

Informasjon om risiko for kvinnelige pasienter og gravide kvinner ved bruk av valproat (Orfiril, Orfiril long, Orifiril retard)

Risiko for fosterskader ved bruk under graviditet

Les nøye gjennom denne brosjyren før du forskriver valproat til kvinner.

Denne brosjyren er en del av risikominimeringstiltakene i det graviditetsforebyggende programmet til valproat og skal også sørge for at kvinner som behandles med valproat under et svangerskap, eksponeres så lite som mulig.

Informasjon om valproat er også å finne elektronisk på felleskatalogen.no

INNHold

Hensikten med denne veiledningen

Kortversjon

- 1. Informasjoner om medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser**
 - 1. Medfødte misdannelser
 - 2. Utviklingsforstyrrelser
- 2. De forskjellige medisinske fagpersonenes rolle**
- 3. Betingelser for forskrivning av valproat:
Graviditetsforebyggende program**
- 4. Behandling med valproat hos kvinner**
 - A. Kvinnelig pasient – førstegangs forskrivning
 - B. Fertile kvinner som ikke planlegger svangerskap
 - C. Fertile kvinner som planlegger svangerskap
 - D. Kvinner som utilsiktet blir gravide
- 5. Omstilling eller seponering av behandling med valproat**
 - Kvinner med bipolare lidelser
 - Kvinner med epilepsi

Litteraturfortegnelse

HENSIKTEN MED DENNE VEILEDNINGEN

Denne veiledningen for medisinsk fagpersonell er en del av opplæringsmateriellet som gjelder det graviditetsforebyggende programmet for **valproat**.

Målet er å gi informasjon om den teratogene risikoen som foreligger ved bruk av valproat under et svangerskap, om nødvendige tiltak for å redusere risikoen for den kvinnelige pasienten og å sørge for at den kvinnelige pasienten har fått tilstrekkelig informasjon.

Veiledningen inneholder aktuell informasjon om risikoen for **medfødte misdannelser** og **nevrologiske utviklingsforstyrrelser** hos barn som ble eksponert for valproat under svangerskapet.

Type risiko hos barn som ble eksponert for valproat under svangerskapet er de samme, uavhengig av hvilken indikasjon valproat ble forskrevet til. Derfor gjelder de beskrevne tiltakene for risikominimering i denne veiledningen, ved bruk av valproat, uavhengig av indikasjon.

Til det medisinske fagpersonellet som denne veiledningen er ment for, hører blant annet: spesialister som behandler pasienter med epilepsi eller bipolare lidelser, fastleger, gynekologer/fødselsleger, helsesøstre, jordmødre, og farmasøyter på apotek

Opplæringsmateriellet til valproat gjelder for jenter og fertile kvinner som behandles med valproat og omfatter:

- pasientveiledning,
- skjema om risiko for fosterskade ved behandling med valproat
- pasientkort (ligger i pakningen).

Bruk denne brosjyren sammen med pasientveiledningen.

Du må utlevere et eksemplar av **pasientveiledningen** til alle dine kvinnelige pasienter som blir behandlet med valproat – jenter og fertile kvinner (eller deres foreldre/verge eller omsorgsperson for mindreårige, kvinnelige pasienter eller pasienter som ikke er i stand til å ta en fundert avgjørelse på egenhånd).

Skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat skal brukes idet behandlingen innledes, ved spesialistens årlige vurdering av behandling med valproat, samt i tilfelle svangerskap som måtte oppstå i løpet av behandlingen.

Et **pasientkort** vil ligge i pakningen, som en del av pakningsvedlegget.

For mindreårige, kvinnelige pasienter eller kvinnelige pasienter som ikke er i stand til å foreta funderte avgjørelser på egenhånd, skal informasjon og råd om pålitelige prevensjonsmetoder og bruk av valproat i løpet av et svangerskap gis til pasientens foreldre/verge/omsorgsperson, og det skal sikres at de forstår innholdet fullstendig.

Vi ber deg lese gjennom den mest aktuelle versjonen av faginformatjon før du forskriver valproat.

KORTVERSJON

Bruk av valproat/valproinsyre under et svangerskap assosieres med følgende:

- økt risiko for medfødte misdannelser,
- økt risiko for utviklingsforstyrrelser.

SPESIALISTER OG FASTLEGER*:

Behandling med valproat skal bare innledes hos jenter (inkludert barn) og kvinner dersom annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres

Før behandlingen med valproat innledes hos en fertil kvinne, må svangerskap utelukkes. Det må på forhånd foreligge en negativ blodplasmabasert svangerskapstest. Resultatet må være bekreftet av medisinsk fagpersonell.

Behandling av jenter og fertile kvinner med valproat skal vurderes regelmessig og minst én gang årlig.

Kvinnelig pasient – førstegangs forskrivning

1. Behandling med valproat skal bare innledes dersom det ikke finnes annen egnet behandling.
2. Informer den kvinnelige pasienten om risiko ved bruk av valproat dersom valproat brukes under svangerskap.
3. Informer den kvinnelige pasienten om at det er tvingende nødvendig å bruke et pålitelig prevensjonsmiddel uten avbrudd i løpet av hele den tiden pasienten behandles med valproat.
4. Fortell den kvinnelige pasienten at hun snarest må oppsøke lege dersom hun har mistanke om at hun er gravid.

Fertile kvinner som ikke planlegger svangerskap

1. Vurder ved hvert besøk om behandlingen med valproat fremdeles er egnet for den kvinnelige pasienten.
2. Informer den kvinnelige pasienten om risikoen ved valproat dersom det brukes under svangerskap.
3. Påminn den kvinnelige pasienten ved hvert besøk om at det er tvingende nødvendig å bruke et pålitelig prevensjonsmiddel uten avbrudd i løpet av hele den tiden pasienten behandles med valproat.
4. Påminn den kvinnelige pasienten ved hvert besøk om at hun øyeblikkelig må oppsøke lege dersom hun har mistanke om at hun er gravid.

Fertile kvinner som planlegger svangerskap

1. Påminn den kvinnelige pasienten om risikoen ved bruk av valproat dersom middelet brukes under svangerskap.
2. Seponer behandlingen med valproat, og bytt til annen egnet behandling (se avsnitt 5 i denne veiledningen).
3. Påminn den kvinnelige pasienten om at slikt bytte krever tid.

4. Informer den kvinnelige pasienten om at hun først må avbryte bruk av prevensjonsmidler når valproat er endelig seponert.

Kvinner som utilsiktet blir gravide

1. Avtal øyeblikkelig en konsultasjon med den kvinnelige pasienten.
2. Forklar henne hvorfor hun skal fortsette behandlingen frem til dagen for konsultasjonen
3. Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten og hennes partner har forstått risikoen ved bruk av valproat under graviditet, og henvis henne til ytterligere rådgivning hos en spesialist.
4. Seponer behandlingen med valproat, og bytt til annen egnet behandling. (se avsnitt 5 i denne veiledningen).

GYNEKOLOGER/FØDSELSLEGER, HELSESØSTRE OG JORDMØDRE

1. Gi råd om prevensjonsmetoder og svangerskapsplanlegging.
2. Gi informasjon om risikoen ved bruk av valproat under et svangerskap.
3. Dersom en kvinne som bruker valproat blir gravid, må hun umiddelbart henvises til en spesialist for å revurdere valproat behandlingen og vurdere annen behandling.
4. Kvinner som er eksponert for valproat under svangerskap, skal henvises sammen med partner til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler, for rådgivning om eksponering under svangerskapet.

FARMASØYT PÅ APOTEK*:

1. Forsikre deg om at pasientkortet i pakningen utleveres og at den kvinnelige pasienten forstår innholdet der.
2. Påminn den kvinnelige pasienten om risikoen for fosterskader og om nødvendigheten av pålitelige prevensjonsmetoder.
3. Advar den kvinnelige pasienten innstendig mot å stoppe bruken av valproat og be henne oppsøke lege øyeblikkelig dersom det foreligger mistanke om svangerskap.

*Mer informasjon finner du i avsnitt 2 i denne veiledningen.

1. INFORMASJON OM MEDFØDTE MISDANNELSER OG UTVIKLINGSFORSTYRRELSER

Valproat/valproinsyre er et virkestoff med kjente teratogene effekter, som kan føre til medfødte misdannelser. I tillegg viser tilgjengelige data at eksponering for valproat i mors liv kan være assosiert med økt risiko for utviklingsforstyrrelser. Disse risikoene beskrives kort nedenfor.

1. MEDFØDTE MISDANNELSER

Data fra to metaanalyser (inkludert registre og kohortstudier) har vist at 10,73 % (95 %-konfidensintervall: 8,16-13,29 %)¹ til 10,93 % (95 %-konfidensintervall: 8,91-13,13 %)² av barna av kvinner med epilepsi som gjennomførte en monobehandling med valproat under et svangerskap, hadde medfødte misdannelser. Dette betyr en større risiko for alvorlige misdannelser enn hos den generelle befolkningen, hvor risikoen ligger på ca. 2-3 %¹. De tilgjengelige dataene viser at risikoen er doseavhengig. Risikoen er størst ved høye doser (mer enn 1 g daglig). Utfra de tilgjengelige dataene er det ikke mulig å fastlegge en terskeldose som angir at lavere doser er uten risiko.

Blant de hyppigste misdannelsene kan nevnes nevrالرrdefekter, ansiktsdysmorfier, leppekjevne-ganespalter, kranienose, skader på hjerte, nyrer, urogenitaltrakt, ekstremiteter (inkludert bilateral aplasi av radius), samt en rekke anomalier i forskjellige kroppssystemer.

2. UTVIKLINGSFORSTYRRELSER

Eksponering for valproat i mors liv kan ha uønskede effekter på barnets mentale og fysiske utvikling. Risikoen ser ut til å være doseavhengig, men utfra de tilgjengelige dataene er det ikke mulig å fastlegge en terskeldose som angir at lavere doser er uten risiko. Det foreligger ingen sikre kunnskaper om nøyaktig i hvilket svangerskapsstadium det foreligger risiko for disse effektene. Det kan ikke utelukkes at det foreligger en mulig risiko uavhengig av når i løpet av svangerskapet det oppstår eksponering.

Studier³⁻⁶ med førskolebarn som ble eksponert for valproat i mors liv, viser at opptil 30-40 % av barna hadde forsinket utvikling i småbarnsalder. De begynner for eksempel å snakke og gå senere, har nedsatte mentale evner, lav språkkompetanse (snakke og forstå) og lider av hukommelsesproblemer.

Undersøkelser har vist at hos skolebarn på 6 år som var eksponert for valproat i mors liv, lå intelligenskvotienten (IQ) i gjennomsnitt 7-10 poeng lavere enn hos barn som ble eksponert for andre antiepileptika⁷. Selv om andre, utenforliggende faktorer kan ha betydning, er det imidlertid klart at risikoen for reduserte intellektuelle evner hos barn som ble eksponert for valproat, kan være økt, uavhengig av morens IQ.

Det foreligger bare begrensede data om langtidsvirkninger.

De tilgjengelige dataene viser at barn som ble eksponert for valproat i mors liv, har økt risiko for autismespekterforstyrrelser (ca. 3-ganger mer) og barneautisme (ca. 5-ganger mer) sammenliknet med den generelle studiepopulasjonen⁸.

Begrensede data antyder at barn som ble eksponert for valproat i mors liv, har større sannsynlighet for å utvikle symptomer på oppmerksomhets-/hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD).⁹

2. DE FORSKJELLIGE MEDISINSKE FAGPERSONENES ROLLE*

SPESIALIST:

- Diagnose
- Innlede behandlingen, dersom det er gjennomført en svangerskapstest på forhånd (dvs. blodplasmabasert svangerskapstest) som viste negativt resultat.
- Forklare risikoen for misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, dersom valproat brukes under svangerskapet og forsikre seg om at den kvinnelige pasienten har forstått risikoen.
- Levere pasientveiledningen til kvinnen og påminne om at informasjonen om bruk av valproat hos fertile kvinner og risikoen ved bruk av valproat under et svangerskap også kan finnes på Felleskatalogen.no
- Rådgivning angående pålitelige prevensjonsmetoder
- Årlig vurdering av behov for behandlingen, og ved behov ad hoc-vurdering av behandlingen
- Omstilling og seponering
- Fylle ut skjemaet om risiko for fosterskader ved behandling med valproat sammen med den kvinnelige pasienten:
 - idet behandlingen innledes,
 - ved hvert årlig besøk,
 - når en kvinnelig pasient ber om råd fordi hun planlegger et svangerskap eller utilsiktet er blitt gravid.
- I tilfelle eksponering under svangerskap, skal kvinnen henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler, slik at han/hun kan vurdere og informere om hvilke effekter eksponeringen har.

FASTLEGER:

- Henvis kvinnen til en spesialist, slik at vedkommende kan bekrefte diagnosen epilepsi eller bipolar lidelse, og behandlingen kan innledes.
- Forsikre deg om at behandlingen fortsetter som forskrevet.
- Påminn kvinnen om det årlige besøket hos spesialist. Gi utførlig informasjon om risikoen ved bruk av valproat under graviditet, og forsikre deg om at kvinnen har forstått risikoen.
- Gi råd om pålitelige prevensjonsmetoder.
- Henvis kvinnen til spesialist dersom hun ber om råd vedrørende graviditet.
- Henvis kvinnen til spesialist dersom behandlingen skal endres eller seponeres eller dersom hennes tilstand blir verre.
- Lever pasientveiledningen til kvinnen og *{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene:}* <påminne om at informasjonen om bruk av valproat av kvinner i fruktbar alder og risikoene ved valproat ved bruk under et svangerskap også kan finnes på Internett på <nettside>>.

GYNEKOLOGER/FØDSELSLEGER, HELSESØSTRE OG JORDMØDRE

- Gi råd om pålitelige prevensjonsmetoder.
- Sørg for at kvinnen får/har fått utførlig informasjon om risikoen ved bruk av valproat under et svangerskap, og forsikre deg om at kvinnen har forstått denne risikoen.
- Henvis kvinnen til spesialist dersom hun ber om råd vedrørende behandling av sykdommen under graviditet.
- Dersom kvinnen ønsker råd som gjelder svangerskap, skal du henvide henne og partneren hennes til en spesialist med erfaring i embryonal toksikologi eller prenatalmedisin. Spesialisten kan da vurdere virkningen av eksponering under svangerskapet og informere tilsvarende.

FARMASØYTER:

- Forsikre deg om at pasientkortet (ligger i pakken) utleveres sammen med legemidlet ved hver ekspedisjon og at kvinnen forstår innholdet.
- Minn om sikkerhetsanvisningene, særlig om nødvendigheten av å bruke pålitelige prevensjonsmetoder.
- Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen.
{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene:} <påminn henne om at informasjonen om bruk av valproat av kvinner i fruktbar alder og risikoene ved valproat ved bruk under et svangerskap også kan finnes på Internett på www.desitin.no, www.felleskatalogen.no
- Advar kvinnen innstendig mot å stoppe bruken av valproat på egen hånd. Be henne om å oppsøke lege øyeblikkelig dersom hun planlegger eller det er mistanke om svangerskap.
- Utlever valproat i originalemballasjen, som har en varselhenvisning på den ytre pakken.

*Se også anbefalingene i avsnitt 4 i denne veiledningen.

3. BETINGELSER FOR FORORDNING AV VALPROAT: GRAVIDITETSFOREBYGGENDE PROGRAM

Valproat er et virksomt legemiddel til behandling av epilepsi og bipolare lidelser.

For jenter (inkludert barn) og fertile kvinner skal behandling med valproat innledes og overvåkes av en spesialist med erfaring i å behandle epilepsi eller bipolare lidelser.

Valproat skal bare brukes av jenter og fertile kvinner dersom andre behandlinger ikke er virksomme eller ikke tåles.

Valproat-behandling av **jenter og fertile kvinner** skal kun innledes såfremt betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (beskrives nedenfor) overholdes.

Betingelser i det graviditetsforebyggende programmet

Forskrivende lege må sikre:

- at alle kvinnelige pasienter vurderes utfra deres reproduksjonsevne,
- at kvinnen involveres i prosessen og at det tas hensyn til hennes individuelle situasjon. Det må sikres at hun er klar over risikoen og har forstått tiltakene som er nødvendige for å minimalisere risikoen. Behandlingsalternativer skal diskuteres.
- at den kvinnelige pasienten har forstått og bekreftet risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert konsekvensene av disse for barn som eksponeres for valproat i mors liv,
- at den kvinnelige pasienten forstår nødvendigheten av å gjennomgå en svangerskapstest både før behandlingen innledes og (såfremt nødvendig) mens behandlingen pågår,
- at den kvinnelige pasienten får rådgivning om svangerskapsprevensjon og at hun er i stand til å bruke pålitelige prevensjonsmetoder* uten avbrudd gjennom hele den tiden behandlingen med valproat varer,
- at den kvinnelige pasienten forstår nødvendigheten av en regelmessig (minst årlig) vurdering av behandlingen, som skal gjennomføres av en spesialist med erfaring i behandling av epilepsi eller bipolare lidelser,
- at den kvinnelige pasienten forstår nødvendigheten av å oppsøke lege straks hun planlegger et svangerskap for tidsnok å sikre diskusjon og omstilling til alternativ behandling, før befruktning og før prevensjonsmetoden avbrytes,
- at den kvinnelige pasienten forstår nødvendigheten av å oppsøke lege øyeblikkelig dersom hun blir gravid,
- at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen og
- at den kvinnelige pasienten bekrefter at hun har forstått farene og de nødvendige forsiktighetstiltakene i forbindelse med bruken av valproat (Skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat).

Disse betingelsene gjelder også for kvinner som ikke er seksuelt aktive, dersom forskrivende lege har grunnlag for å mene at et mulig svangerskap ikke kan utelukkes.

*Det skal brukes minst én pålitelig prevensjonsmetode (helst en brukeruavhengig prevensjonsform, som f.eks. et intrauterint pessar, spiral eller implantat) eller to prevensjonsmidler som utfyller hverandre, inkludert en barrieremetode. Ved valg av

prevensjonsmetode skal det tas hensyn til den kvinnelige pasientens individuelle situasjon og hun bør involveres i prosessen for å sikre hennes medvirkning og at hun overholder de valgte tiltakene. Selv dersom det foreligger amenoré, må den kvinnelige pasienten følge samtlige anbefalinger om pålitelig prevensjon.

4. BEHANDLING MED VALPROAT HOS KVINNER

A. KVINNELIG PASIENT – FØRSTEGANGS FORSKRIVNING

Gå frem som følger dersom du etter medisinsk vurdering ønsker å forskrive valproat til en kvinne (inkludert barn) for første gang:

- 1. Bekreft at behandling med valproat er egnet for den kvinnelige pasienten.**
 - Du må ha kontrollert at andre behandlinger ikke er virksomme eller ikke tåles.
- 2. Forklar den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson følgende, og forviss deg om at de har forstått alt fullt og helt:**
 - Før førstegangs forskrivning må et svangerskap være utelukket, idet det er blitt gjennomført en svangerskapstest på forhånd (dvs. blodplasma-basert svangerskapstest) som ble påvist negativ. I løpet av behandlingen må det gjennomføres svangerskapstester (såfremt nødvendig).
 - Risiko for svangerskapet som er assosiert med grunnsykdommen.
 - Risikoen ved å bruke valproat under et svangerskap.
 - Nødvendigheten av å bruke en pålitelig prevensjonsmetode uten avbrudd gjennom hele behandlingens varighet for å unngå utilsiktet svangerskap.
 - Nødvendigheten av at en spesialist regelmessig (minst én gang årlig) revurderer kvinnens behandling.
 - Nødvendigheten av at kvinnen oppsøker lege øyeblikkelig dersom hun blir gravid.
- 3. Anbefalinger dersom valproat forskrives til jenter:**
 - Avvent riktig tidspunkt for å gi råd om prevensjonsmidler og svangerskapsprevensjon (henvis til en rådgivende spesialist ved behov).
 - Forklar for foreldre/verge/omsorgsperson (og barnet såfremt hun er gammel nok) om risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser.
 - Forklar foreldrene/vergen/omsorgspersonen (og barnet såfremt hun er gammel nok) om at det er viktig å oppsøke en spesialist så snart jenten som behandles med valproat, får sin første menstruasjon.
 - Vurder hvert år på nytt om behandlingen er nødvendig, og vurder alternative behandlingsformer for jenter som har fått sin første menstruasjon.
 - Vurder alle muligheter for å omstille jenten på alternative behandlinger før hun når voksen alder.
- 4. Forskrivende lege: Gi et eksemplar av pasientveiledningen til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.**

5. Farmasøyter:

- Forsikre deg om at pasientkortet utleveres sammen med hver forskrivning av valproat og at den kvinnelige pasienten forstår innholdet der.
- Gjør den kvinnelige pasienten oppmerksom på at hun skal oppbevare pasientkortet.
- Informer om sikkerhetsanvisningene, særlig om nødvendigheten av å bruke pålitelige prevensjonsmetoder.
- Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen, og *{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene}* <påminn henne om at informasjonene om bruken av valproat også er å finne på Internett på www.desitin.no, www.felleskatalogen.no
- Advar innstendig mot å stoppe behandling med valproat uten etter samråd med lege. Be henne oppsøke lege øyeblikkelig dersom hun planlegger graviditet eller om det er mistanke om svangerskap.
- Utlever valproat i originalemballasjen, som har en varselhenvisning på den ytre pakken.

6. Opplysninger til spesialisten:

- Fyll ut skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat sammen med kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson:
 - Dette skjemaet skal sikre at kvinnen har forstått risikoen og forholdsreglene ved bruk av valproat.
 - Oppbevar et eksemplar av skjemaet som bør fylles ut årlig, for å bekrefte i de medisinske pasientdokumentene (i elektronisk form, såfremt mulig) at det er gitt opplysninger om risiko, og gi et eksemplar til kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

7. Foreta en ny vurdering av nødvendigheten av behandlingen dersom kvinnen planlegger svangerskap eller dersom hun har blitt fertil.

B. FERTILE KVINNER SOM IKKE PLANLEGGER SVANGERSKAP

Gå frem som følger dersom du etter medisinsk vurdering vil forordne valproat til en kvinnelig pasient på nytt:

1. Bekreft at behandling med valproat er egnet for kvinnen.

- Du må ha kontrollert at andre behandlinger ikke er virksomme eller ikke tåles.
- Sørg for å gjennomføre en revurdering av behandlingen regelmessig (minst årlig).

2. Forklar følgende for kvinnen, og forsikre deg om at hun også forstår:

- Risiko for svangerskapet som er assosiert med grunnsykdommen.
- Risikoen ved å bruke valproat under et svangerskap.
- Nødvendigheten av å bruke en pålitelig prevensjonsmetode uten avbrudd gjennom hele behandlingens varighet for å unngå utilsiktet svangerskap og ved behov ta en svangerskapstest (blodplasma-basert svangerskapstest).
- Nødvendigheten av at kvinnen oppsøker lege øyeblikkelig dersom hun blir gravid.
- Nødvendigheten av å gjennomføre en revurdering av behandlingen regelmessig (minst årlig).

3. Informer om prevensjonsmetoder og henvis henne eventuelt til et rådgivningskontor for gravide.

4. Forskrivende lege: Gi et eksemplar av pasientveiledningen til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

5. Farmasøyter:

- Forsikre deg om at pasientkortet utleveres sammen med hver forordning av valproat og at den kvinnelige pasienten forstår innholdet der.
- Gjør den kvinnelige pasienten oppmerksom på at hun skal oppbevare pasientkortet.
- Informer om sikkerhetsanvisningene, særlig om nødvendigheten av å bruke pålitelige prevensjonsmetoder.
- Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen, og *{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene:}* <påminn henne om at informasjonene om bruken av valproat også er å finne på Internett på www.desitin.no, www.felleskatalogen.no
- Advar innstendig mot å stoppe behandling med valproat uten etter samråd med lege. Be henne oppsøke lege øyeblikkelig dersom hun planlegger graviditet eller hun har mistanke om svangerskap.
- Utlever valproat i originalemballasjen, som har en varselhenvisning på den ytre pakken.

6. Opplysninger til spesialisten:

- Fyll ut skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat sammen med kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson:
- Dette skjemaet skal sikre at kvinnen har fullstendig forstått risikoen og forholdsreglene ved bruk av valproat.
- Oppbevar et eksemplar av skjemaet som bør fylles ut årlig, for å bekrefte i de medisinske pasientdokumentene (i elektronisk form, såfremt mulig) at det er gitt opplysninger om risiko, og gi et eksemplar til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

7. Foreta en ny vurdering av nødvendigheten av behandlingen dersom den kvinnelige pasienten planlegger et svangerskap.

C. FERTILE KVINNER SOM PLANLEGGER SVANGERSKAP

1. Forsikre deg om at kvinnen forstår risikoen for medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser, og minn henne om dette.

- Informer kvinnen om at bruk av valproat under et svangerskap kan føre til alvorlig utviklingshemming hos barnet.
- Inntak av folsyre før svangerskapet kan redusere risikoen for nevrالرrdefekter som foreligger ved alle svangerskap. Imidlertid fremgår det ikke av tilgjengelige data at inntak av folsyre forhindrer fødselsskader eller misdannelser som er betinget av eksponering for valproat.¹⁰
- Informer også kvinnen om risikoen ved krampeanfallet eller bipolare lidelser som ikke blir behandlet.

2. Seponer behandlingen med valproat og omstill til et annet behandlingsalternativ dersom dette er mulig:

- Informasjon om omstilling eller seponering av behandlingen med valproat finner du i avsnitt 5 i denne veiledningen.
- Forklar pasienten at prevensjon først skal avsluttes etter at omstilling til annen behandling er fullført.
- Fastleger må henvise den kvinnelige pasienten til en spesialist dersom det skal finne sted en omstilling eller en seponering.

3. Henvis den kvinnelige pasienten til en spesialist for svangerskapsrådgivning.

4. Be den kvinnelige pasienten oppsøke fastlegen og spesialisten straks hun har mistanke om at hun kan være gravid eller et svangerskap er bekreftet.

- På den måten kan en egnet oppfølging av svangerskapet innledes.
- Til dette hører prenatal overvåking for å identifisere mulige nevrالرrdefekter eller andre misdannelser.
- Dersom en kvinne ønsker råd som gjelder svangerskap, skal du henvise henne og partneren hennes til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler, slik at spesialisten kan vurdere virkningen av eksponering under svangerskapet og kan informere tilsvarende.

5. Forskrivende lege: Gi et eksemplar av pasientveiledningen til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

6. Farmasøyter:

- Forsikre deg om at pasientkortet utleveres sammen med hver forordning av valproat og at den kvinnelige pasienten forstår innholdet der.
- Gjør den kvinnelige pasienten oppmerksom på at hun skal oppbevare pasientkortet.
- Informer om sikkerhetsanvisningene, særlig om nødvendigheten av å bruke pålitelige prevensjonsmetoder.
- Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen, og *{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene:}* <påminn henne om at informasjonene om

bruken av valproat også er å finne på Internett på www.desitin.no,
www.felleskatalogen.no

- Advar innstendig mot å stoppe behandling med valproat uten samråd med lege. Be henne oppsøke lege/spesialist øyeblikkelig dersom det foreligger mistanke om svangerskap.
- Utlever valproat i originalemballasjen, som har en varselhenvisning på den ytre pakken.

7. Opplysninger til spesialisten:

- Fyll ut skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat sammen med kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson:
- Dette skjemaet skal sikre at kvinnen har forstått risikoen og forholdsreglene ved bruk av valproat.
- Oppbevar et eksemplar av skjemaet som bør fylles ut årlig, for å bekrefte i de medisinske pasientdokumentene (i elektronisk form, såfremt mulig) at det er gitt opplysninger om risiko, og gi et eksemplar til kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

D. KVINNER SOM UTILSIKTET BLIR GRAVIDE

- 1. Avtal øyeblikkelig en time med den kvinnelige pasienten, slik at behandlingen hennes kan vurderes på nytt så raskt som mulig.**
- 2. Forklar henne hvorfor hun skal fortsette behandlingen frem til dagen for besøket.**
 - Men utfra din vurdering av situasjonen kan du også gi andre råd.
- 3. Omstill til et annet behandlingsalternativ og seponer behandlingen med valproat dersom dette er mulig.**
 - Informasjon om omstilling eller seponering av behandlingen med valproat finner du i avsnitt 5 i denne veiledningen.
 - **Fastleger må henvise** den kvinnelige pasienten til en spesialist dersom behandlingen med valproat skal forandres eller seponeres.
- 4. Forsikre deg om at kvinnen:**
 - helt har forstått risikoen ved valproat
 - vurder flere rådgivende samtaler.
- 5. Innled en spesiell prenatal oppfølging.**
 - På den måten kan en egnet overvåkning av svangerskapet innledes.
 - Til dette hører prenatal overvåkning for å identifisere mulige nevrالرrdefekter eller andre misdannelser.
 - Henvis kvinnen og partneren hennes til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler, slik at spesialisten kan vurdere virkningen av eksponering under svangerskapet og kan informere tilsvarende.

7. Forskrivende lege: Gi et eksemplar av pasientveiledningen til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

8. Farmasøyter:

- Forsikre deg om at pasientkortet utleveres sammen med hver forordning av valproat og at den kvinnelige pasienten forstår innholdet der.
- Gjør den kvinnelige pasienten oppmerksom på at hun skal oppbevare pasientkortet.
- Informer om sikkerhetsanvisningene.
- Forsikre deg om at den kvinnelige pasienten har mottatt pasientveiledningen, og *{gjenstand for nasjonal realisering i medlemsland med Internett-basert implementering av ekstratiltak for å minimalisere risikoene:}* <påminn henne om at informasjonene om bruken av valproat også er å finne på Internett på www.desitin.no, www.felleskatalogen.no
- Advar den kvinnelige pasienten innstendig mot å stoppe behandling med valproat uten etter samråd med lege.
- Utlever valproat i originalemballasjen, som har en varselhenvising på den ytre pakken.

9. Opplysninger til spesialisten

- Fyll ut skjema om risiko for fosterskader ved behandling med valproat sammen med kvinnen eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson:
- Dette skjemaet skal sikre at kvinnen har forstått risikoen og forholdsreglene ved bruk av valproat.
- Oppbevar et eksemplar av skjemaet som bør fylles ut årlig, for å bekrefte i de medisinske pasientdokumentene (i elektronisk form, såfremt mulig) at det er gitt opplysninger om risiko, og gi et eksemplar til den kvinnelige pasienten eller hennes foreldre/verge/omsorgsperson.

5. OMSTILLING ELLER SEPONERING AV BEHANDLING MED VALPROAT

Kvinner med bipolare lidelser

Valproat er kontraindisert under graviditet.

Valproat er kontraindisert for fertile kvinner, med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se avsnitt 3 i denne veiledningen).

Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, må behandlingen med valproat seponeres eller omstilles til en annen behandling. Dette skal skje før befruktningen og før hun slutter å bruke prevensjonsmiddelet. Omstilling/seponering gjøres av eller i samråd med spesialist i behandling av bipolar sykdom.

Inntak av folsyre før svangerskapet kan redusere risikoen for nevralkørdefekter som foreligger ved alle svangerskap. Imidlertid fremgår det ikke av tilgjengelige data at inntak av folsyre forhindrer fødselsskader eller misdannelser som er betinget av eksponering for valproat.¹⁰

Dersom en kvinne blir gravid, må hun omstilles til annen behandling, og valproat skal seponeres.

Generelle vurderinger vedrørende kvinner med bipolare lidelser:

“Dersom stemningsstabiliserende midler skal seponeres, anbefales det å redusere dosen langsomt for å forhindre risikoen for tilbakefall.”¹¹

“Derfor skal valproat seponeres trinnvis over flere uker for å unngå nye symptomer. Hvis det oppstår en akutt, manisk periode hos en gravid kvinne som bruker valproat, anbefales en raskere seponering parallelt med at den alternative behandlingen opptrappes.”¹²

Kvinner med epilepsi

Valproat er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke foreligger andre egnede alternative behandlinger.

Valproat er kontraindisert for fertile kvinner med mindre betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se avsnitt 3 i denne veiledningen).

Hvis en kvinne har til hensikt å bli gravid, må en spesialist med erfaring i å behandle epilepsi vurdere behandlingen på nytt og ta alternative behandlingsformer i betraktning. Man må gjøre alt for å omstille til en egnet alternativ behandling før befruktningen skjer og før prevensjonsmiddelet avbrytes.

Hvis en kvinne blir gravid mens hun bruker valproat, må hun øyeblikkelig henvises til en spesialist slik at spesialisten kan vurdere alternative behandlingsformer.

Generelle vurderinger vedrørende kvinner med epilepsi:

Utgitt av en arbeidsgruppe innen Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) og European Academy of Neurology (EAN):

- “Seponering av legemidler skjer som regel over uker eller måneder, slik at man har anledning til å finne den nødvendige minimumsdosen i tilfelle det oppstår krampeanfall i løpet av den perioden legemiddelet seponeres.”
- “Omstillingen fra valproat til en alternativ behandling varer vanligvis i minst 2-3 måneder. Det nye legemiddelet blir vanligvis opptitreres trinnvis, mens valproat administreres. Det kan ta opptil 6 uker før man oppnår en potensielt virksom dose i den nye behandlingen. Deretter kan man forsøke å seponere valproat langsomt og trinnvis.”

Dersom en gravid kvinne (eller en kvinne som planlegger å bli gravid) unntaksvis må behandles med valproat mot epilepsi (til tross for den kjente risikoen ved bruk av valproat under svangerskapet og selv etter omhyggelig vurdering av alternative behandlingsmetoder):

- Alle doser er forbundet med en risiko. Riktignok er risikoen for medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser større ved høye doser.
- Den laveste effektive dosen skal brukes, og den daglige dosen skal deles i flere små doser som inntas fordelt i løpet av dagen.

- Bruk av en depotformulering kan være å foretrekke framfor andre formuleringer for å unngå høye toppkonsentrasjoner i plasma.

Alle kvinner som er eksponert for valproat under svangerskapet og deres partnere skal henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler, slik at spesialisten kan vurdere betydningen av eksponeringen og kan informere tilsvarende. Til dette hører prenatal overvåkning for å identifisere mulige nevrالرrdefekter eller andre misdannelser.

Litteraturfortegnelse

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, 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.
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. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2): 240-246.
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.