

FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL som behandlar flickor och kvinnor som kan bli gravida och manliga patienter, vilka behandlas med valproat*

Innehåller information om
användning av valproat i enlighet
med graviditetspreventionsprogrammet

LÄS DENNA GUIDE NOGGRANT INNAN DU FÖRSKRIVER VALPROAT TILL FLICKOR (I ALLA ÅLDRAR) OCH KVINNOR SOM KAN BLI GRAVIDA SAMT MANLIGA PATIENTER

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Fimea: www.fimea.fi. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

Eller till innehavare av godkännande för försäljning: Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, pharmacovigilance@orionpharma.com, Deprakine: Sanofi Oy, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, Orfiril, Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH, info@desitin.fi, Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.com.

* Valproat är en generisk term som inkluderar valproinsyra, natriumvalproat, seminatriumvalproat, valproatmagnesium och valpromid.

INNEHÅLL

Syftet med denna guide för hälso- och sjukvårdspersonal

FLICKOR OCH KVINNOR SOM KAN BLI GRAVIDA

- ▶ **1** Vad du behöver veta/göra när det gäller förskrivning av valproat till flickor och kvinnor som kan bli gravida..... 4-6
- ▶ **2** I vilken roll behandlar du patienter?..... 7-19
- Flickor/kvinnor som kan bli gravida med epilepsi om du är:
 - Specialistläkare..... 8-9
 - Allmänläkare..... 10-11
 - Kvinnor som kan bli gravida med bipolär sjukdom om du är:
 - Specialistläkare..... 12-13
 - Allmänläkare..... 14-15
 - Flickor/kvinnor som kan bli gravida om du är:
 - Gynekolog/förlossningsläkare, barnmorska, sjuksköterska..... 16-17
 - Apotekspersonal..... 18-19
- ▶ **3** Vilka är riskerna med valproat under graviditet?..... 20-23
- Medfödda missbildningar
 - Neurologiska utvecklingsstörningar

MANLIGA PATIENTER

- ▶ **1** Vad du behöver veta när det gäller den eventuella risken för barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen..... 24
- ▶ **2** I vilken roll behandlar du manliga patienter med epilepsi eller bipolär sjukdom om du är:
- Specialistläkare..... 25
 - Allmänläkare..... 25
 - Apotekspersonal..... 25

Syftet med denna guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Användning av valproat under graviditet är skadligt för fostret. Barn som exponeras för valproat i livmodern löper högre risk för:

- medfödda missbildningar
- neurologiska utvecklingsstörningar.

Det finns en eventuell risk för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till män som behandlas med valproat inom 3 månader före befruktningen.

Utbildningsmaterial för valproat har utvecklats specifikt för hälso- och sjukvårdspersonal, kvinnliga patienter och manliga patienter. Materialet inkluderar:

- denna guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- den årliga riskgranskningsblanketten (endast för kvinnliga patienter)
- 2 olika patientinformationsbroschyrer (för kvinnliga och manliga patienter)
- patientkortet.

Syftet med denna guide för hälso- och sjukvårdspersonal är att ge all personal som deltar i patientvården information om:

- villkoren för förskrivning till flickor och kvinnor som kan bli gravida och manliga patienter
- de teratogena riskerna och riskerna förknippade med neurologisk utveckling som användning av valproat under graviditet medför
- den eventuella risken för neuropsykiatriks funktionsnedsättning förknippad med användning av valproat inom 3 månader före befruktningen hos manliga patienter
- de åtgärder som krävs för att minimera riskerna.

Denna guide är avsedd för följande hälso- och sjukvårdspersonal:

- specialistläkare
- allmänläkare
- gynekologer/förlossningsläkare, barnmorskor, sjuksköterskor
- apotekspersonal.

Om patienten är minderårig eller av andra skäl inte har förmåga att ta ett informerat beslut, förse föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare med information och se till att de tydligt har förstått innehållet.

Läs den senast uppdaterade versionen av produktresumén innan du förskriver valproat.

1

Vad du behöver veta/göra när det gäller förskrivning av valproat till flickor eller kvinnor som kan bli gravida

- Behandling med valproat ska inledas och överses av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom.
- Behandling med valproat ska endast påbörjas hos flickor och kvinnor som kan bli gravida om andra behandlingsalternativ är ineffektiva eller inte tolereras.
- Valproat ska förskrivas och expedieras i enlighet med villkoren i graviditetspreventionsprogrammet för valproat.

Hon har	
	Epilepsi Bipolär sjukdom
Hon kan bli gravid Epilepsi: från första menstruation till menopaus Bipolär sjukdom: vuxna kvinnor	Du får INTE förskriva valproat <u>om inte</u> villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls
Hon är gravid	Du får INTE förskriva valproat <u>om det finns</u> annan lämplig alternativ behandling ⚠ Du ska INTE förskriva valproat

Sammanfattning av villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (för mer information, läs produktresumén)

- Utvärdera sannolikheten att patienten blir gravid.
- Förklara riskerna med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar.
- Genomför ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov.
- Ge råd om behovet av ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen.
- Förklara behovet av graviditetsplanering.
- Förklara behovet att omedelbart kontakta läkaren vid graviditet.
- Utvärdera behandlingen regelbundet, åtminstone årligen (specialistläkare).
- Försä patienten med patientinformationsbroschyren.
- Fyll i den årliga riskgranskingsblanketten tillsammans med patienten när behandlingen inleds och vid den årliga utvärderingen.

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva, om förskrivaren inte på goda grunder kan konstatera att patienten inte kan bli gravid.



Vilken roll har du?

Vad du ska göra om din patient är en flicka/ung kvinna som behandlas med valproat

- Förklara riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare (och till barnet, beroende på hennes ålder)
- Förklara för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare hur viktigt det är att kontakta en specialistläkare så snart flickan som behandlas med valproat har sin första menstruation
- Ompröva behovet av behandling med valproat minst årligen och överväg andra behandlingsalternativ hos flickor som har haft sin första menstruation
- Undersök alla möjligheter för att byta flickor till alternativ behandling innan de når vuxen ålder.

Specialistläkare – Epilepsi

Allmänläkare – Epilepsi

Specialistläkare – Bipolär sjukdom

Allmänläkare – Bipolär sjukdom

Gynekolog/förlossningsläkare/
barnmorska/sjuksköterska

Apotekspersonal

SPECIALISTLÄKARE som förskriver valproat till flickor och kvinnor som kan bli gravida och har **EPILEPSI**

FÖRSTA recept på valproat

Endast om:

- inga andra behandlingar är effektiva eller tolereras
- graviditetstestet är negativt (kvinnor som kan bli gravida)

**INGA
GRAVIDITETSPLANER**

Utvärdera behandlingen
åtminstone årligen

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- Riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern**
- Att användning av **ett effektivt preventivmedel är obligatoriskt** (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet
 - hänvisa till preventivrådgivning vid behov
- Behovet att:**
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - **planera** för en graviditet
 - **utvärdera** epilepsibehandlingen med specialistläkaren årligen

Fyll i riskgranskningsblanketten vid
behandlingsstart och vid varje årligt besök.
Förse patienten med patientinformationsbroschyren.

Specifikt för flickor

- Förklara riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare (och till barnet, beroende på hennes ålder)
- Förklara för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare (och för barnet, beroende på hennes ålder) hur viktigt det är att kontakta en specialistläkare så snart flickan som behandlas med valproat har sin första menstruation
- Bedöm när det är mest lämpligt att ge råd om preventivmedel och förebyggande av graviditet
- Omröva behovet av behandling med valproat minst årligen
- Undersök alla möjligheter för att byta flickor till alternativ behandling innan de når vuxen ålder

Förklara att om patienten tror hon är gravid eller blir gravid **ska hon fortsätta att ta valproat och kontakta en specialistläkare omedelbart.**

FÖR ALLA PATIENTER: fyll i den **årliga riskgranskningsblanketten** (i 2 exemplar) vid behandlingsstart och årligen; förse patienten med **patientinformationsbroschyren** och diskutera den

PLANERAR graviditet

OPLANERAD graviditet

Vid epilepsi är valproat kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling

Förklara att användning av preventivmedel får upphöra först efter att behandlingen med valproat har avslutats fullständigt

Patienten ska fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren

I. Informera patienten och patientens partner om riskerna

- för det ofödda barnet vid exponering för valproat i livmodern
- med obehandlade anfall under graviditet

II. Förklara behovet att byta till en alternativ behandling, om lämpligt, samt att det tar tid:

- Den nya behandlingen sätts vanligtvis in gradvis som ett tillägg till valproat
 - Det kan ta upp till 6 veckor att nå en effektiv dos av den nya behandlingen
- Därefter utsätts valproat gradvis över veckor till månader
 - Det tar vanligtvis 2-3 månader

III. Om ett anfall inträffar under utsättningen av valproat, bibehåll den lägsta nödvändiga dosen

Fyll i riskgranskningsblanketten vid
behandlingsstart och vid varje årligt besök.
Förse patienten med patientinformationsbroschyren.

Om en gravid kvinna under särskilda omständigheter måste få valproat för sin epilepsi

ska valproat helst förskrivas:

- som monoterapi
- vid den lägsta effektiva dosen, så att den dagliga dosen delas in i flera små doser
- som en beredningsform med förlängd frisättning.



Hänvisa din patient och patientens partner till:

- gynekolog/förlossningsläkare/barnmorska
- en specialist med erfarenhet inom teratologi för att inleda lämplig graviditetsuppföljning (inklusive övervakning av fosterutvecklingen för att upptäcka möjliga neuralrörsdefekter eller andra missbildningar).

ALLMÄNLÄKARE vars patienter är flickor och kvinnor som kan bli gravida, vilka har **EPILEPSI** och tar valproat

Om hon...

INTE PLANERAR ATT BLI GRAVID

Vid varje besök...

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- I. Riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern
- II. Att användning av **ett effektivt preventivmedel** är obligatoriskt (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet.
- III. Behovet att:
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - **planera** för en graviditet
 - **utvärdera** epilepsibehandlingen med **specialistläkaren årligen**.

Förse patienten med patientinformationsbroschyren

Specifikt för flickor

- I. Förklara riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare (och till barnet, beroende på hennes ålder).
- II. Förklara för föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare (och för barnet, beroende på hennes ålder) hur viktigt det är att kontakta en specialistläkare så snart flickan som behandlas med valproat har sin första menstruation, för att överväga alternativ behandling.
- III. Bedöm när det är mest lämpligt att ge råd om preventivmedel och förebyggande av graviditet.

Förklara att om hon tror hon är gravid eller blir gravid ska hon fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta en specialistläkare.

FÖR ALLA PATIENTER: förse patienten med
patientinformationsbroschyren och diskutera den

Om hon...

PLANERAR GRAVIDITET

Om hon har...

OPLANERAD GRAVIDITET

Vid epilepsi är valproat kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling

Förklara att användning av preventivmedel får upphöra först efter att behandlingen med valproat har avslutats fullständigt

Patienten ska fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren

- I. Informera patienten och patientens partner om riskerna
 - för det ofödda barnet vid exponering för valproat i livmodern
 - med obehandlade anfall under graviditet
- II. Hänvisa omedelbart patienten till specialistläkaren för möjligt byte till en alternativ behandling.
- III. Säg till patienten att hon ska fortsätta att ta valproat fram till besöket hos specialistläkaren

Förse patienten med patientinformationsbroschyren

Hänvisa din patient och patientens partner till:

- gynekolog/förlossningsläkare/ barnmorska
- en specialist med erfarenhet inom teratologi för att inleda lämplig graviditetsuppföljning (inklusive övervakning av fosterutvecklingen för att upptäcka möjliga neuralrörsdefekter eller andra missbildningar)

SPECIALISTLÄKARE som förskriver valproat till kvinnor som kan bli gravida och har **BIPOLÄR SJUKDOM**

FÖRSTA recept på valproat

FÖRNYAT recept på valproat

INGA
GRAVIDITETSPLANER

Endast om:

- inga andra behandlingar är effektiva eller tolereras
- graviditetstestet är negativt

Utvärdera behandlingen
åtminstone årligen

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- Risken för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern**
- Att användning av **ett effektivt preventivmedel** är obligatoriskt (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet
 - hänvisa till preventivrådgivning vid behov
- Behovet att:**
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - planera för en graviditet
 - utvärdera behandlingen av den bipolära sjukdomen med **specialistläkaren årligen**

Fyll i riskgranskningsblanketten vid
behandlingsstart och vid varje årligt besök.
Förse patienten med patientinformationsbroschyren.

Förklara att om hon tror att hon är gravid eller blir gravid **ska hon fortsätta att ta valproat och kontakta en specialistläkare omedelbart.**

FÖR ALLA PATIENTER: fyll i den **årliga riskgranskningsblanketten** (i 2 exemplar) vid behandlingsstart och årligen; förse patienten med **patientinformationsbroschyren** och diskutera den

till kvinnor

PLANERAR
GRAVIDITET

OPLANERAD
GRAVIDITET

Vid bipolär sjukdom är valproat kontraindicerat under graviditet

Byt till alternativ behandling före
graviditet

Patienten ska fortsätta att ta valproat
och omedelbart kontakta en
specialistläkare

Informera patienten och patientens partner om riskerna

- för det ofödda barnet vid exponering för valproat i livmodern
- med obehandlad bipolär sjukdom under graviditet

- Förklara att användning av preventivmedel får upphöra först efter att behandlingen med valproat har avslutats fullständigt.
- Valproat bör sättas ut gradvis över några veckor för att undvika återfall¹.

- Sätt ut valproat
- Byt till alternativ behandling:
när patienten påbörjar den alternativa behandlingen rekommenderas en snabb minskning av valproatdosen med samtidig ökning av dosen av den alternativa behandlingen².

Hänvisa din patient och patientens partner till:

- gynekolog/förlossningsläkare/barnmorska
- en specialist med erfarenhet inom teratologi för att inleda lämplig graviditetsuppföljning (inklusive övervakning av fosterutvecklingen för att upptäcka möjliga neuralrörsdefekter eller andra missbildningar).

Fyll i riskgranskningsblanketten vid
behandlingsstart och vid varje årligt besök.
Förse patienten med patientinformationsbroschyren.

ALLMÄNLÄKARE vars patienter är kvinnor som kan bli gravida, vilka har **BIPOLÄR SJUKDOM** och tar **valproat**

Om hon...

INTE PLANERAR
EN GRAVIDITET

Vid varje besök...

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- I. Riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern
- II. Att användning av **ett effektivt preventivmedel** är obligatoriskt (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet
- III. Behovet att:
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - **planera** för en graviditet
 - **utvärdera** behandlingen av den bipolära sjukdomen med **specialistläkaren årligen**

Förse patienten med patientinformationsbroschyren



Förklara att om hon tror hon är gravid eller blir gravid **ska hon fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren.**

FÖR ALLA PATIENTER: förse patienten med
patientinformationsbroschyren och diskutera den

Om hon...

PLANERAR
GRAVIDITET

Om hon har...

OPLANERAD
GRAVIDITET

Vid bipolär sjukdom är valproat kontraindicerat under graviditet

Förklara att användning av preventivmedel får upphöra först efter att behandlingen med valproat har avslutats fullständigt

Patienten ska fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren

- I. Informera patienten och patientens partner om riskerna
 - för det ofödda barnet vid exponering för valproat i livmodern
 - med obehandlad bipolär sjukdom under graviditet
- II. Hänvisa **omedelbart patienten till specialistläkaren** för byte till en alternativ behandling

Förse patienten med patientinformationsbroschyren

Hänvisa din patient och patientens partner till:

- gynekolog/förlossningsläkare/ barnmorska
- en specialist med erfarenhet inom teratologi för att inleda lämplig graviditetsuppföljning (inklusive övervakning av fosterutvecklingen för att upptäcka möjliga neuralrörsdefekter eller andra missbildningar).

GYNEKOLOGER, FÖRLOSSNINGSLÄKARE, BARNMORSKOR, SJUKSKÖTERSKOR vars patienter är flickor och kvinnor som kan bli gravida och tar **valproat**

FLICKOR och ICKE-GRAVIDA KVINNOR
som tar valproat

▶ Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- I. Riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern
- II. Att användning av ett **effektivt preventivmedel** är obligatoriskt (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet
- III. **Behovet att:**
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - **planera** för en graviditet
 - utvärdera behandlingen med **specialistläkaren årligen**

▶ Förse patienten med patientinformationsbroschyren



Förklara att om hon tror hon är gravid eller blir gravid **ska hon fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren.**

FÖR ALLA PATIENTER: förse patienten med patientinformationsbroschyren och diskutera den

Vid epilepsi är valproat kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

Vid bipolär sjukdom är valproat kontraindicerat under graviditet.

När en kvinna konsulterar dig på grund av
UPPTÄCKT GRAVIDITET:
HÄNVISA HENNE TILL 2 SPECIALISTER



Specialist 1

En specialist inom den sjukdom för vilken valproat har förskrivits för utvärdering och rådgivning om byte och utsättning av behandlingen, om lämpligt för patienten.



Specialist 2

En specialist inom teratologi för att inleda lämplig graviditetsuppföljning (inklusive övervakning av fosterutvecklingen för att upptäcka möjliga neuralrörsdefekter eller andra missbildningar) samt för utvärdering och rådgivning.



Förse patienten med patientinformationsbroschyren

APOTEKSPERSONAL som ger råd till flickor och kvinnor som kan bli gravida och tar **valproat**

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- I. Riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar hos foster som exponeras för valproat i livmodern
- II. Att användning av **ett effektivt preventivmedel** är obligatoriskt (helst intrauterina inlägg, eller implantat, eller 2 komplementära preventivmedel inklusive en barriärmetod)
 - även om patienten har amenorré
 - utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat
 - oberoende av sexuell aktivitet.
- III. **Behovet att:**
 - genomföra graviditetstester vid behov under behandlingen
 - **planera** för en graviditet
 - utvärdera behandlingen med **specialistläkaren** årligen.

FÖR ALLA PATIENTER: förse patienten med patientinformationsbroschyren

Vid epilepsi är valproat kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

Vid bipolär sjukdom är valproat kontraindicerat under graviditet.

Om utbildningsmaterialet

PATIENTKORTET

- Säkerställ att det ges till patienterna
- Diskutera det varje gång valproat expedieras
- Instruera patienten att alltid ha kortet med sig.

PATIENTINFORMATIONSBROSYR

- Säkerställ att patienten har fått den.



Förklara att om hon tror hon är gravid eller blir gravid **ska hon fortsätta att ta valproat och omedelbart kontakta specialistläkaren.**

3

Vilka är riskerna med valproat under graviditet?

Användning av valproat under graviditet är skadligt för fostret. Barn som exponeras för valproat i livmodern löper högre risk för:

- medfödda missbildningar
- neurologiska utvecklingsstörningar.

Riskerna är dosrelaterade. Det finns ingen dosnivå där det är riskfritt. Alla doser av valproat under graviditet kan vara skadliga för det ofödda barnet. Barn som exponeras för valproat under graviditet löper samma risker oavsett för vilken indikation valproat har förskrivits.

Både monoterapi och polyterapi med valproat och andra antiepileptika har ofta förknippats med onormala graviditetsutfall.

Exponering för valproat i livmodern kan också leda till

- unilateral eller bilateral hörselnedsättning eller dövhet, som kanske inte är reversibla⁴
- ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

Tillgängliga bevis tyder inte på att tillskott av folsyra förhindrar fosterskador orsakade av exponering för valproat⁵.

1. Medfödda missbildningar

Ca 11 %³ av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat som monoterapi under graviditeten, hade allvarliga medfödda missbildningar.

Detta är större än risken för allvarliga missbildningar i den allmänna befolkningen (ca 2–3 %).

Tillgängliga data visar en ökad incidens för mindre eller större missbildningar. De vanligaste typerna av missbildningar inkluderar

- neuralrörsdefekter
- ansiktsdysmorfier
- läpp- och gomspalt
- kranioskenos
- defekter i hjärta och njurar och urogenitala defekter
- missbildning i extremiteter (inklusive bilateral aplasi i strålbenet)
- multipla anomalier som involverar olika kroppssystem.

Risk för medfödda missbildningar



3

Vilka är riskerna med valproat under graviditet?

2. Neurologiska utvecklingsstörningar

- Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på mental och fysisk utveckling hos de exponerade barnen.
- Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger **och det kan inte uteslutas att risken föreligger under hela graviditeten.**
- Upp till 30–40 % av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, är försenade i sin tidiga utveckling, såsom:^{6–9}
 - att prata och gå senare
 - lägre intellektuell förmåga
 - språksvårigheter (tal och förståelse)
 - minnesproblem.
- Intelligenskvoten (IQ) uppmätt hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7–10 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptiska läkemedel¹⁰.
Data för långtidseffekter är begränsade.
- Ökad risk hos barn som exponerats för valproat i livmodern jämfört med befolkningen som inte exponerats:
 - uppmärksamhets- och aktivitetsstörning (ADHD)¹¹: ungefär 1,5 gånger högre
 - autismspektrumstörning¹²: cirka 3 gånger högre
 - autism under barndomen¹²: cirka 5 gånger högre

Ökad risk hos barn som exponerats för valproat i livmodern

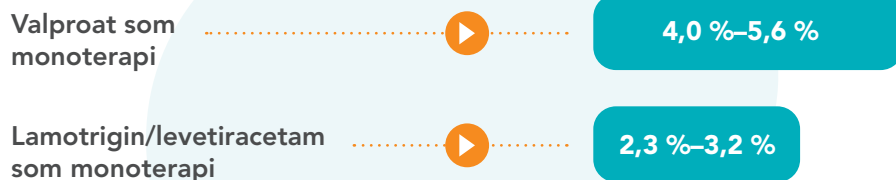


1

Vad du behöver veta när det gäller den eventuella risken för barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen

En retrospektiv observationsstudie i 3 nordiska länder tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn (från 0 till 11 års ålder) vars pappor behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi.

Jämförelse av den justerade kumulativa risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam



Den poolade justerade riskkvoten för neurologiska utvecklingsstörningar totalt som erhöles från metaanalysen av dataseten var 1,50 (95 % konfidensintervall: 1,09, 2,07).

Studien var inte tillräckligt omfattande för att undersöka sambanden med specifika subtyper av neurologiska utvecklingsstörningar (det sammansatta effektmåttet inkluderade autismspektrumtillstånd, intellektuell funktionsnedsättning, kommunikationsstörningar, uppmärksamhetsstörningar med eller utan hyperaktivitet, rörelsestörningar). På grund av begränsningar i studien, inklusive eventuell sammanblandning av indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna, är orsakssambandet med valproat möjligt, men anses inte vara bekräftat.

Studien utvärderade inte risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen (dvs. nya spermier som inte exponerats för valproat har hunnit bildas).

Den observerade eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar efter faderns exponering inom 3 månader före befruktningen är mindre än den kända risken för neurologiska utvecklingsstörningar efter moderns exponering under graviditet.

2

I vilken roll behandlar du manliga patienter med epilepsi eller bipolär sjukdom?

- Det rekommenderas att behandling med valproat inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom.

SPECIALISTLÄKARE och ALLMÄNLÄKARE

Förklara/påminn om och säkerställ att patienten förstår

- Den eventuella risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen.
- Studien utvärderade inte risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen.
- Som en försiktighetsåtgärd, för en regelbunden diskussion med patienten om behovet:
 - Att överväga en **effektiv preventivmetod**, både för patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under 3 månader efter att behandlingen avslutats
 - Att konsultera en specialistläkare för att **diskutera behandlingsalternativ** när de planerar att skaffa barn och innan de slutar använda preventivmedel.
- De manliga patienterna ska **inte donera spermier** under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.

Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten.

För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall.

En specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi och/eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.

Förse patienten med patientinformationsbroschyren

APOTEKSPERSONAL

- Säkerställ att patienten fått patientinformationsbroschyren samt patientkortet

REFERENSER

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

ANTECKNINGAR

