

VALPROAT
VEJLEDNING

TIL SUNDHEDSPERSONER der vejleder piger og fertile kvinder og mandlige patienter som behandles med valproat*

Vejledning i brug af
valproat i overensstemmelse
med præventionsprogrammet

**LÆS DENNE VEJLEDNING OMHYGGELIGT FØR ENHVER
RECEPT PÅ VALPROAT UDSKRIVES TIL PIGER (I ALLE ALDRE),
FERTILE KVINDER OG MANDLIGE PATIENTER**

Information om brug af valproat kan også findes on-line på
<https://www.sanofi.com/da/danmark/deprakine-retard> ,
www.orionproductsafety.com/denmark/delepsine ,
<https://desitin.dk/vigtig-information-til-patienten-om-orfiril-og-graviditet/>

* Valproat er det generiske navn som omfatter valproinsyre, natriumvalproat, seminatriumvalproat, magnesiumvalproat og valpromid.

INDHOLD

Formål med denne vejledning til sundhedspersoner

PIGER OG FERTILE KVINDER

- ▶ **1** Hvad du skal vide/gøre ift. betingelserne for at ordinere valproat til kvinder, piger og unge patienter 4-6
- ▶ **2** Hvad er din rolle, når du vejleder, behandler eller tager dig af 7-19
 - **Piger/Fertile kvinder med epilepsi, hvis du er:**
 - Specialist 8-9
 - Praktiserende læge 10-11
 - **Fertile kvinder med bipolar lidelse, hvis du er:**
 - Specialist 12-13
 - Praktiserende læge 14-15
 - **Piger/Fertile kvinder, hvis du er:**
 - Gynækolog/obstetriker, jordemor, sygeplejerske 16-17
 - Apotekspersonale 18-19
- ▶ **3** Hvad er risiciene ved at tage valproat under graviditet? 20-23
 - Medfødte misdannelser
 - Neurologiske udviklingsforstyrrelser

MANDLIGE PATIENTER

- ▶ **1** Hvad du skal vide om den potentielle risiko for børn af fædre, der er behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning 24
- ▶ **2** Hvad er din rolle, når du vejleder, behandler eller tager dig af mandlige patienter med epilepsi eller bipolar lidelse hvis du er:
 - Specialist 25
 - Praktiserende læge 25
 - Apotekspersonale 25

Formål med denne vejledning til sundhedspersoner

Behandling med valproat under graviditet er skadelig for det ufødte barn. Børn udsat for valproat in utero har en højere risiko for:

- Medfødte misdannelser,
- Neurologiske udviklingsforstyrrelser.

Der er en potentiel risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der er behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning.

Valproat uddannelsesmaterialer er udviklet specielt til sundhedspersoner og til kvindelige og mandlige patienter. De omfatter:

- Denne vejledning til sundhedspersonale
- En årlig risikoerklæringsblanket (kun for kvindelige patienter)
- 2 forskellige patientvejledninger (for kvindelige og mandlige patienter)
- Et patientkort

Formålet med denne vejledning til sundhedspersoner er at give alle sundhedspersoner, der er involveret i patientens behandling, information om:

- Betingelserne for ordinering til piger, fertile kvinder og mandlige patienter,
- Den teratogene risiko og risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser, der er forbundet med brug af valproat under graviditet,
- Den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser, der er forbundet med brug af valproat i de 3 måneder inden befrugtning for mandlige patienter,
- De nødvendige forholdsregler for at minimere risiciene.

Denne vejledning er rettet mod følgende sundhedspersoner:

- Specialister,
- Praktiserende læger,
- Gynækologer/obstetrikere, jordemødre, sygeplejersker,
- Apotekspersonale

For mindreårige patienter eller patienter, der ikke er i stand til at give informeret samtykke, skal informationen gives til deres forældre/plejere, og det skal sikres, at de har forstået det.

Læs venligst den nyeste version af produktresuméet inden valproat udskrives.

1

Hvad du skal vide/gøre ift. betingelserne for at ordinere valproat til kvinder, piger og unge patienter

- Behandling med valproat skal påbegyndes og overvåges af en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi eller bipolar lidelse.
- Det bør ikke anvendes til piger/unge piger og fertile kvinder medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.
- Det skal ordineres og udleveres ifølge betingelserne i valproat præventionsprogrammet.

Hun lider af	
Epilepsi	Bipolar lidelse
Hun er i den fertile alder Epilepsi: Fra menarche til menopause Bipolar lidelse: Voksne kvinder	Du må IKKE ordinere valproat <u>medmindre</u> betingelserne i valproat præventionsprogrammet er opfyldt
Hun er gravid	Du må IKKE ordinere valproat <u>medmindre</u> der ikke er en egnet alternativ behandling

Overblik over betingelserne i præventionsprogrammet (læs produktresuméet for yderligere detaljer)

- Vurdér muligheden for graviditet hos patienter
- Forklar risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser,
- Gennemfør graviditetstest før behandlingsstart og under behandling efter behov,
- Vejled om behovet for effektiv prævention under hele behandlingen,
- Forklar behovet for planlægning af graviditet,
- Forklar behovet for straks at konsultere lægen i tilfælde af graviditet,
- Specialisten skal regelmæssigt (mindst årligt) evaluere behandlingen,
- Udlever patientvejledningen
- Udfyld den årlige risikoerklæringsblanket sammen med patienten ved behandlingsstart og ved årlig evaluering.

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



Hvad er din rolle?

Hvad du skal gøre hvis du vejleder en pige/ung pige som behandles med valproat

- Forklar patienten eller hendes forældre/plejere (afhængig af alder) om risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser
- Forklar patienten eller hendes forældre/plejere vigtigheden af at kontakte en specialist ved menarche hos pigen
- Revurdér behovet for valproatbehandling mindst en gang årligt og overvej andre behandlingsmuligheder så snart hun når menarchen
- Gør alt for at hun skiftes til anden behandling, inden hun når voksenalderen.

Specialist - Epilepsi

Praktiserende læge
- Epilepsi

Specialist - Bipolar

Praktiserende læge
- Bipolar

Gynækolog/obstetriker/
sygeplejerske/jordemoder

Apotekspersonale

SPECIALISTER der ordinerer valproat til piger og fertile kvinder som lider af **EPILEPSI**

OPSTART af valproatbehandling



Kun hvis:

- Andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres
- Graviditetstest er negativ (fertile kvinder)

FORNYELSE af recept på valproat



PLANLÆGGER IKKE
en graviditet

Revurder behandlingen
mindst en gang årligt



Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- Risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn udsat for valproat in utero**
- Obligatorisk brug af effektiv prævention** (helst en spiral eller p-stav eller 2 komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode)
 - selv hvis patienten har amenorré
 - uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat
 - uanset om patienten er seksuelt aktiv
 - henvis til præventionsrådgivning efter behov
- Nødvendigheden af:**
 - at gennemføre graviditetstestning under behandlingen efter behov
 - at **planlægge** graviditet
 - **evaluering** af epilepsibehandling med dig årligt



Udfyld og signer den årlige risikoerklæringsblanket ved
behandlingsstart og årligt. Udlever patientvejledningen



Særligt for piger

- Forklar risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser til forældrene/plejere (og børn afhængigt af deres alder)
- Forklar forældrene/plejere (og børn afhængigt af deres alder) vigtigheden af at kontakte specialisten når en pige, der tager valproat, når menarchen
- Vurder et passende tidspunkt til at rådgive om prævention
- IV. Revurder mindst en gang årligt behovet for valproatbehandling
- V. Gør alt for at skifte pigerne til anden behandling inden de når voksenalderen



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **fortsætte sin behandling med valproat og straks kontakte dig.**

FOR ALLE PATIENTER: Udfyld og signer den **årlige risikoerklæringsblanket** (i 2 kopier) ved opstart og årligt; udlever og forklar **patientvejledningen**

Recept til kvinder



PLANLÆGGER
graviditet

UPLANLAGT
gravid

Ved epilepsi er valproat kontraindiceret under graviditet medmindre der ikke findes anden passende behandling

Forklar at brug af prævention først
må stoppes efter fuldstændigt ophør
af valproatbehandling

Patienten må ikke afbryde
valproatbehandling og skal straks
kontakte dig



- Informér patienten og hendes partner om risiciene**
 - for det ufødte barn som eksponeres for valproat in utero
 - for ubehandlede anfald under graviditet
- Forklar behovet for at skifte til anden behandling, hvis det er passende, og at det tager tid:**
 - den nye medicin introduceres gradvist som add on til valproat - op til 6 uger for at nå den effektive dosis
 - efterfølgende gradvis seponering af valproat i løbet af uger og måneder - oftest 2-3 måneder
- Hvis der opstår anfald under seponeringen af valproat, fortsæt med den laveste passende dosis**



Udfyld og signer den årlige risikoerklæringsblanket ved
behandlingsstart og årligt. Udlever patientvejledningen ved
hvert årligt besøg



Hvis en gravid kvinde i særlige tilfælde skal have valproat mod epilepsi

Valproat skal helst ordineres:

- som monoterapi
- i den laveste effektive dosis, med den daglige dosis opdelt i flere små doser
- som en depotformulering

Hvis din patient og hendes partner til:

- en gynækolog/obstetriker/jordemoder
- en specialist med erfaring i teratologi, der starter passende overvågning af graviditeten (herunder prænatal overvågning for at detektere mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser)

PRAKTISERENDE LÆGER der vejleder piger og fertile kvinder som lider af **EPILEPSI** og som tager **valproat**

Hvis hun...

IKKE PLANLÆGGER
en graviditet

Ved hvert besøg...



Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- I. Risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn udsat for valproat in utero
- II. Obligatorisk brug af **effektiv prævention** (helst en spiral eller p-stav eller 2 komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode)
 - selv hvis patienten har amenorré
 - uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat
 - uanset om patienten er seksuelt aktiv
- III. **Nødvendigheden af:**
 - At gennemføre graviditetstestning under behandlingen efter behov
 - At **planlægge** graviditet
 - **Evaluer** af epilepsibehandling med sin specialist årligt



Udlever patientvejledningen



Særligt for piger

- I. Forklar risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser til forældrene/plejere (og børn afhængigt af deres alder)
- II. Forklar forældrene/plejere (og børn afhængigt af deres alder) vigtigheden af at kontakte specialisten når en pige, der tager valproat, når menarchen for at overveje en anden behandling
- III. Vurder et passende tidspunkt til at rådgive om prævention



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **fortsætte sin behandling med valproat og straks kontakte sin specialist**

FOR ALLE PATIENTER: udlever og forklar **patientvejledningen**

Hvis hun...

PLANLÆGGER
graviditet

Hvis hun er..

UPLANLAGT
gravid

Ved epilepsi er valproat kontraindiceret under graviditet medmindre der ikke findes anden passende behandling

Forklar at brug af prævention først
må stoppes efter fuldstændigt ophør
af valproatbehandling

Patienten må ikke afbryde
valproatbehandling og skal straks
kontakte sin specialist



I. Informer patienten og hendes partner om risiciene

- for det ufødte barn som eksponeres for valproat in utero
- for ubehandlede anfald under graviditet

II. Henvi straks patienten til hendes specialist
for at skifte til en anden egnet behandling

III. Instruer din patient om at fortsætte behandling med valproat
indtil hun har talt med specialisten



Udlever patientvejledningen

Henvi din patient og hendes partner til:

- gynæklog/obstetriker/jordemoder
- specialist i teratologi for evaluering og videre rådgivning

SPECIALISTSTER der ordinerer valproat til fertile kvinder der lider af **BIPOLAR LIDELSE**

OPSTART af valproatbehandling

Kun hvis:

- andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres
- graviditetstest er negativ

FORNYELSE af recept på valproat

PLANLÆGGER IKKE
en graviditet

Revurder behandlingen
mindst en gang årligt

Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- Risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn udsat for valproat in utero**
- Obligatorisk brug af **effektiv prævention** (helst en spiral eller p-stav eller 2 komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode)
 - selv hvis patienten har amenorré
 - uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat
 - uanset om patienten er seksuelt aktiv
 - henvis til præventionsrådgivning efter behov
- Nødvendigheden af:**
 - at gennemføre graviditetstestning under behandlingen efter behov
 - at **planlægge** graviditet
 - **evaluering** af behandlingen af bipolar lidelse med dig årligt

Udfyld og signer den årlige risikoerklæringsblanket
ved behandlingsstart og årligt; udlever patientvejledningen



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **fortsætte sin behandling med valproat og straks kontakte dig.**

FOR ALLE PATIENTER: Udfyld og signer **den årlige risikoerklæringsblanket** (i 2 kopier) ved opstart og årligt; udlever og forklar **patientvejledningen**

Recept til kvinder

PLANLÆGGER
graviditet

UPLANLAGT
gravid

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindiceret under graviditet

Skift til anden behandling
før befrugtning

Patienten må ikke afbryde valproatbehandling og skal straks kontakte dig

Informér patienten og hendes partner om risikoen

- for det ufødte barn som er eksponeret for valproat in utero
- for ubehandlet bipolar lidelse under graviditet

- Forklar at brug af prævention først må stoppes efter fuldstændig ophør af valproatbehandling
- Valproatbehandling skal gradvist stoppes over nogle uger for at reducere risikoen for tilbagefald¹

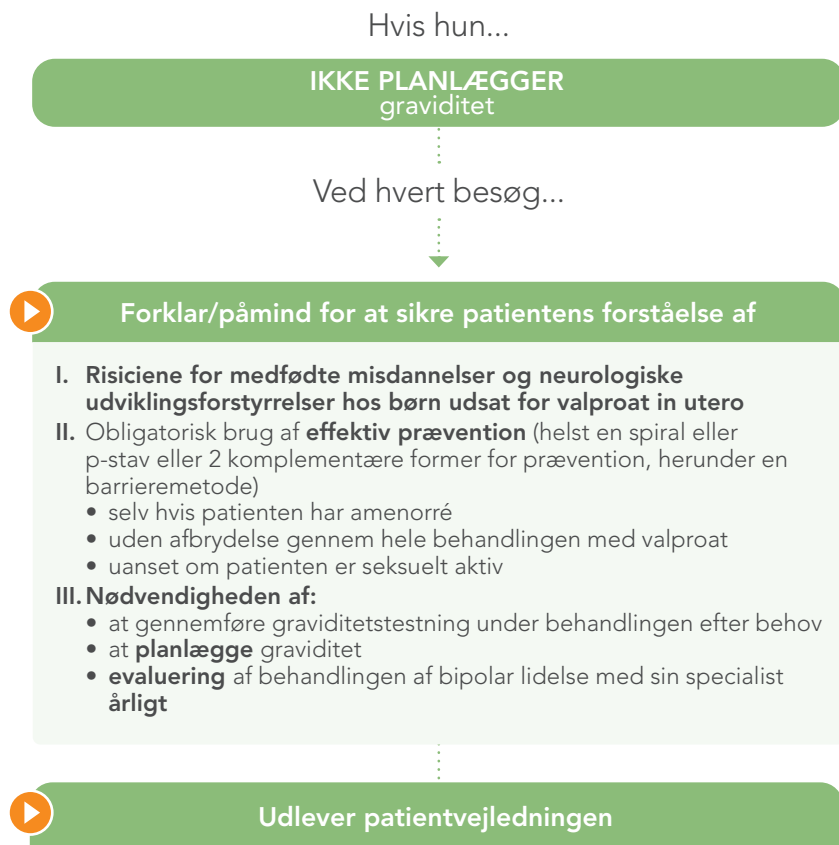
- Sæpner valproat
- Skift til en anden behandling:
en hurtig krydsnedtrapning ved samtidig optitrering af anden behandling anbefales²

Henvi din patient og hendes partner til:

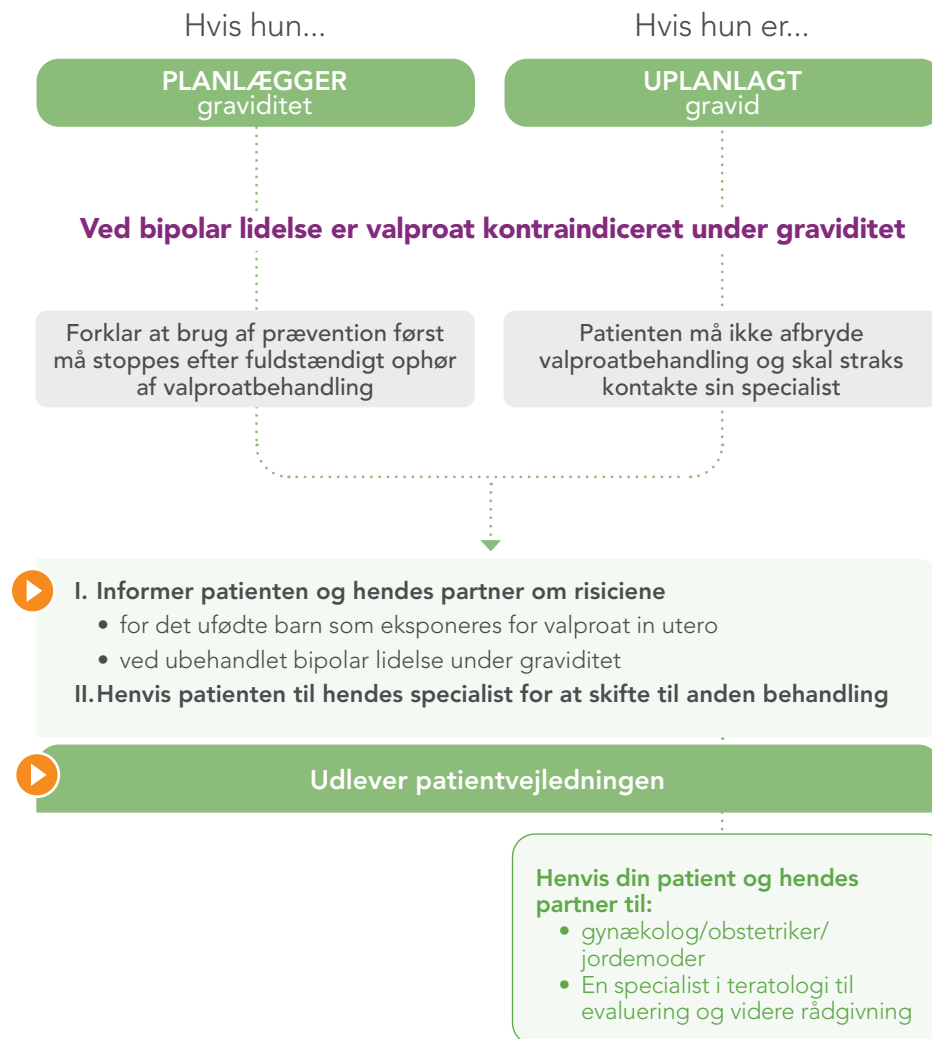
- gynækolog/obstetriker/jordemoder
- en specialist med erfaring i teratologi der starter passende overvågning af graviditeten (herunder prænatal overvågning for at detektere mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser)

Udfyld og signer den årlige risikoerklæringsblanket ved
behandlingsstart og årligt; udlever patientvejledningen

PRAKTISERENDE LÆGER der vejleder fertile kvinder som lider af **BIPOLAR LIDELSE** og som tager valproat



FOR ALLE PATIENTER: udlever og forklar **patientvejledningen**



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **fortsætte sin behandling med valproat og straks kontakte sin specialist.**

GYNÆKOLOGER, OBSTETRIKERE, JORDEMØDRE, SYGEPLEJERKER Rådgivning af piger og fertile kvinder som behandles med **valproat**

PIGER OG IKKE-GRAVIDE KVINDER
der tager valproat

Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- I. Risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn udsat for valproat in utero
- II. Obligatorisk brug af **effektiv prævention** (helst en spiral eller p-stav eller 2 komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode)
 - selv hvis patienten har amenorré
 - uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat
 - uanset om patienten er seksuelt aktiv
- III. Nødvendigheden af:
 - at gennemføre graviditetstestning under behandlingen efter behov
 - **at planlægge** graviditet
 - **evaluering** af behandling **årligt** sammen med sin **specialist**

Udlever patientvejledningen

FOR ALLE PATIENTER: udlever og forklar **patientvejledningen**

Ved epilepsi er valproat kontraindiceret under graviditet medmindre der ikke findes anden passende behandling

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindiceret under graviditet.

Når en kvinde søger rådgivning om en **EKSPONERET GRAVIDITET: HENVIS HENDE TIL 2 SPECIALISTER**

Specialist nr.1

En specialist indenfor den sygdom som hun får valproat for, til evaluering og rådgivning om skift eller afbrydelse af behandlingen er aktuelt for hende

Specialist nr.2

En specialist i teratologi til evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet. Specialiseret prænatal overvågning bør finde sted for at detektere mulige forekomster af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser

Udlever patientvejledningen



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **ikke stoppe sin behandling med valproat og straks kontakte sin specialist.**

APOTEKSPERSONALE

rådgivning af piger og fertile kvinder som behandles med **valproat**



Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- I. **Risiciene for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn udsat for valproat in utero**
- II. Obligatorisk brug af effektiv prævention (helst en spiral eller p-stav eller 2 komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode)
 - selv hvis patienten har amenorré
 - uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat
 - uanset om patienten er seksuelt aktiv
- III. **Nødvendigheden af:**
 - at gennemføre graviditetstestning under behandlingen efter behov
 - at **planlægge** graviditet
 - **evaluering** af behandling **årligt** sammen med sin **specialist**

FOR ALLE PATIENTER: udlever patientkortet

Ved epilepsi er valproat kontraindiceret under graviditet medmindre der ikke findes anden passende behandling

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindiceret under graviditet



Om uddannelsesmaterialerne

PATIENTKORT

- sørg for at det bliver udleveret til patienter
- forklar det hver gang valproat bliver udleveret
- rådgiv patienten til at beholde det

PATIENTVEJLEDNING

- sørg for at patienten har modtaget den

ONLINE INFORMATION

- mind patienten om at online information kan findes ved at scanne QR-koden i indlægssedlen

- Udlever kun valproat i den originale pakning med advarsel uden på æsken
- Udpakning bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, skal du altid give en kopi af indlægssedlen, patientkortet og den ydre æske, hvis den er tilgængelig.



Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller bliver gravid skal hun **ikke stoppe sin behandling med valproat og straks kontakte sin specialist.**

3

Hvad er risikoen ved at tage valproat under graviditet?

Brug af valproat under graviditet er skadeligt for det ufødte barn. Børn udsat for valproat in utero har stor risiko for:

- Medfødte misdannelser,
- Neurologiske udviklingsforstyrrelser.

Risikoen er dosisafhængig. Der kan ikke fastsættes en nedre grænseværdi hvor der ikke er en risiko. Alle doser af valproat under en graviditet kan være skadeligt for det ufødte barn.

Risikoen for børn, der er eksponeret for valproat under graviditeten, er den samme uanset hvilken indikation valproat er udskrevet til.

Både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi inklusiv andre antiepileptika, er hyppigt forbundet med risiko for medfødte misdannelser.

1. Medfødte misdannelser

Ca. 11%³ af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde alvorlige medfødte misdannelser. Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning (ca. 2-3 %).

Tilgængelige data viser en øget forekomst af mindre og større misdannelser. De hyppigste typer misdannelser inkluderer:

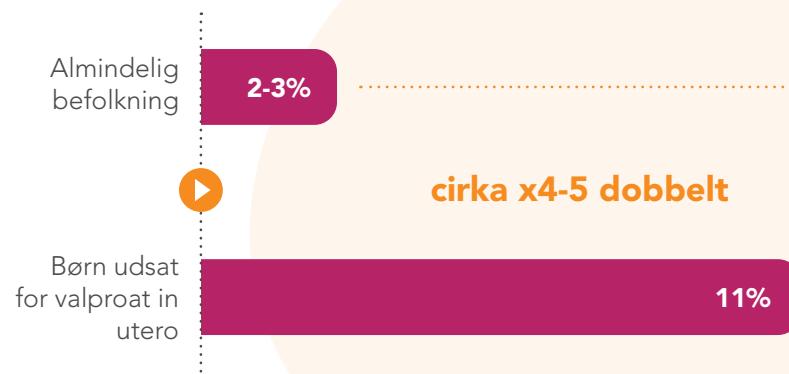
- Neuralrørsdefekt
- Defekte lemmer (herunder bilateral aplasi af radius)
- Ansigts- og kranie misdannelser
- Multiple anomalier i forskellige organsystemer.
- Læbespalte og ganespalte
- Kraniostenose
- Kardiale, renale og urogenitale defekter

In utero eksponering for valproat kan også resultere i:

- Ensidig eller dobbeltsidige høreproblemer eller døvhed, som er irreversible ⁴,
- Øjenmisdannelser (herunder colobom, mikroftalmi), som er rapporteret i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.

Den foreliggende evidens tyder ikke på at folattilskud, kan forhindre fosterskader eller misdannelser som følge af valproateksponering⁵.

Risiko for medfødte misdannelser



3

Hvad er risikoen ved at tage valproat under graviditet?

2. Neurologiske udviklingsforstyrrelser

► Eksponering for valproat in utero kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling hos de eksponerede børn.

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

► Op til 30 eller 40% af førskolebørn, som var blevet eksponeret in utero oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling såsom: ⁶⁻⁹

- Senere tale og gang
- Lavere intellektuelle evner
- Dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse)
- Hukommelsesproblemer

► Intelligenskvotient (IQ) målt hos skolebørn (6 år gamle), som var blevet eksponeret for valproat in utero, var gennemsnitlig 7-10 point lavere end hos børn, der havde været eksponeret for andre antiepileptika¹⁰.

Der er begrænsede data for langtidsvirkninger.

► Sammenlignet med den ueksponerede population har børn eksponeret for valproat in utero større risiko for:

- Forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD)¹¹: cirka 1,5 gange,
- Autismespektrumforstyrrelser¹²: cirka 3-dobbelt,
- Børneautisme¹²: cirka 5-dobbelt.

Øget risiko for børn eksponeret for valproat in utero

Forsinkelser i tidlig udvikling

Op til 30-40% af førskolebørn

Intelligenskvotient

-7 til -10 point sammenlignet med børn eksponeret for andre antiepileptika

Forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD)

cirka x1.5

Sammenlignet med ueksponeret population

Autismespektrumforstyrrelser

cirka x3

Sammenlignet med ueksponerede population

Børneautisme

cirka x5

Sammenlignet med ueksponerede population

1

Hvad du skal vide om risikoen for børn af fædre, der er behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning

Et retrospektivt observationsstudie i 3 nordiske lande tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn (fra 0 til 11 år) af mænd behandlet med valproat som monoterapi i de 3 måneder inden befrugtning sammenlignet med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi.

Sammenligning af justeret kumulativ risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam

Valproat monoterapi gruppe

4.0%-5.6%

Lamotrigin/levetiracetam monoterapi gruppe

2.3%-3.2%

Samlet set var den puljejusterede hazard ratio (HR) for neurologiske udviklingsforstyrrelser fra metaanalysen af datasættene 1,50 (95 % konfidensinterval: 1,09-2,07).

Studiet var ikke stort nok til at undersøge sammenhænge med specifikke undertyper af neurologiske udviklingsforstyrrelser (kompositendepunkt inkluderede autismespektrum-forstyrrelse, lavere intellektuelle evner, kommunikationsforstyrrelse, ADHD, bevægelsesforstyrrelser). Pga. studiebegrænsninger, herunder potentiel forveksling vedr. indikation og forskelle i opfølgningstid mellem eksponeringsgrupper, er valproats rolle som årsag mulig, men anses ikke for at være bekræftet.

Studiet evaluerede ikke risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der havde afbrudt behandling med valproat i mere end 3 måneder før befrugtning (d.v.s. muliggjorde en ny spermatogenese uden valproateksponering).

Den observerede potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering fra faderen i de 3 måneder inden befrugtning er af mindre størrelsesorden end den kendte risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser efter eksponering fra moderen under graviditet.

2

Hvad er din rolle, når du vejleder, behandler eller tager dig af mandlige patienter med epilepsi eller bipolar lidelse

- Det anbefales, at behandling med valproat initieres og overvåges af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse.

SPECIALIST og PRAKTISERENDE LÆGE

Forklar/påmind for at sikre patientens forståelse af

- Den potentielle risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning.
- Studiet evaluerede ikke risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der havde afbrudt behandling med valproat i mere end 3 måneder før befrugtning.
- Som en sikkerhedsforanstaltning skal du regelmæssigt drøfte med patienten behovet for:
 - At overveje **effektiv prævention**, herunder for en kvindelig partner, mens patienten tager valproat og i 3 måneder efter behandlingens ophør
 - At konsultere en specialist **for at diskutere alternative behandlingsmuligheder**, når de planlægger at få et barn og inden brug af prævention stoppes.
- Mandlige patienter **bør ikke donere sæd** under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.

Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af den ordinerende læge for at vurdere, om valproat er den bedst egnede behandling for patienten.

For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med de mandlige patienter. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfælde.

Det anbefales, at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse efter behov.

Udlever patientvejledningen

APOTEKSPERSONALE

- Det skal sikres, at patienten modtager patientvejledningen og patientkortet
- Mind om, at online information også kan findes ved at scanne QR-koden på indlægssedlen/kartonen.

REFERENCER

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

NOTER

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

NOTER

