

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

Raskauden ehkäisy

Lue tämä opas huolellisesti ennen valproaatin määräämistä naispotilaille.

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista Fimealle: www.fimea.fi. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55, 00034 FIMEA
Tai myyntiluvan haltijalle: Absenor: Orion Oyj Orion Pharma, pharmacovigilance@orionpharma.com, Deprakine: Sanofi Oy, pharmacovigilance.finland@sanofi.com, Orfiril, Orfiril Long: Desitin Arzneimittel GmbH (Biocodex Oy), drugsafety@biocodex.fi, Valproat Sandoz: Sandoz A/S, info.suomi@sandoz.com

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

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

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

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

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

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

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

- potilasoppaan
- vuosittaisen riskien tarkistuslomakkeen ja
- potilaskortin.

Käytä tätä opasta potilasoppaan rinnalla.

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

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

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

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

Lue uusin valmisteyhteenvedo ennen valproaatin määräämistä.

TIIVISTELMÄ

Valproaatti sisältää valproiinihappoa, johon liittyy raskauden aikana käytettynä

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

HOITAVAT ERIKOISLÄÄKÄRIT*:

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

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

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

Naispotilas – ensimmäinen lääkemääräys

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

Nainen, joka voi tulla raskaaksi – ei raskaussuunnitelmia

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

Nainen, joka voi tulla raskaaksi – suunnittelee raskautta

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

Suunnittelematon raskaus

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

GYNEKOLOGIT/SYNNYTYSLÄÄKÄRIT, YLEISLÄÄKÄRIT, KÄTILÖT, SAIRAAHOITAJAT*

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

APTEEKKIHENKILÖKUNTA*:

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

*Lisätietoja on tämän oppaan luvussa 2.

*Lisätietoja on tämän oppaan luvussa 2.

1. TIETOA SYNNYNNÄISISTÄ EPÄMUODOSTUMISTA JA HERMOSTOLLISISTA KEHITYSHÄIRIÖISTÄ

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

SYNNYNNÄISET EPÄMUODOSTUMAT

Meta-analyysi (johon sisältyi rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) osoitti, että noin 11 %:lla¹ epilepsiaa sairastavien naisten raskauden aikana valproaattimonoterapialle altistuneista lapsista oli merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia. Merkittävien epämuodostumien riski on siis suurempi kuin taustaväestössä (riski taustaväestössä noin 2–3 %). Valproaattia sisältäville epilepsialääkkeiden yhdistelmille kohdussa altistuneilla lapsilla merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi kuin valproaattia sisältämättömille epilepsialääkkeiden yhdistelmille altistuneilla. Valproaattimonoterapian yhteydessä riski riippuu annoksesta, ja saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että riski riippuu annoksesta myös silloin, kun valproaattia käytetään osana yhdistelmähoitoa. Raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole kuitenkaan pystytty määrittämään.

Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriöt, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten, virtsateiden ja sukupuolielinten epämuodostumat, raajojen puutteet (mm. molemminpuolinen varttinaluun puutos) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa

- toispuoliseen tai molemminpuoliseen kuulon heikentymiseen tai kuurouteen, joka ei välttämättä ole palautuvaa²
- silmien epämuodostumiin (kuten koloboomiin ja pienisilmäisyyteen), joita on ilmoitettu samanaikaisesti muiden synnynnäisten epämuodostumien kanssa. Tällaiset silmien epämuodostumat saattavat vaikuttaa näkökykyyn.

HERMOSTOLLISET KEHITYSHÄIRIÖT

Tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi olla haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysiseen kehitykseen. Hermostollisten kehityshäiriöiden (myös autismin) riski näyttää riippuvan annoksesta, kun valproaattia käytetään monoterapiana, mutta raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. Kun valproaattia annetaan yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana, jälkeläisillä ilmenevien hermostollisten kehityshäiriöiden riski on merkittävästi suurempi kuin taustaväestöön kuuluvilla lapsilla tai hoitamattomalla epilepsiaa sairastavilla äideille syntyneillä lapsilla.

On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta ei voida poissulkea missään raskauden vaiheessa.

Esikouluikäisillä, valproaattimonoterapialle kohdussa altistuneilla lapsilla tehdyt tutkimukset^{3–6} osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaislapsuuden kehityksessä, kuten viivettä

kävelyssä ja puhumisessa, heikommat älylliset kyvyt kuin muilla lapsilla, heikot kielelliset taidot (puhuminen ja ymmärtäminen) ja muistiin liittyviä vaikeuksia.

Kouluikäisiltä (6-vuotiailta) kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyyssosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille⁷. Vaikka sekoittavien tekijöiden osuutta ei voida poissulkea, on olemassa näyttöä siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älykkyyden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyyssosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurempi autismikirjon häiriöiden riski (noin 3-kertainen) ja lapsuusajan autismin riski (noin 5-kertainen) tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna⁸. Saatavilla olevat toiseen populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurentunut (noin 1,5-kertainen) aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) kehittymisen riski tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna⁹.

2. TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISTEN TEHTÄVÄT*

ERIKOISLÄÄKÄRI:

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

*katso myös suositukset tämän oppaan luvusta 4.

YLEISLÄÄKÄRI:

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

GYNEKOLOGI/SYNNYTYSLÄÄKÄRI; KÄTILÖ; SAIRAAHOITAJA:

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

APTEEKKIHENKILÖKUNTA:

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

*katso myös suositukset tämän oppaan luvusta 4.

3. VALPROAATIN MÄÄRÄÄMISEN EHDOT: RASKAUDENEHKÄISYOHJELMA

Valproaatti on epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käytettävä lääke.

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

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

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

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

4. NAISPOTILAIDEN HOITO VALPROAATILLA

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

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

Ensin

1. Varmista, että valproaattihoito on tarkoituksenmukainen potilaalle.

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

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

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

3. Suositukset, jotka koskevat valproaatin määräämistä tytöille:

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

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

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

5. Apteekkihenkilökunta:

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

Lopuksi

6. Erikoislääkärit:

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

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

B. NAINEN, JOKA VOI TULLA RASKAAKSI – EI RASKAUSSUUNNITELMIA

Jos potilaan tutkittuasi harkitset valproaattilääkemääräyksen uusimista potilaallesi, toimi näin:

Ensin

1. Varmista, että valproaattihoito on tarkoituksenmukainen potilaalle.

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

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

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

3. Keskustele ehkäisymenetelmistä ja ohjaa tarvittaessa raskautta edeltävään neuvontaan.

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

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

5. Apteekkihenkilökunta:

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

Lopuksi

6. Erikoislääkärit:

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

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

C. NAINEN, JOKA VOI TULLA RASKAAKSI – SUUNNITTELEE RASKAUTTA

Ensin

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

- Kerro potilaalle, että ne voivat olla merkittävästi vammauttavia, jos potilas käyttää valproaattia raskauden aikana.
- Ennen raskautta käytetty folaatilisiä saattaa pienentää kaikkien raskauksien yhteydessä mahdollisesti ilmenevien hermostoputken kehityshäiriöiden riskiä. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan viittaa siihen, että folaatilisiä estäisi valproaattialtistuksesta johtuvia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai epämuodostumia.¹⁰
- Kerro potilaalle myös hoitamattomiin epileptisiin kohtauksiin tai hoitamattomaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvistä riskeistä.

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

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

3. Ohjaa potilas erikoislääkärille raskautta edeltävään neuvontaan.

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

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

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

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

6. Apteekkihenkilökunta:

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

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

Lopuksi

7. Erikoislääkärit:

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

Ensin

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

Toiseksi anna potilaalle lisätietoa:

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

Lopuksi

9. Erikoislääkärit

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

5. VAIHTO TOISEEN HOITOON TAI VALPROAATTIHOIDON LOPETTAMINEN

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavat potilaat

Valproaatti on vasta-aiheista raskauden aikana.

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

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

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

Yleisiä huomioita otettavia seikkoja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden kohdalla:

”Jos mielialantasaajien käyttö on lopetettava, on suositeltavaa, että annosta pienennetään hitaasti, sillä tämä pienentää relapsiriskiä.”¹¹

”Siksi valproaatin käyttö on lopetettava asteittain muutaman viikon aikana taudin varhaisen uusiutumisen vähentämiseksi. Jos kyseessä on akuutti maaninen jakso valproaattia käyttävällä raskaana olevalla naisella, suositellaan paljon nopeampaa lääkityksen lopettamista ristiin niin, että samanaikaisesti siirrytään vaihtoehtoiseen hoitoon.”¹²

Epilepsiapotilaat

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

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

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

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

Yleisiä huomioita otettavia seikkoja epilepsiaa sairastavien potilaiden kohdalla:

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

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

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

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

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
2. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192–7.
3. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16): 1597-1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703
9. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
10. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
11. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

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, ansiktisdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniostenos, 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
- Årlig 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 (företrådesvis 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