

Information om riskerna med användning av valproat (Absenor, Deprakine, Orfiril, Orfiril Long, Valproat Sandoz) hos kvinnliga patienter och gravida kvinnor.

Preventivmedel och förebyggande av graviditet

Läs noga igenom denna broschyr innan du förskriver valproat till kvinnliga patienter.

Denna broschyr är en riskminimeringsåtgärd inom ramen för graviditetspreventionsprogrammet vid användning av valproat, som syftar till en minimering av exponeringen för valproat under graviditeten.

▼ 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: webbplats: 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 (Biocodex Oy), drugsafety@biocodex.fi, Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.com.

INNEHÅLL

Syftet med denna guide	3
Sammanfattning	4
1. Information om medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar	6
• Medfödda missbildningar	6
• Neurologiska utvecklingsstörningar	6
2. Rollbeskrivning för olika hälso- och sjukvårdspersonal	7
3. Villkor för förskrivning av valproat: Graviditetspreventionsprogrammet.....	9
4. Behandling med valproat hos kvinnliga patienter.....	10
A. Första förskrivningen för en kvinnlig patient, som kan bli gravid	10
B. En fertil kvinna - inga graviditetsplaner	12
C. En fertil kvinna - planerar graviditet.....	14
D. Kvinnor med en oplanerad graviditet	16
5. Byta ut eller avsluta behandlingen med valproat	18
• Patienter med bipolär sjukdom.....	18
• Patienter med epilepsi.....	18

SYFTET MED DENNA GUIDE

Den här guiden för hälso- och sjukvårdspersonal är ett utbildningsverktyg som är en del av **graviditetspreventionsprogrammet vid behandling med valproat**, vilket vänder sig till både hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Dess ändamål är att ge information om de teratogena risker som användning av valproat under graviditet medför, de åtgärder som krävs för att minimera riskerna för dina patienter och vikten av att säkerställa att dina patienter förstår riskerna tillräckligt bra.

Guiden ger uppdaterad information om riskerna för **medfödda missbildningar** och **neurologiska utvecklingsstörningar** hos barn som exponerats för valproat under graviditeten.

Riskernas karaktär hos barn som exponerats för valproat under graviditeten ser likadana ut oavsett vilken indikation som valproat har förskrivits för. Därför är riskminimeringsåtgärderna som beskrivs i denna guide applicerbara för all användning av valproat oberoende av vilken indikation det används för.

Denna guide är avsedd för följande hälso- och sjukvårdspersonal: neurologer, barnneurologer, psykiatriker, barnpsykiatriker, ungdomspsykiatriker, pediatriker, läkare specialiserade på intellektuella funktionshinder, allmänläkare, företagsläkare, obstetiker/gynekologer, apotek, sjukhusapotek.

Det utbildningsmaterial som utvecklats specifikt för flickor och kvinnor, som kan bli gravida och som behandlas med valproat innefattar:

- Patientinformationsbroschyren
- Den årliga riskgranskningsblanketten, och
- Patientkortet.

Använd denna broschyr tillsammans med patientinformationsbroschyren.

Du ska ge en kopia av **patientinformationsbroschyren** till alla dina kvinnliga patienter som behandlas med valproat – flickor och kvinnor, som kan bli gravida (eller deras föräldrar/vårdnadshavare eller intressebevakare för patienter som är minderåriga eller på annat sätt oförmögna att ta ett informerat beslut).

Du ska använda den **årliga riskgranskningsblanketten** och dokumentera användningen på ett korrekt sätt vid påbörjad behandling med valproat, de av specialitälkare utförda årliga utvärderingarna av behandlingen, samt i de fall där en kvinnlig patient planerar graviditet eller är gravid.

Du ska lämna ut **patientkortet** till dina kvinnliga patienter varje gång valproat expedieras i apoteket.

I de fall då patienter är minderåriga eller av andra skäl inte har förmåga att ta ett informerat beslut, förse föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare med information om användning av valproat vid graviditet samt råd om effektiva preventivmedelsmetoder och se till att de tydligt har förstått innehållet.

Var god läs den senast uppdaterade versionen av produktresumén innan du förskriver valproat.

SAMMANFATTNING

Valproat innehåller valproinsyra, som vid administrering under graviditet, är förknippat med:

- Ökad risk för medfödda missbildningar
- Ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar.

SPECIALISTLÄKARE*:

Behandling med valproat ska endast påbörjas hos flickor om andra behandlingsalternativ är ineffektiva eller inte tolereras. Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos kvinnor, som kan bli gravida utan resultat från ett negativt graviditetstest (plasma graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Om du beslutar att behandla unga flickor eller fertila kvinnor (inklusive ungdomar) med valproat, ska behandlingen utvärderas regelbundet, minst årligen.

Kvinnliga patienter – första förskrivningen

1. Påbörja endast behandling med valproat då det inte finns något annat lämpligt behandlingsalternativ,
2. Förklara för din patient vilka risker det finns med användning av valproat vid graviditet,
3. Förklara för din patient att användning av effektiva preventivmedel utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat är obligatoriskt,
4. Säg till din patient att kontakta dig omedelbart om hon misstänker sig vara gravid eller har blivit gravid.

En fertil kvinna - inga graviditetsplaner

1. Utvärdera vid varje besök huruvida valproat fortfarande är lämpligt för din patient,
2. Påminn patienten vid varje besök om de risker som förknippas med användning av valproat under graviditet,
3. Påminn din patient vid varje besök om att användning av effektiva preventivmedel utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat är obligatoriskt,
4. Påminn din patient om att hon omedelbart ska kontakta dig om hon misstänker sig vara gravid eller har blivit gravid.

En fertil kvinna - planerar graviditet

1. Påminn patienten vid varje besök om de risker som förknippas med användning av valproat vid graviditet,
2. Avsluta behandlingen med valproat och byt till ett annat behandlingsalternativ, om lämpligt för din patient (se sektion 5 i denna guide),
3. Påminn din patient om att byte av behandling tar tid,
4. Förklara för din patient att användning av preventivmedel inte ska avbrytas förrän behandlingen med valproat är avslutad.

*Mer detaljer finns i avsnitt 2 i denna guide.

Kvinnor med en oplanerad graviditet

1. Boka omgående in ett besök med din patient,
2. Förklara varför hon ska fortsätta med sin behandling fram till ert inbokade möte,
3. Se till att din patient och hennes partner har förstått riskerna med valproat och hänvisa dem till en specialistläkare för ytterligare rådgivning,
4. Avbryt behandlingen med valproat och byt till ett annat behandlingsalternativ, om lämpligt för din patient (se avsnitt 5 i denna guide).

GYNEKOLOGER / FÖRLOSSNINGSLÄKARE, ALLMÄNLÄKARE, BARNMORSKOR, SJUKSKÖTERS KOR*

1. Ge råd om preventivmedel och graviditetsplanering,
2. Ge information om riskerna med att använda valproat under graviditet,
3. När en patient konsulterar för graviditet, hänvisa patienten och hennes partner till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten.

APOTEKSPERSONAL*:

1. Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll,
2. Påminn patienten om säkerhetsinformationen inklusive behovet av effektivt preventivmedel,
3. Ge patienten rådet att inte avsluta sin behandling med valproat och att omedelbart kontakta sin läkare vid planering av eller misstanke om graviditet.

*Mer detaljer finns i avsnitt 2 i denna guide.

1. INFORMATION OM MEDFÖDDA MISSBILDNINGAR OCH NEUROLOGISKA UTVECKLINGSSTÖRNINGAR

Valproat innehåller valproinsyra, ett verksamt ämne med kända teratogena effekter som kan leda till medfödda missbildningar. Tillgängliga data visar också att exponering för valproat i livmodern kan förknippas med ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar. Dessa risker beskrivs kortfattat nedan.

MEDFÖDDA MISSBILDNINGAR

En metaanalys (inklusive register och kohortstudier) visade att ca 11 %¹ 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 %). Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering i livmodern för kombinationsbehandling med antiepileptika inklusive valproat, är högre än risken efter exponering för kombinationsbehandling med antiepileptika utan valproat. Denna risk är dosberoende vid monoterapi med valproat och tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid kombinationsbehandling med valproat. En tröskeldos under vilken ingen risk föreligger kan dock inte fastställas.

De vanligaste typerna av missbildningar inkluderar neuralrördefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniosostenos, defekter i hjärta och njurar och urogenitala defekter, missbildning i extremiteter (inklusive bilateral aplasi i strålbenet) och multipla anomalier som involverar olika kroppssystem.

Exponering för valproat i livmodern kan också leda till

- unilateral eller bilateral hörselnedsättning eller dövhet, som kanske inte är reversibla²
- ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

NEUROLOGISKA UTVECKLINGSSTÖRNINGAR

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på mental och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna för neurologiska utvecklingsstörningar (inklusive autism) tycks vara dosberoende när valproat används vid monoterapi, men en tröskeldos under vilken ingen risk föreligger kan inte fastställas utifrån tillgängliga data. När valproat administreras i kombinationsbehandling med andra antiepileptiska läkemedel under graviditeten är risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barnen också signifikant förhöjd jämfört med barn i den allmänna befolkningen eller födda av obehandlade epileptiska mödrar.

Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och det kan inte uteslutas att risken föreligger under hela graviditeten.

När valproat administreras i monoterapi visar studier³⁻⁶ av barn i förskoleåldern att upp till 30–40 % av barnen, som exponerats för valproat i livmodern, är försenade i sin tidiga utveckling, såsom att prata och gå senare, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tal och förståelse) och 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 läkemedel⁷. Även om inverkan av andra faktorer (confounding factors) inte kan uteslutas, finns det evidens för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av mammas IQ.

Data för långtidseffekter är begränsade.

Tillgängliga data från en populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har ökad risk för autismspektrumstörning (cirka 3 gånger högre) och autism under barndomen (cirka 5 gånger högre) jämfört med den icke-exponerade studiepopulationen.⁸

Tillgängliga data från en annan populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en högre risk för att utveckla uppmärksamhets- och aktivitetsstörning (ADHD) (ungefär 1,5 gånger högre) jämfört med den icke-exponerade studiepopulationen.⁹

2. ROLLBESKRIVNING FÖR OLIKA HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL*

SPECIALISTLÄKARE:

- Diagnos
- Inleda behandling efter negativt graviditetstest (plasmagraviditetstest)
- Förklara riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar vid användning av valproat under graviditet och säkerställ att patienten har förstått
- Förse patienten med patientinformationsbroschyren
- Ge rådgivning rörande effektiva preventivmedel och graviditetsprevention
- Ärlig behandlingsutvärdering, samt ad-hoc utvärdering av behandling efter behov
- Byte och avslutande av behandling
- Fylla i den årliga riskgranskningsblanketten tillsammans med din patient, vid:
 - behandlingsstart,
 - varje årligt besök,
 - när en patient konsulterar för planerad eller oplanerad graviditet.
- Vid exponerad graviditet, hänvisa patienten till mödravårdspolikliniken för utvärdering och rådgivning rörande den exponerade graviditeten.

*se även rekommendationer i avsnitt 4 i denna guide.

ALLMÄNLÄKARE:

- Hänvisa patienten till lämplig specialistläkare för bekräftelse av diagnosen epilepsi eller bipolär sjukdom, samt för att påbörja behandling
- Säkerställ att lämplig behandling fortsätter
- Påminn patienten om det årliga besöket hos sin specialistläkare
- Ge fullständig information rörande riskerna med användning av valproat under graviditet och säkerställ att patienten förstår
- Ge rådgivning gällande effektiva preventivmedel och graviditetsprevention
- Hänvisa patienten till sin specialistläkare när en patient konsulterar för graviditet
- Hänvisa patienten till sin specialistläkare för byte och avslutande eller om deras tillstånd försämras
- Förse patienten med patientinformationsbroschyren

GYNEKOLOG/FÖRLOSSNINGSLÄKARE; BARNMORSKA; SJUKSKÖTERSKA:

- Ge rådgivning rörande effektiva preventivmedel och graviditetsprevention
- Ge fullständig information rörande riskerna med användning av valproat under graviditet och säkerställ att patienten förstår
- Hänvisa patienten till sin specialistläkare när en patient konsulterar för graviditet
- När en patient söker råd gällande graviditet, hänvisa henne och hennes partner till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning rörande den exponerande graviditeten.

APOTEKSPERSONAL:

- Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll
- Påminn patienten om säkerhetsinformationen inklusive behovet av effektivt preventivmedel
- Säkerställ att patienten har fått patientinformationsbroschyren
- Ge patienten rådet att inte avsluta sin behandling med valproat och att omedelbart kontakta sin läkare vid planering av eller misstanke om graviditet
- Expediera valproat i originalförpackningen med en varning på utsidan. Expediering utan originalförpackning bör undvikas. I situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

*se även rekommendationer i avsnitt 4 i denna guide.

3. VILLKOR FÖR VALPROATFÖRSKRIVNING: GRAVIDITETSPREVENTIONSPROGRAMMET

Valproat utgör en effektiv behandling vid epilepsi och bipolär sjukdom.

Hos flickor och kvinnor, som kan bli gravida ska behandling med valproat inledas och överses av en specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom.

Valproat ska endast användas hos flickor och kvinnor, som kan bli gravida då andra behandlingar är ineffektiva eller ej tolereras.

Behandling med valproat får endast påbörjas hos **flickor och kvinnor, som kan bli gravida** om villkoren (se nedan) i graviditetspreventionsprogrammet för valproat uppfylls.

Villkor i graviditetspreventionsprogrammet

Förskrivaren måste säkerställa att:

- Individuella förhållanden bör utvärderas i varje enskilt fall. Patienten ska involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs för att minimera riskerna.
- Sannolikheten för att bli gravid utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- Patienten har förstått och bekräftat risken med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern.
- Patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov.
- Patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt preventivmedel*, utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat.
- Patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolära sjukdomar.
- Patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till annat behandlingsalternativ före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.
- Patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare om man blir gravid.
- Patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- Den årliga riskgranskningsblanketten har fyllts i tillsammans med patienten vid mottagningen och
- Patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med valproat.

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.

* Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användarberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas, eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall, och vid val av antikonceptionsmetod involvera patienten i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet med de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

4. BEHANDLING MED VALPROAT HOS KVINNLIGA PATIENTER

A. FÖRSTA FÖRSKRIVNINGEN FÖR EN KVINNLIG PATIENT, SOM KAN BLI GRAVID

Detta är vad du ska göra om du – efter medicinsk utvärdering – överväger att förskriva valproat till din patient för första gången. Du ska:

Först

1. Bekräfta att behandling med valproat är lämpligt för din patient

- Du måste ha bekräftat att andra behandlingsalternativ är ineffektiva eller ej tolereras.

2. Förklara och säkerställ att din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare fullständigt har förstått följande:

- Innan den första förskrivningen måste graviditet uteslutas genom ett negativt graviditetstest (plasmagraviditetstest), samt senare efter behov
- De risker som det bakomliggande sjukdomstillståndet innebär vid en graviditet
- De specifika riskerna som förknippas med användning av valproat under graviditet
- Vikten av att uppfylla behovet av en effektiv preventivmetod, utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat för att undvika en oplanerad graviditet
- Behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av patientens behandling utförd av en specialistläkare
- Behovet av att omedelbart uppsöka sin läkare om man blir gravid.

3. Rekommendationer vid förskrivning av valproat till flickor:

- Gör en avvägning för när det är mest lämpligt att ge råd om preventivmedel och förebyggande av graviditet (hänvisa din patient till en specialist för rådgivning om nödvändigt)
- 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 menstruationsdebut
- Ompröva behovet av behandling med valproat minst årligen och överväg andra behandlingsalternativ hos flickor som har haft sin menstruationsdebut
- Undersök alla möjligheter för att byta flickor till alternativ behandling innan de når vuxen ålder.

Därefter ska du ge din patient ytterligare information:

4. Förskrivare: ge en kopia av patientinformationsbroschyren till din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare

5. Apotekspersonal:

- Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll
- Säg till patienten att behålla patientkortet
- Betona säkerhetsinformationen inklusive behovet av effektivt preventivmedel
- Säkerställ att patienten har fått patientinformationsbroschyren
- Avråd patienterna från att avsluta sin behandling och att omedelbart kontakta sin läkare vid planering av graviditet eller vid misstänkt graviditet
- Expediera valproat i originalförpackningen med varningstext på. Expediering utan originalförpackning bör undvikas. I situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

Avslutningsvis

6. För specialistläkaren:

- Fyll i den årliga riskgranskningsblanketten tillsammans med din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare:
 - Blanketten är till för att säkerställa att din patient fullständigt har förstått riskerna och rekommendationerna för användning av valproat under graviditet
 - Behåll en kopia av riskgranskningsblanketten tillsammans med patientjournalen (om möjligt som elektronisk kopia) och ge en kopia till patienten eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.

7. Planera att se över behovet av behandling med valproat när din patient planerar att bli gravid eller när hon kan bli gravid.

B. EN FERTIL KVINNA - INGA GRAVIDITETSPLANER

Detta är vad du ska göra om du – efter medicinsk utvärdering – överväger att förnya förskrivningen av valproat till din patient. Du ska:

Först

1. Bekräfta att behandling med valproat är lämpligt för din patient

- Du måste ha bekräftat att andra behandlingsalternativ är ineffektiva eller inte tolereras
- Säkerställ regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen.

2. Förklara och säkerställ att din patient förstår

- De risker som det bakomliggande sjukdomstillståndet innebär vid en graviditet
- De risker som förknippas med användning av valproat under graviditet
- Vikten av att uppfylla behovet av en effektiv preventivmetod, utan avbrott, under hela behandlingstiden med valproat för att undvika en oplanerad graviditet, och att överväga graviditetstest (plasmagraviditetstest), efter behov
- Behovet av att omedelbart uppsöka sin läkare om man blir gravid
- Behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen.

3. Diskutera preventivmetoder och hänvisa efter behov till rådgivning hos mödravårdscentral.

Därefter ska du ge din patient ytterligare information:

4. Förskrivare: ge en kopia av patientinformationsbroschyren till din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare

5. Apotekspersonal:

- Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll
- Säg till patienten att behålla patientkortet
- Betona säkerhetsinformationen inklusive behovet av effektivt preventivmedel
- Säkerställ att patienten har fått patientinformationsbroschyren
- Avråd patienterna från att avsluta sin behandling och att omedelbart kontakta sin läkare vid planering av graviditet eller vid misstänkt graviditet
- Expediera valproat i originalförpackningen med varningstext på. Expediering utan originalförpackning bör undvikas. I situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

Avslutningsvis

6. För specialistläkaren:

- Fyll i den årliga riskgranskningsblanketten tillsammans med din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare:
 - Blanketten är till för att säkerställa att din patient fullständigt har förstått riskerna och rekommendationerna för användning av valproat under graviditet
 - Behåll en kopia av riskgranskningsblanketten tillsammans med patientjournalen (om möjligt som elektronisk kopia) och ge en kopia till patienten eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.

7. Planera att se över behovet av behandling med valproat när din patient planerar att bli gravid.

Först

1. Påminn och säkerställ att din patient förstår riskerna med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar.

- Informera din patient om att dessa kan vara allvarligt funktionsnedsättande när valproat används under graviditet.
- Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrörsdefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.¹⁰
- Informera även din patient om riskerna med obehandlade epilepsianfall eller bipolär sjukdom.

2. Byt till andra behandlingsalternativ om lämpligt och avsluta behandlingen med valproat:

- Läs sektion 5 i denna guide rörande byte eller avslutande av behandling med valproat.
- Avråd din patient från att avsluta användning av preventivmedel tills bytet är fullbordat.
- Allmänläkare ska hänvisa sin patient till specialistläkaren för byte eller avslutande av behandlingen med valproat.

3. Hänvisa din patient till en specialist vid mödravårdscentralen.

4. Instruera din patient att kontakta sin husläkare omedelbart om hon misstänker eller har bekräftelse på att hon är gravid.

- Detta är för att inleda lämplig graviditetsövervakning.
- Detta inkluderar övervakning av fosterutveckling för att detektera möjliga utfall som neuralrörsdefekter eller andra missbildningar.
- När en patient konsulterar för graviditet, hänvisa patienten och hennes partner till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning rörande den exponerade graviditeten.

Därefter ska du ge din patient ytterligare information:

5. Förskrivare: ge en kopia av patientinformationsbroschyren till din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.

6. Apotekspersonal:

- Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll.
- Säg till patienten att behålla patientkortet.
- Betona säkerhetsinformationen inklusive behovet av effektivt preventivmedel.
- Säkerställ att patienten har fått patientinformationsbroschyren
- Avråd patienterna från att avsluta sin behandling och att omedelbart kontakta sin läkare vid planering av graviditet eller vid misstänkt graviditet.
- Expediera valproat i originalförpackningen med varningstext på. Expediering utan originalförpackning bör undvikas. I situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

Avslutningsvis

7. För specialistläkaren:

- Fyll i den årliga riskgranskningsblanketten tillsammans med din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare:
 - Blanketten är till för att säkerställa att din patient fullständigt har förstått riskerna och rekommendationerna för användning av valproat under graviditet.
 - Behåll en kopia av riskgranskningsblanketten tillsammans med patientjournalen (om möjligt som elektronisk kopia) och ge en kopia till patienten eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.

D. KVINNOR MED EN OPLANERAD GRAVIDITET

Först

- 1. Boka omgående in ett besök med din patient för att omvärdera hennes behandling så snart som möjligt**
- 2. Förklara varför hon ska fortsätta med sin behandling tills ni har haft ert inbokade besök**
 - Såvida du inte kan ge något annat råd baserat på din bedömning av situationen.
- 3. Om lämpligt, avsluta och byt till andra behandlingsalternativ**
 - Läs avsnitt 5 i denna guide rörande byte eller avslutande av behandling med valproat.
- 4. Säkerställ att din patient:**
 - Fullständigt har förstått riskerna som förknippas med valproat och
 - Överväg ytterligare rådgivning.
- 5. Påbörja uppföljning av fosterutvecklingen.**
 - Detta för att påbörja lämplig graviditetsuppföljning.
 - Detta inkluderar övervakning av fosterutveckling för att detektera möjliga utfall som neuralrördefekter eller andra missbildningar.
 - Patienten och hennes partner skall hänvisas till mödravårdspolikliniken för utvärdering och rådgivning rörande den exponerade graviditeten.
- 6. Allmänläkare ska hänvisa sin patient till specialistläkaren för byte eller avslutande av behandling med valproat.**

Därefter ska du ge din patient ytterligare information:

- 7. Förskrivare: ge en kopia av patientinformationsbroschyren till din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.**
- 8. Apotekspersonal:**
 - Säkerställ att patientkortet lämnas ut varje gång valproat expedieras åt en kvinnlig patient och att patienten förstår dess innehåll.
 - Säg till patienten att behålla patientkortet.
 - Betona säkerhetsinformationen.
 - Säkerställ att patienten har fått patientinformationsbroschyren
 - Avråd patienterna från att avsluta sin behandling med valproat och istället omedelbart kontakta sin specialistläkare.
 - Expediera valproat i originalförpackningen med varningstext på. Expediering utan originalförpackning bör undvikas. I situationer där det inte kan undvikas, skicka alltid med en kopia av bipacksedeln, patientkortet och ytterkartongen om den är tillgänglig.

Avslutningsvis

9. För specialistläkaren

- Fyll i den årliga riskgranskningsblanketten tillsammans med din patient eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare:
 - Blanketten är till för att säkerställa att din patient fullständigt har förstått riskerna och rekommendationerna vid användning av valproat under graviditet.
 - Behåll en kopia av riskgranskningsblanketten tillsammans med patientjournalen (om möjligt som elektronisk kopia) och ge en kopia till patienten eller hennes föräldrar/intressebevakare/vårdnadshavare.

5. BYTA UT ELLER AVSLUTA BEHANDLING MED VALPROAT

Patienter med bipolär sjukdom

Valproat är kontraindicerat vid graviditet.

Valproat är kontraindicerat hos kvinnor, som kan bli gravida, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 3 i denna guide).

Om en kvinna planerar att bli gravid måste förskrivaren byta ut valproat till ett annat behandlingsalternativ. Byte skall genomföras före konception och innan användande av preventivmedel avbryts.

Om en kvinna blir gravid måste behandlingen med valproat avslutas och patienten sättas in på ett annat behandlingsalternativ.

Allmänna överväganden för patienter med bipolär sjukdom:

Om stämningsstabiliserande medel ska utsättas, rekommenderas det att dosen trappas ned långsamt då detta minskar risken för recidiv.¹¹

Därför bör valproat sättas ut gradvis över några veckor för att undvika återfall. Om det uppstår en akut manisk episod hos en gravid kvinna under behandling med valproat, rekommenderas en betydligt snabbare utfasning med samtidig överlappande insättning av alternativ behandling.¹²

Patienter med epilepsi

Valproat är kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling.

Valproat är kontraindicerat hos kvinnor, som kan bli gravida, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 3 i denna guide).

Om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, utvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att utvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ.

Allmänna överväganden för patienter med epilepsi:

Utfärdat av Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) samt European Academy of Neurology (EAN):

- “Utsättning av läkemedel utförs vanligen gradvis över veckor till månader, vilket ger möjlighet till identifiering av den lägsta effektiva dosen om ett anfall uppstår under nedtrappningen.”
- “Byte från valproat till annat behandlingsalternativ sker oftast över minst 2–3 månader. Den nya behandlingen sätts vanligtvis in gradvis som ett tillägg till valproat. Det kan ta upp till 6 veckor att nå en potentiellt effektiv dos av den nya behandlingen; därefter kan försök till gradvis utfasning av valproat påbörjas”.

Om en kvinna, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, under särskilda omständigheter måste få valproat för epilepsi när hon är (eller planerar att bli) gravid:

- Det finns ingen dosnivå där det är riskfritt. Risken för missbildningar och utvecklingsstörningar är dock större vid högre doser
- Använd den lägsta effektiva dosen och dela den dagliga dosen av valproat i flera små doser som ska tas under hela dagen
- Användningen av en beredningsform med förlängd frisättning kan vara att föredra före andra beredningsformer för att undvika hög maximal plasmakoncentration.
- Alla patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialist för utvärdering och rådgivning gällande den exponerade graviditeten.

Referenser

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
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