

Information om risici ved brug af valproat

(Delepsine, Delepsine Retard, Deprakine Retard,
Orfiril, Orfiril Long, Orfiril Retard)

hos kvindelige patienter
og gravide kvinder.

Prævention og svangerskabsforebyggelse

**Læs denne vejledning omhyggeligt før en recept på valproat
udskrives til kvindelige patienter.**

**Denne vejledning er en foranstaltning til at minimere risikoen og er
en del af præventionsprogrammet for valproat, der har til formål at
minimere eksponering under graviditet ved behandling med valproat.**

INDHOLD

Formålet med denne vejledning.....	3
Resumé	4
1. Oplysninger om medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser	6
• Medfødte misdannelser	6
• Neurologiske udviklingsforstyrrelser	6
2. Forskellige sundhedspersoners rolle	7
3. Betingelser for recept på valproat: Præventionsprogram	9
4. Behandling af kvindelige patienter med valproat	10
• Kvindelig patient – første recept	10
• Fertile kvinder der ikke planlægger graviditet	12
• Fertile kvinder der planlægger graviditet	14
• Kvinder med en uplanlagt graviditet	16
5. Skift eller seponering af valproat	18
• Patienter med bipolar lidelse	18
• Patienter med epilepsi	18

FORMÅLET MED DENNE VEJLEDNING

Denne vejledning til sundhedspersonalet er en del af uddannelsesmateriale til **valproat præventionsprogrammet**, som er rettet mod både sundhedspersonale og patienter. Formålet er at informere om de teratogene risici forbundet med brug af valproat under graviditeten, de nødvendige foranstaltninger for at minimere risikoen for dine patienter og at sikre at din patient har en tilstrækkelig forståelse for risikoen.

Den giver opdaterede oplysninger om risikoen for **medfødte misdannelser** og **neurologiske udviklingsforstyrrelser** hos børn udsat for valproat under graviditeten.

Risikoen for børn udsat for valproat under graviditeten er den samme uanset hvilken indikation valproat er blevet ordineret til. Derfor er risikominimeringsforanstaltningerne beskrevet i denne vejledning gældende for brug af valproat uanset indikationen.

Sundhedspersoner, som denne vejledning er rettet mod, omfatter men er ikke begrænset til: Specialister involveret i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse, praktiserende læger, gynækologer / obstetrikere, jordemødre, sygeplejersker og apotekspersonale.

Uddannelsesmaterialerne for valproat, som er udviklet specielt til piger og fertile kvinder, som bliver behandlet med valproat, omfatter:

- Patientvejledningen
- Den årlige risikoerklæringsblanket, og
- Patientkortet.

Brug denne vejledning sammen med Patientvejledningen.

Du skal give et eksemplar af **Patientvejledningen** til alle dine kvindelige patienter, der er i behandling med valproat - piger og fertile kvinder (eller deres forældre / værge eller plejer for patienter, der er mindreårige eller ikke kan træffe en velinformeret beslutning).

Du skal bruge den **årlige risikoerklæringsblanket** ved behandlingsstart med valproat ved hver årlig evaluering af valproatbehandlingen af specialisten og i tilfælde af graviditet, der måtte opstå under behandling. Brugen af blanketten skal dokumenteres.

Du skal give **patientkortet** til dine kvindelige patienter hver gang valproat bliver udskrevet.

For patienter, der er mindreårige eller ikke kan træffe en velinformeret beslutning, skal du informere og vejlede deres forældre / værge / plejer om effektive præventionsmetoder og brug af valproat under graviditeten og sørge for, at de klart forstår indholdet.

Læs venligst den seneste version af produktresumeeet før du udskriver valproat.

RESUMÉ

Valproat indeholder valproinsyre, der, når det gives under graviditet, er forbundet med en:

- Øget risiko for medfødte misdannelser
- Øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser

SPECIALISTER OG PRAKTISERENDE LÆGER*:

Valproatbehandling kan kun påbegyndes hos piger, hvis andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.

Graviditet skal udelukkes før behandling med valproat påbegyndes. Behandling med valproat må ikke påbegyndes hos fertile kvinder uden negativ graviditetstest (dvs. plasma graviditetstest) resultat bekræftet af en sundhedsperson for at udelukke utilsigtet brug under graviditet.

Hvis du beslutter at behandle piger, unge kvinder eller fertile kvinder med valproat, skal behandlingen regelmæssigt evalueres, mindst hvert år.

Kvindelige patienter - første recept

1. Begynd kun valproatbehandling, hvis der ikke findes nogen anden passende behandling.
2. Forklar din patient risiciene i forbindelse med brug af valproat under graviditet.
3. Forklar din patient, at brug af effektiv prævention uden afbrydelse under hele behandlingen med valproat er obligatorisk.
4. Fortæl din patient, at hun straks skal kontakte dig, hvis hun mener, hun kan være gravid eller bliver gravid.

Fertile kvinder – der ikke planlægger graviditet

1. Revurdér ved hvert besøg, om behandling med valproat stadig er passende for din patient.
2. Påmind ved hvert besøg patienten om de risici, der er forbundet med valproat, når det anvendes under graviditet.
3. Påmind ved hvert besøg din patient om, at effektiv prævention uden afbrydelse under hele behandlingen med valproat er obligatorisk.
4. Påmind ved hvert besøg din patient om at kontakte dig straks, hvis hun mener, at hun måske er gravid eller bliver gravid.

Fertile kvinder der planlægger graviditet

1. Påmind din patient om risikoen i forbindelse med brug af valproat under graviditet.
2. Afbryd valproatbehandling og skift til anden behandling, hvis det passer til din patient (se afsnit 5 i denne vejledning).
3. Påmind din patient om, at skift tager tid.
4. Forklar din patient, at brug af prævention kun må stoppes efter fuldstændigt ophør af valproat.

Kvinder med en uplanlagt graviditet

1. Arrangér en akut konsultation med din patient.
2. Forklar hvorfor hun skal fortsætte med sin behandling indtil konsultationen.
3. Sørg for, at din patient og hendes partner har forstået risiciene i forbindelse med valproat og henvis til en specialist for yderligere rådgivning.
4. Afbryd valproatbehandling og skift til anden behandling, hvis det passer til din patient (se afsnit 5 i denne vejledning).

GYNÆKOLOGER/OBSTETRIKERE, JORDEMØDRE, SYGEPLEJERSKER*

1. Vejled om præventionsmetoder og graviditetsplanlægning.
2. Informér om risikoen ved brug af valproat under graviditet.
3. Når en patient henvender sig vedr. graviditet, skal patienten og hendes partner henvises til en specialist inden for gynækologi eller obstetrik for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

APOTEKSPERSONALE*:

1. Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet.
2. Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention.
3. Rådgiv patienten om ikke at stoppe brugen af valproat og at kontakte sin læge hurtigst muligt, når hun planlægger en graviditet eller i tilfælde af en mistænkt graviditet.

* Flere detaljer findes i afsnit 2 i denne vejledning.

1. OPLYSNINGER OM MEDFØDTE MISDANNELSER OG NEUROLOGISKE UDVIKLINGSFORSTYRRELSER

Valproat indeholder valproinsyre, en aktiv substans med kendte teratogene virkninger, der kan resultere i medfødte misdannelser. Tilgængelige data viser også, at eksponering for valproat *in utero* kan være forbundet med en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser. Disse risici beskrives kort nedenfor.

1. MEDFØDTE MISDANNELSER

En meta-analyse (der inkluderede register- og kohortestudier) viste, at ca. 11%¹ af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde alvorlige medfødte misdannelser. Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning (ca. 2-3%). Risikoen for alvorlige medfødte misdannelser hos børn efter *in utero* eksponering for polyterapi med antiepileptiske lægemidler, herunder valproat, er højere end risikoen ved polyterapi med antiepileptiske lægemidler, der ikke omfatter valproat. Denne risiko er dosisafhængig ved valproat monoterapi, og tilgængelige data tyder på, at den er dosisafhængig ved valproat polyterapi. Imidlertid kan der ikke fastsættes en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko.

De mest almindelige typer af misdannelser omfatter neuralrørsdefekter, ansigtsdysmorfisme, læbe-ganespalte, craniostenose, hjerte-, nyre- og urogenitale defekter, defekte lemmer (herunder bilateral aplasi i radius) og mange anomalier, der involverer forskellige organsystemer. *In utero* eksponering for valproat kan også resultere i:

- unilateral eller bilateral nedsat hørelse eller døvhed, som muligvis ikke er reversibel².
- øjenmisdannelser (herunder colobom, mikroftalmi), som er rapporteret i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.

2. NEUROLOGISKE UDVIKLINGSFORSTYRRELSER

Data har vist, at eksponering for valproat *in utero* kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling hos de eksponerede børn. Risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser (inklusive autisme) synes at være dosisafhængig, når valproat anvendes som monoterapi, men en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko, kan ikke fastsættes på baggrund af de tilgængelige data. Når valproat administreres i polyterapi med andre antiepileptika under graviditet, er risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos barnet også øget signifikant sammenlignet med risikoen hos børn af den almindelige befolkning eller børn af mødre med ubehandlet epilepsi.

Den nøjagtige gestationale risikoperiode for disse effekter er usikker, og muligheden for risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes.

Når valproat administreres i monoterapi viser studier³⁻⁶ i førskolebørn, at op til 30-40% af børn udsat for valproateksponering *in utero* oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling som f.eks. at de taler og går senere, har lavere intelligens, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Intelligenskvotient (IQ) målt hos skolebørn (6 år gamle) med en historisk valproateksponering *in utero* var i gennemsnit 7-10 point lavere end hos børn udsat for andre antiepileptiske lægemidler⁷.

Skønt forstyrrende faktorerens rolle ikke kan udelukkes, er der tegn på, at hos børn eksponeret for valproat kan risikoen for nedsat intelligens være uafhængig af moderens IQ.

Der er begrænsede data om de langsigtede resultater.

Tilgængelige data fra et populationsbaseret studie viser, at børn med en historisk valproateksponering *in utero* har øget risiko for autismespektrumforstyrrelser (ca. 3-dobbelt) og børneautisme (ca. 5-dobbelt) sammenlignet med den ueksponerede studiepopulation⁸.

Tilgængelige data fra et andet populationsbaseret studie viser, at børn med en historisk valproateksponering *in utero* har øget risiko for at udvikle ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder)⁹ (ca. 1,5 gange) sammenlignet med den ueksponerede population i studiet⁹.

2. FORSKELLIGE SUNDHEDSPERSONERS ROLLE*

SPECIALIST:

- Diagnose
- Behandlingsstart efter negativ graviditetstest (dvs. plasma graviditetstest) resultat
- Forklar risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser ved brug af valproat under graviditeten. Det skal sikres, at patienten har forstået det.
- Udlever patientvejledningen.
- Giv vejledning om effektiv prævention og svangerskabsforebyggelse.
- Årlig evaluering af behandlingen og ad hoc evaluering af behandlingen efter behov.
- Skift og seponering.
- Udfyld og underskriv den årlige risikoerklæringsblanket sammen med din patient ved:
 - o Behandlingsstart
 - o Hvert årlige besøg
 - o Når en patient henvender sig vedrørende planlagt eller uplanlagt graviditet
- I tilfælde af eksponeret graviditet henvises til en specialist (obstetriker) mhp. graviditetsovervågning og til en specialist med erfaring i gynækologi eller obstetrik til evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

PRAKTISERENDE LÆGE:

- Henvis patienten til den relevante specialist for at bekræfte diagnosen epilepsi eller bipolar lidelse samt for at indlede behandling.
- Sørg for at passende behandling fortsættes.
- Påmind patienter om deres årlige besøg hos specialisten.
- Giv fuld information om risikoen ved at bruge valproat under graviditet. Det skal sikres, at patienten har forstået det.
- Giv vejledning om effektiv prævention og svangerskabsforebyggelse.
- Henvis patienten til specialist, når en patient henvender sig vedr. graviditet.
- Henvis patienten til specialist for skift og seponering, eller hvis tilstanden forværres.
- Udlever patientvejledningen.

* se også anbefalinger i afsnit 4 i denne vejledning.

GYNÆKOLOG / OBSTETRIKER; JORDEMODER; SYGPLEJERSKE:

- Vejled om effektiv prævention og svangerskabsforebyggelse.
- Giv fuld information om risikoen ved at bruge valproat under graviditet. Det skal sikres, at patienten har forstået det.
- Henvi patienten til specialist, når en patient henvender sig vedr. graviditet.
- Når en patient henvender sig vedr. graviditet skal patienten og hendes partner henvises til en specialist med erfaring i gynækologi eller obstetrik til evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

APOTEKSPERSONALE:

- Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet.
- Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention.
- Sørg for, at patienten har modtaget patientvejledningen.
- Rådgiv patienten om ikke at stoppe brugen af valproat og at kontakte sin læge hurtigst muligt, når hun planlægger en graviditet eller i tilfælde af en mistænkt graviditet.

3. BETINGELSER FOR RECEPT PÅ VALPROAT: PRÆVENTIONSPROGRAM

Valproat er en effektiv behandling for epilepsi og bipolar lidelse.

Hos piger og fertile kvinder skal valproat påbegyndes og overvåges af en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi eller bipolar lidelse.

Valproat bør ikke anvendes til piger og fertile kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.

Valproat må kun påbegyndes hos **piger og fertile kvinder**, hvis betingelserne for valproat præventionsprogrammet (sammenfattet nedenfor) er opfyldt.

Betingelser for præventionsprogrammet

Den ordinerende læge skal sikre, at:

- Individuelle forhold skal evalueres i hvert enkelt tilfælde, og patienten skal involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement, diskutere terapeutiske muligheder og sikre hendes forståelse af risiciene og de nødvendige foranstaltninger for at minimere risiciene.
- Muligheden for graviditet vurderes for alle kvindelige patienter.
- Patienten har forstået og anerkendt risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici for børn udsat for valproat *in utero*.
- Patienten forstår behovet for at gennemføre graviditetstestning før behandlingsstart og under behandling efter behov.
- Patienten er vejledt med hensyn til prævention, og at patienten er i stand til at overholde retningslinjerne for anvendelse af effektiv prævention* uden afbrydelse under hele behandlingen med valproat.
- Patienten forstår behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolare lidelser.
- Patienten forstår behovet for at konsultere sin læge, så snart hun planlægger graviditet for at sikre rettidig diskussion og skift til andre behandlingsmuligheder forud for befrugtning, og inden præventionen afbrydes.
- Patienten forstår behovet for straks at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.
- Patienten har modtaget patientvejledning.
- Patienten har kvitteret for, at hun har forstået de risici og nødvendige forholdsregler, der er forbundet med brug af valproat (årlig risikoerklæringsblanket).

Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge mener, at der er tungtvejende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.

* Mindst én effektiv præventionsmetode (fortrinsvis en brugerafhængig form såsom et intrauterint udstyr eller implantat) eller to komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode, skal anvendes. Individuelle forhold skal vurderes i hvert tilfælde, når præventionsmetoden vælges, ved at patienten involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger. Selv hvis hun har amenoré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.

4. BEHANDLING AF KVINDelige PATIENTER MED VALPROAT

A. KVINDelig PATIENT - FØRSTE RECEPT

Du skal gøre følgende, hvis du - efter medicinsk evaluering - overvejer at ordinere valproat til din patient for første gang. Du skal:

Først

1. Bekræft at behandling med valproat er passende for din patient

- Du skal have bekræftet, at andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.

2. Forklar og sørg for at din patient eller hendes forældre / væрге / plejer har forstået følgende fuldstændigt:

- Før den første recept skal graviditet udelukkes ved negativt resultat af graviditetstest (plasma graviditetstest) og senere efter behov.
- Risikoen ved graviditet i forbindelse med den underliggende sygdom.
- De specifikke risici forbundet med valproat, når det anvendes under graviditet.
- Behovet for at overholde en effektiv prævention, uden afbrydelse, under hele behandlingen med valproat for at undgå en uplanlagt graviditet.
- Behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af patientens behandling af en specialist.
- Behovet for omgående at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.

3. Anbefalinger, når valproat ordineres til piger:

- Find det bedst egnede tidspunkt til at vejlede om prævention og svangerskabsforebyggelse (henvis patienten til vejledning hos en specialist, hvis det er nødvendigt).
- Forklar risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser til forældrene / væрге / plejer (og til barnet afhængigt af hendes alder).
- Forklar forældrene / væрге / plejer (og til barnet afhængigt af hendes alder) vigtigheden af at kontakte en specialist ved menarche hos pigen, der bliver behandlet med valproat.
- Revurder behovet for valproatbehandling mindst årligt og overvej andre behandlingsmuligheder hos piger efter menarche.
- Vurdér alle muligheder for at skifte piger til anden behandling, inden de når voksenalderen.

Dernæst skal du give din patient yderligere oplysninger:

4. Ordinerende læger: Giv et eksemplar af patientvejledningen til din patient eller hendes forældre / værge / plejer

5. Apotekspersonale:

- Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet
- Fortæl patienten at hun skal beholde patientkortet.
- Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention
- Sørg for, at patienten har modtaget patientvejledningen.
- Vejled patienten i ikke at stoppe brugen af valproat og at kontakte sin læge hurtigst muligt, når hun planlægger en graviditet eller i tilfælde af en mistænkt graviditet.

Til sidst

6. Til specialisten:

- Udfyld og underskriv den årlige risikoerklæringsblanket sammen med din patient eller hendes forældre / værge /plejer:
- Denne formular skal sikre, at din patient fuldt ud har forstået de risici og anbefalinger, der er forbundet med brug af valproat under graviditet.
- Opbevar den underskrevne risikoerklæringsblanket i patientens journal (hvis muligt en elektronisk kopi) og giv en kopi til patienten eller hendes forældre / værge /plejer.

7. Planlæg at evaluere behovet for behandling, når din patient planlægger at blive gravid, eller når hun kan blive gravid.

B. FERTILE KVINDER DER IKKE PLANLÆGGER GRAVIDITET

Du skal gøre følgende, hvis du efter en medicinsk vurdering overvejer at forny en recept på valproat til din patient. Du bør:

Først

1. Bekræft, at behandling med valproat er passende for din patient

- Du skal have bekræftet, at andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.
- Sørg for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen.

2. Forklar og sørg for, at din patient har forstået følgende fuldstændigt:

- Risikoen ved graviditet i forbindelse med den underliggende sygdom.
- Risiciene forbundet med valproat, når det anvendes under graviditet.
- Behovet for at overholde en effektiv prævention, uden afbrydelse, under hele behandlingen med valproat for at undgå en uplanlagt graviditet samt overvej en graviditetstest (plasma graviditetstest) hvis det er nødvendigt.
- Behovet for omgående at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.
- Behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af patientens behandling af en specialist.

3. Diskuter præventionsmetoder og henvis til præventionsrådgivning efter behov.

Dernæst skal du give din patient yderligere oplysninger:

4. Ordinerende læger: Giv et eksemplar af patientvejledningen til din patient eller hendes forældre/værge/plejer

5. Apotekspersonale:

- Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet.
- Fortæl patienten at hun skal beholde patientkortet.
- Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention.
- Sørg for, at patienten har modtaget patientvejledningen.
- Vejled patienten i ikke at stoppe brugen af valproat samt at kontakte sin læge hurtigst muligt i tilfælde af en mistænkt graviditet.

Til sidst

6. Til specialisten:

- Udfyld og underskriv den årlige risikoerklæringsblanket sammen med din patient eller hendes forældre /væрге/plejer.
- Denne formular skal sikre, at din patient fuldt ud har forstået de risici og anbefalinger, der er forbundet med brug af valproat under graviditet.
- Opbevar den underskrevne årlige risikoerklæringsblanket i patientens journal (hvis muligt en elektronisk kopi) og giv en kopi til patienten eller hendes forældre/væрге/plejer.

7. Planlæg at evaluere behovet for behandling, når din patient planlægger at blive gravid.

Først

1. Gør opmærksom på og sørg for at din patient forstår risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser.

- Informer din patient om, at disse kan være alvorligt invaliderende, når valproat tages under graviditeten.
- Folattilskud før graviditeten kan reducere risikoen for neuralrørsdefekter, hvilket kan opstå under alle graviditeter. Tilgængelige data tyder dog ikke på, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser som følge af valproateksponering¹⁰.
- Men informér også din patient om risikoen ved ubehandlede anfald eller bipolar lidelse.

2. Skift og seponér valproat til anden behandling, hvis det er passende:

- Læs afsnit 5 i denne vejledning om skift eller seponering af valproat.
- Fortæl din patient at hun ikke må stoppe med at bruge prævention før skift er gennemført.
- Praktiserende læger skal henvise deres patient til specialist mhp. skift og seponering.

3. Henvi din patient til specialist i præventionsrådgivning.

4. Instruér din patient i at opsøge praktiserende læge og specialist så snart hun formoder eller har bekræftet at hun er gravid.

- Dette er for at starte passende graviditetsovervågning.
- Dette omfatter prænatal overvågning for at monitorere mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser.
- Når en patient henvender sig om graviditet, skal patienten og hendes partner henvises til en specialist inden for gynækologi eller obstetrik for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

Dernæst skal du give din patient yderligere oplysninger:

5. Ordinerende læger: Giv et eksemplar af patientvejledningen til din patient eller hendes forældre/værge/plejer.

6. Apotekspersonale:

- Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet.
- Fortæl patienten at hun skal beholde patientkortet.
- Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne, herunder behovet for effektiv prævention.
- Sørg for, at patienten har modtaget patientvejledningen.
- Vejled patienten i ikke at stoppe brugen af valproat og at kontakte sin læge hurtigst muligt, når hun planlægger en graviditet eller i tilfælde af en mistænkt graviditet.

Til sidst

7. Til specialisten:

- Udfyld og underskriv den årlige risikoerklæringsblanket sammen med din patient eller hendes forældre/værge/plejer.
- Denne formular skal sikre, at din patient fuldt ud har forstået de risici og anbefalinger, der er forbundet med brug af valproat under graviditet.
- Opbevar den underskrevne risikoerklæringsblanket i patientens journal (hvis muligt en elektronisk kopi) og giv en kopi til patienten eller hendes forældre/værge/plejer.

Først

1. Arrangér en akut konsultation med din patient for at revurdere hendes behandling så hurtigt som muligt

2. Forklar hvorfor hun skal fortsætte med sin behandling indtil konsultationen

- Medmindre du er i stand til at give andre råd baseret på din vurdering af situationen.

3. Skift og seponér valproat til anden behandling, hvis det er passende

- Læs afsnit 5 i denne vejledning om skift eller seponering af valproat.

4. Sørg for, at din patient:

- Fuldt ud har forstået risiciene forbundet med valproat og
- Overvej yderligere rådgivning.

5. Indled specialiseret prænatal overvågning.

- Dette er for at starte passende graviditetsovervågning.
- Dette omfatter prænatal overvågning for at opdage mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser.
- Patienten og hendes partner skal henvises til en specialist med erfaring i gynækologi eller obstetrik for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

6. Praktiserende læger skal henvise deres patient til specialist mhp. skift og seponering

Dernæst skal du give din patient yderligere oplysninger:

7. Ordinerende læger: Giv et eksemplar af patientvejledningen til din patient eller hendes forældre/værge/plejer

8. Apotekspersonale:

- Sørg for, at patientkortet udleveres hver gang valproat udleveres, og at patienten forstår indholdet.
- Fortæl patienten at hun skal beholde patientkortet.
- Påmind patienten om sikkerhedsforanstaltningerne.
- Sørg for, at patienten har modtaget patientvejledningen.
- Vejled patienten i ikke at stoppe brugen af valproat og at kontakte sin læge hurtigst muligt, når hun planlægger en graviditet eller i tilfælde af en mistænkt graviditet.

Til sidst

9. Til specialisten

- Udfyld og underskriv den årlige risikoerklæringsblanket sammen med din patient eller hendes forældre /værge/plejer.
- Denne formular skal sikre, at din patient fuldt ud har forstået de risici og anbefalinger, der er forbundet med brug af valproat under graviditet.
- Opbevar den underskrevne årlige risikoerklæringsblanket i patientens journal (hvis muligt en elektronisk kopi) og giv en kopi til patienten eller hendes forældre/værge/plejer.

5. SKIFT ELLER SEPONERING AF VALPROAT

Patienter med bipolar lidelse

Valproat er kontraindiceret ved graviditet.

Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se afsnit 3 I denne vejledning).

Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal den ordinerende læge skifte patienten til anden behandling. Skift skal ske før befrugtning, og inden præventionen afbrydes.

Hvis en kvinde bliver gravid, skal behandling med valproat seponeres og der skiftes til anden behandling.

Generelle overvejelser for patienter med bipolar lidelse:

“Hvis stemningsstabiliserende medicin skal seponeres, anbefales det, at dosis nedsættes langsomt, da dette reducerer risikoen for tilbagefald.”¹¹

“Derfor skal valproat seponeres gradvist i løbet af få uger for at reducere tidlig recidiv. I tilfælde af en akut manisk episode hos en gravid kvinde, der tager valproat, anbefales en meget hurtigere erstatning af valproat under indkøring af alternativet.”¹²

Patienter med epilepsi

Valproat er kontraindiceret ved graviditet, medmindre der ikke findes en anden passende behandling.

Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se afsnit 3 i denne vejledning).

Hvis en kvinde planlægger at blive gravid skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandlingen og overveje andre behandlingsmuligheder. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning og inden præventionen afbrydes.

Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at overveje andre behandlingsmuligheder.

Generelle overvejelser for patienter med epilepsi:

Udsendt af Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) og European Academy of Neurology (EAN):

- “Seponering af lægemidler udføres normalt gradvist i løbet af uger til måneder, hvilket giver mulighed for at identificere den laveste passende dosis, hvis et anfald forekommer under lægemiddelseponering”.

- "Skift fra valproat til anden behandling vil normalt foregå over mindst 2-3 måneder. Det nye lægemiddel bliver normalt først introduceret gradvist som add on til valproat. Dette kan tage op til 6 uger for at nå en potentielt effektiv dosis af den nye behandling; derefter kan man forsøge at seponere valproat gradvist".

Hvis en gravid kvinde (eller en kvinde, der planlægger at blive gravid) på trods af de kendte risici ved valproat under graviditet og efter nøje overvejelse af anden behandling, skal have valproat til behandling af epilepsi:

- Der er ingen tærskeldosis, der anses for at være uden risiko. Imidlertid er risikoen for medfødte misdannelser og udviklingsmæssige forstyrrelser højere ved større doser.
- Anvend den laveste effektive dosis og opdel den daglige dosis af valproat i flere små doser, der skal tages i løbet af dagen.
- Anvendelsen af en depotformulering kan være at foretrække frem for andre formuleringer for at undgå høje udsving i plasmakoncentrationer.
- Alle patienter med graviditet udsat for valproat og deres partner skal henvises til en specialist med erfaring i gynækologi eller obstetrik for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

Referencer

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome 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
2. 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.
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96:643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. 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
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. 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 New Open.* 2019;2(1): e186606
10. 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.
11. 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

Denne vejledning er baseret på engelsk version november 2021, godkendt af Lægemiddelstyrelsen marts 2023.