on vaihdettava tai lääkehoito on lopetettava tai jos potilaan tila huononee.
- Anna potilaalle potilasopas.

*katso myös suositukset tämän oppaan luvusta 4.

GYNEKOLOGI/SYNNYTYSLÄÄKÄRI; KÄTILÖ; SAIRAAHOITAJA:

- Kerro tehokkaasta raskauden ehkäisystä ja anna ehkäisyneuvontaa.
- Anna potilaalle kattavasti tietoa riskeistä, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana, ja varmista, että potilas ymmärtää tämän tiedon.
- Ohjaa potilas erikoislääkärin vastaanotolle, jos hän pyytää raskautta koskevia neuvoja.
- Jos potilas pyytää raskautta koskevia neuvoja, ohjaa hänet ja hänen kumppaninsa teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten.

APTEEKIHENKILÖKUNTA:

- Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
- Muistuta potilasta turvallisuusseikoista, kuten tehokkaan ehkäisyn tarpeesta.
- Varmista, että potilas on saanut potilasoppaan.
- Kehota potilasta olemaan keskeyttämättä valproaattihoitoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilas suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.
- Luovuta valproaatti alkuperäispakkauksessa, jossa näkyy varoitus. Valmisteen poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, anna potilaalle aina kopio pakkaukselosteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

3. VALPROAATIN MÄÄRÄÄMISEN EHDOT: RASKAUDENEHKÄISYOHJELMA

Valproaatti on epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käytettävä lääke.

Valproaattihoitoon työtöille tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.

Valproaattihoitoon saa aloittaa työtöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai potilas ei siedä niitä.

Valproaattihoito voidaan aloittaa **tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi**, vain, jos valproaattiin liittyvän raskaudenehkäisyohjelman (esitetty jäljempänä) ehdot täyttyvät.

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehtoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi.
- raskaaksitulemisen mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta.
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit, mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen.
- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä* ilman keskeytyksiä koko valproaattihoitoajan ajan.
- potilas ymmärtää, että epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain).
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä.
- potilas ymmärtää kääntyä välittömästi lääkärin puoleen, jos hän tulee raskaaksi.
- potilas on saanut potilasoppaan
- vuosittainen riskien tarkistuslomake on täytetty yhdessä potilaan kanssa vastaanotolla ja
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet.

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät ole sillä hetkellä seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkkeen määrääjä perustellusti tote, että ko. potilas ei voi tulla raskaaksi.

* Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjistä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenetelmää mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyyvyys valittuihin menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita.

*katso myös suositukset tämän oppaan luvusta 4.

4. NAISPOTILAIDEN HOITO VALPROAATILLA

A. ENSIMMÄINEN LÄÄKEMÄÄRÄYS TYTÖLLE TAI NAISELLE, JOKA VOI TULLA RASKAAKSI

Jos potilaan tutkittuasi harkitset valproaatin määräämistä hänelle ensimmäistä kertaa, toimi näin:

Ensin

1. Varmista, että valproaattihoito on tarkoituksenmukainen potilaalle.

- Sinun on täytynyt varmistua siitä, että muut hoidot ovat tehottomia tai potilas ei siedä niitä.

2. Keskustele seuraavista asioista potilaan tai hänen vanhempiansa, laillisen edunvalvoijansa tai hoitajansa kanssa ja varmista, että he ovat ymmärtäneet kaikki nämä asiat:

- raskaus on poissuljettava negatiivisella raskaustestituloksella (raskaustesti plasmasta) ennen hoidon määräämistä ensimmäistä kertaa ja tarvittaessa sen jälkeen.
- perussairauteen liittyvät raskauteen kohdistuvat riskit
- erityiset riskit, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana
- tehokkaan raskauden ehkäisyn tarve ilman keskeytyksiä koko valproaattihoitoajan suunnitteleamattoman raskauden välttämiseksi
- erikoislääkärin tekemän säännöllisen (vähintään kerran vuodessa) hoidon arvion tarve
- tarve kääntyä välittömästi lääkärin puoleen, jos potilas tulee raskaaksi.

3. Suositukset, jotka koskevat valproaatin määräämistä tytöille:

- Arvioi sopivin ajankohta ehkäisyneuvonnan antamiseen (ohjaa potilas tarvittaessa erikoislääkärille).
- Kerro vanhemmille, lailliselle edunvalvojalle tai hoitajalle (ja iän mukaan myös lapselle) synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskistä.
- Kerro vanhemmille, lailliselle edunvalvojalle tai hoitajalle (ja iän mukaan myös lapselle), että on tärkeää ottaa yhteyttä erikoislääkəriin heti, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Arvioi valproaattihoitoon tarve uudelleen vähintään kerran vuodessa ja harkitse vaihtoehtoisia hoitoa tytöille, joiden kuukautiset ovat alkaneet.
- Arvioi kaikki vaihtoehdot tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

4. Lääkkeen määräävä lääkäri: anna potilasopas potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai hoitajalleen.

5. Apteekkihenkilökunta:

- Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
- Kehota potilasta pitämään potilaskortti mukanaan.
- Muistuta potilasta turvallisuusseikoista, kuten tehokkaan ehkäisyn tarpeesta.
- Varmista, että potilas on saanut potilasoppaan.
- Kehota potilasta olemaan keskeyttämättä valproaattihoitoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilas suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.
- Luovuta valproaatti alkuperäispakkauksessa, jossa näkyy varoitus. Valmisteen poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, anna potilaalle aina kopio pakkaukselosteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

Lopuksi

6. Erikoislääkärit:

- Täytä vuosittainen riskien tarkistuslomake potilaan tai hänen vanhempiansa, laillisen edunvalvoijansa tai hoitajansa kanssa:
 - Tällä lomakkeella varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt kaikki riskit ja suositukset, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
 - Säilytä kopio vuosittaisesta riskien tarkistuslomakkeesta potilastiedoissa (mahdollisuuksien mukaan sähköisenä kopiona), ja anna yksi kopio potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai hoitajalleen.

7. Tee suunnitelma hoidon tarpeen arviointia varten, jos potilas suunnittelee raskautta tai jos hän voi tulla raskaaksi.

B. NAINEN, JOKA VOI TULLA RASKAAKSI – EI RASKAUSSUUNNITELMIA

Jos potilaan tutkittuasi harkitset valproaattilääkemääräyksen uusimista potilaallesi, toimi näin:

Ensin

1. Varmista, että valproaattihoito on tarkoituksenmukainen potilaalle.

- Sinun on täytynyt varmistua siitä, että muut hoidot ovat tehottomia tai potilas ei siedä niitä.
- Varmista, että hoito arvioidaan säännöllisesti (vähintään kerran vuodessa).

2. Kerro potilaalle seuraavat asiat ja varmista, että hän ymmärtää ne:

- perussairauteen liittyvät raskauteen kohdistuvat riskit
- riskit, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana
- tehokkaan raskauden ehkäisyyn ilman keskeytyksiä koko valproaattihoitoajan suunnittelemattoman raskauden välttämiseksi, harkitse tarvittaessa raskaustestiä (raskaustesti plasmasta)
- tarve kääntyä välittömästi lääkärin puoleen, jos potilas tulee raskaaksi
- säännöllisen (vähintään kerran vuodessa) tehtävän hoitoarvion tarve

3. Keskustele ehkäisy menetelmistä ja ohjaa tarvittaessa raskautta edeltävään neuvontaan.

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

4. Lääkkeen määräävät lääkärit: anna potilasopas potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen

5. Apteekkihenkilökunta:

- Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
- Kehota potilasta pitämään potilaskortti mukanaan.
- Muistuta potilasta turvallisuusseikoista, kuten tehokkaan ehkäisyyn tarpeesta.
- Varmista, että potilas on saanut potilasoppaan.
- Kehota potilasta olemaan keskeyttämättä valproaattihoitoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä omaan erikoislääkäriinsä, jos potilas suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.
- Luovuta valproaatti alkuperäispakkauksessa, jossa näkyy varoitus. Valmisteen poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, anna potilaalle aina kopio pakkaukseloitteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

Lopuksi

6. Erikoislääkärit:

- Täytä vuosittainen riskien tarkistuslomake potilaan tai hänen vanhempiensa, laillisen edunvalvojansa tai huoltajansa kanssa:
 - Tällä lomakkeella annetaan tietoa ja varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt kaikki riskit ja suositukset, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
 - Säilytä kopio vuosittaisesta riskien tarkistuslomakkeesta potilastiedoissa (mahdollisuuksien mukaan sähköisenä kopiona), ja anna yksi kopio potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen.

7. Tee suunnitelma valproaattihoitoon tarpeen arviointia varten, jos potilas suunnittelee raskautta.

C. NAINEN, JOKA VOI TULLA RASKAAKSI – SUUNNITTELEE RASKAUTTA

Ensin

1. Muistuta potilasta synnynnäisten poikkeavuuksien ja kehityshäiriöiden riskistä ja varmista, että potilas ymmärtää ne.

- Kerro potilaalle, että ne voivat olla merkittävästi vammauttavia, jos potilas käyttää valproaattia raskauden aikana.
- Ennen raskautta käytetty folaatilisiä saattaa pienentää kaikkien raskauksien yhteydessä mahdollisesti ilmenevien hermostoputken kehityshäiriöiden riskiä. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan viittaa siihen, että folaatilisiä estäisi valproaattialtistuksesta johtuvia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai epämuodostumia.¹¹
- Kerro potilaalle myös hoitamattomiin epileptisiin kohtauksiin tai hoitamattomaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvistä riskeistä.

2. Vaihto toiseen hoitovaihtoehtoon, jos se on sopiva potilaalle, ja valproaattihoidon lopettaminen:

- Tutustu tämän oppaan lukuun 5, jossa kerrotaan vaihdosta toiseen hoitoon tai valproaattihoidon lopettamisesta.
- Kehota potilasta jatkamaan raskauden ehkäisyä, kunnes hoidon vaihto on toteutettu.
- Yleislääkärin on ohjattava potilas erikoislääkärille lääkehoidon vaihtoa ja lopettamista varten.

3. Ohjaa potilas erikoislääkärille raskautta edeltävään neuvontaan.

4. Neuvo potilasta kääntymään lääkärin tai erikoislääkärin puoleen heti, jos hän epäilee tai toteaa olevansa raskaana.

- Tämä on tarpeen, jotta voidaan aloittaa asianmukainen raskauden seuranta.
- Tämä sisältää prenataalisen seurannan mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden tai muiden epämuodostumien toteamiseksi.
- Jos potilas pyytää raskautta koskevia neuvoja, ohjaa hänet ja hänen kumppaninsa teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten.

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

5. Lääkkeen määräävät lääkärit: anna potilasopas potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen.

6. Apteekkihenkilökunta:

- Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
- Kehota potilasta pitämään potilaskortti mukanaan.
- Muistuta potilasta turvallisuusseikoista, kuten tehokkaan ehkäisyn tarpeesta.
- Varmista, että potilas on saanut potilasoppaan.

- Kehota potilasta olemaan keskeyttämättä valproaattihoidoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä omaan erikoislääkäriinsä, jos potilas suunnittelee raskautta tai epäilee olevansa raskaana.
- Luovuta valproaatti alkuperäispakkauksessa, jossa näkyy varoitus. Valmisteen poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, anna potilaalle aina kopio pakkaukselosteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

Lopuksi

7. Erikoislääkärit:

- Täytä vuosittainen riskien tarkistuslomake potilaan tai hänen vanhempiensa, laillisen edunvalvojansa tai huoltajansa kanssa:
 - Tällä lomakkeella annetaan tietoa ja varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt kaikki riskit ja suositukset, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
 - Säilytä kopio vuosittaisesta riskien tarkistuslomakkeesta potilastiedoissa (mahdollisuuksien mukaan sähköisenä kopiona), ja anna yksi kopio potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen.

Ensin

- Sovi kiireellinen vastaanottoaika potilaan kanssa hoidon uudelleenarvioimiseksi mahdollisimman pian.**
- Kerro potilaalle, miksi hänen on jatkettava lääkettä tapaamiseenne asti,**
 - ellet tilannearviosi perusteella neuvo häntä toisin.
- Vaihto toiseen hoitovaihtoehtoon, jos se on sopiva potilaalle, ja hoidon lopettaminen:**
 - Tutustu tämän oppaan lukuun 5, jossa kerrotaan vaihdosta toiseen hoitoon tai valproaattihoidon lopettamisesta.
- Varmista, että potilas**
 - ymmärtää kaikki valproaattihoitoon liittyvät riskit ja
 - harkitse lisäneuvontaa.
- Aloita riskiraskauden sikiöseuranta.**
 - Tämä on tarpeen, jotta voidaan aloittaa asianmukainen riskiraskauden seuranta.
 - Tämä sisältää prenataalisen sikiöseurannan mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden tai muiden epämuodostumien toteamiseksi.
 - Potilas ja hänen kumppaninsa on ohjattava äitiyspoliklinikalle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten.
- Yleislääkärin on ohjattava potilas erikoislääkärille hoidon vaihtoa tai lääkityksen lopettamista varten.**

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

- Lääkkeen määräävät lääkärit: anna potilasopas potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen.**
- Apteekkihenkilökunta:**
 - Varmista, että naispuolinen potilas saa potilaskortin aina, kun hänelle luovutetaan valproaattia, ja että potilas ymmärtää potilaskortin sisällön.
 - Kehota potilasta pitämään potilaskortti mukanaan.
 - Muistuta turvallisuusseikoista.
 - Varmista, että potilas on saanut potilasoppaan.
 - Kehota potilaita olemaan keskeyttämättä valproaattihoitoa ja ottamaan välittömästi yhteyttä omaan erikoislääkäriinsä.
 - Luovuta valproaatti alkuperäispakkauksessa, jossa näkyy varoitus. Valmisteen poistamista pakkauksesta on vältettävä. Jos tätä ei voida välttää, anna potilaalle aina kopio pakkausselosteesta, potilaskortti ja ulkopakkaus, jos se on mahdollista.

Lopuksi

9. Erikoislääkärit

- Täytä vuosittainen riskien tarkistuslomake potilaan tai hänen vanhempiensa, laillisen edunvalvojansa tai huoltajansa kanssa:
 - Tällä lomakkeella annetaan tietoa ja varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt kaikki riskit ja suositukset, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskauden aikana.
 - Säilytä kopio vuosittaisesta riskien tarkistuslomakkeesta potilastiedoissa (mahdollisuuksien mukaan sähköisenä kopiona), ja anna yksi kopio potilaalle tai hänen vanhemmilleen, lailliselle edunvalvojalleen tai huoltajalleen.

5. VAIHTO TOISEEN HOITOON TAI VALPROAATTIHOIDON LOPETTAMINEN

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat

Valproaatti on vasta-aiheista raskauden aikana.

Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. tämän oppaan luku 3).

Jos naispotilas suunnittelee raskautta, lääkettä määräävän lääkärin täytyy vaihtaa potilaan lääkehoito. Hoito on vaihdettava ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, valproaattihoidon täytyy keskeyttää ja vaihtaa toiseen hoitoon.

Yleisiä huomioita otettavia seikkoja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden kohdalla:

”Jos mielialantasaajien käyttö on lopetettava, on suositeltavaa, että annosta pienennetään hitaasti, sillä tämä pienentää relapsiriskiä.”¹²

”Siksi valproaatin käyttö on lopetettava asteittain muutaman viikon aikana taudin varhaisen uusiutumisen vähentämiseksi. Jos kyseessä on akuutti maaninen jakso valproaattia käyttävällä raskaana olevalla naisella, suositellaan paljon nopeampaa lääkityksen lopettamista ristiin niin, että samanaikaisesti siirrytään vaihtoehtoiseen hoitoon.”¹³

Epilepsiapotilaat

Valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole.

Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. tämän oppaan luku 3).

Jos nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoidon uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle vaihtoehtoisten hoitojen harkitsemiseksi.

Yleisiä huomioita otettavia seikkoja epilepsiaa sairastavien potilaiden kohdalla:

CEA-ILAE:n (Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy) Task Force ja EAN (European Academy of Neurology) toteavat:

- ”Lääkkeen käyttö lopetetaan yleensä asteittain viikkojen tai kuukausien aikana, niin että on mahdollista määrittää todennäköisesti pienin tarvittava annos, jos lääkityksen lopettamisen aikana ilmenee kohtaus.”
- ”Siirtyminen valproaattihoidosta vaihtoehtoiseen hoitoon tapahtuu yleensä vähintään 2–3 kuukauden aikana. Uusi lääkehoito aloitetaan tavallisesti ensin asteittain valproaatin lisähoitona. Uuden hoidon mahdollisesti tehokkaan annoksen saavuttamiseen voi mennä jopa 6 viikkoa, minkä jälkeen voidaan pyrkiä asteittain lopettamaan valproaattihoidon.”

Jos raskaana olevalle naiselle (tai raskautta suunnittelevalle naiselle) on poikkeuksellisesti annettava valproaattia epilepsian hoitoon valproaatin raskaudenaikaisista tunnetuista riskeistä huolimatta ja vaihtoehtoisen hoidon huolellisen harkinnan jälkeen:

- Ei ole olemassa raja-arvoa, jota pienempiin annoksiin ei katsottaisi liittyvän riskiä. Suuremmilla annoksilla synnytyksen poikkeavuuksien ja kehityshäiriöiden riski on kuitenkin suurempi.
- Käytä pienintä tehokasta annosta ja jaa valproaatin vuorokausiannos useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa.
- Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääkemuita parempi vaihtoehto suurten plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi.
- Kaikki potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatile raskaana ollessaan, ja heidän kumppaninsa on aina ohjattava riskiraskauden seurantaan äitiyspoliklinikalle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten.

Viitteet

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, Hounsome 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, Dalgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New 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