

- Både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi er forbundet med medfødte misdannelser. Tilgængelige data tyder på, at antiepileptisk polyterapi herunder valproat er forbundet med en større risiko for et unormalt graviditetsudfald end valproat-monoterapi.
  - Folinsyretilskud kan nedsætte den generelle risiko for neuralrørsdefekter, men evidensen tyder ikke på, at det reducerer risikoen for fødselsdefekter forbundet med valproateksponering i livmoderen.
  - Du bør sikre dig, at din patient:
    - har forstået de risici forbundet med valproat under graviditet.
    - har modtaget patientinformationen.
- Påbegynd specialiseret prænatal overvågning for at påvise mulig forekomst af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser.

## Resume

### A. FØRSTE ORDINATION TIL PIGER

1. Forklar potentielle risici ved selve sygdommen for det ufødte barn og de risici, der er forbundet med behandling med natriumvalproat under graviditet.
2. Vurder din patients behov for behandling med natriumvalproat.
3. Informer din patient om nødvendigheden af at anvende effektiv prævention, så snart det er relevant.
4. Sørg for at din patient har modtaget patientinformationen.
5. Hvis relevant: Informer din patient om at kontakte dig omgående, hvis hun bliver gravid eller har mistanke om, at hun er gravid.

### B. KVINDER I DEN FØDEDYGTIGE ALDER, SOM IKKE PLANLÆGGER GRAVIDITET

1. Forklar potentielle risici for det ufødte barn ved behandling af sygdommen og ved selve sygdommen, hvis den ikke behandles.
2. Vurder din patients behov for behandling med natriumvalproat.
3. Informer din patient om nødvendigheden af at anvende effektiv prævention.
4. Sørg for at din patient har modtaget patientinformationen.
5. Informer din patient om at kontakte dig omgående, hvis hun bliver gravid, eller hun har mistanke om, at hun er gravid.

### C. KVINDER I DEN FØDEDYGTIGE ALDER, SOM PLANLÆGGER GRAVIDITET

1. Forklar potentielle risici for det ufødte barn ved selve sygdommen, uafhængig af risici ved valproat, og risici for det ufødte barn ved valproatbehandling.
2. Revurder fordele/ulempes ved patientens behandling.
3. Tilpas den nuværende behandling.
4. Informer din patient om at kontakte dig, hvis hun bliver gravid, eller hun har mistanke om, at hun er gravid.
5. Sørg for at din patient har modtaget patientinformationen.

### D. KVINDER MED UPLANLAGT GRAVIDITET

1. Informer hende om at fortsætte sin behandling indtil konsultationen.
2. Planlæg så hurtigt som muligt en konsultation.
3. Revurder fordele/ulempes ved patientens behandling.
4. Sørg for at din patient har forstået risici forbundet med valproat under graviditet.
5. Sørg for at din patient har modtaget patientinformationen.

## Referencer

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13
2. 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
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. 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
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

*Denne vejledning blev senest revideret juli 2015*

## VEJLEDNING TIL SUNDHEDSPERSONALE - VALPROAT

Denne vejledning er udarbejdet som en del af de foranstaltninger, der er udviklet for at minimere risikoen ved valproat og for at informere læger, der ordinerer valproat om de risici, der er forbundet med behandling med valproat til kvinder i den fødedygtige alder og under graviditet.

Vejledningen giver opdateret information om risikoen for forstyrrelser i nervesystemets udvikling hos børn af kvinder, som har taget valproat under graviditet, foruden den kendte risiko for medfødte misdannelser hos eksponerede spædbørn.

Denne vejledning bør anvendes sammen med patientinformationen.

Hvis du vil vide mere om valproat før ordinerings, bedes du læse Produktresuméet.



## DETTE BØR DU VIDE OM RISICI VED BRUG AF VALPROINSYRE TIL KVINDelige PATIENTER

VALPROAT indeholder valproinsyre, som er et aktivt stof med kendte teratogene virkninger, som kan resultere i medfødte misdannelser. Tilgængelige data viser også, at valproateksponering i livmoderen kan være forbundet med en øget risiko for udviklingsforstyrrelser. Disse risici er kort beskrevet nedenfor.

### 1. MEDFØDTE MISDANNELSER

Data fra en metaanalyse (herunder registre og kohortestudier) har vist, at 10,73 % af børn hvis mødre har epilepsi, som har været eksponeret for valproat-monoterapi under graviditeten, får medfødte misdannelser (95 % CI: 8,16-13,29). Dette repræsenterer en højere risiko for alvorlige misdannelser end for den almindelige befolkning, hvor risikoen er ca. 2-3 %<sup>1</sup>. Tilgængelige data viser, at risikoen er dosisafhængig. Risikoen er størst ved høje doser (over 1 g dagligt). På baggrund af tilgængelige data kan der ikke fastsættes en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko.

De mest almindelige typer af misdannelser inkluderer neuralrørsdefekter, dysmorft ansigt, læbe-gane-spalte, kraniosynostose, hjerte-, nyre- og urogenitale defekter, defekte lemmer (herunder bilateral aplasi af radius) og multiple anomalier i forskellige organsystemer.

### 2. UDVIKLINGSFORSTYRRELSER

Valproateksponering i livmoderen kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling af de berørte børn. Risikoen synes at være dosisafhængig, men en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko, kan ikke fastsættes på baggrund af tilgængelige data. Den nøjagtige gestationale risikoperiode for disse effekter er usikker, og muligheden for risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes.

Studier<sup>2-5</sup> i førskolebørn, som eksponeres for valproat i livmoderen, viser, at op til 30-40 % oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling, såsom senere tale og gang, lavere intellektuelle evner, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Intelligenskvotienten (IQ) målt i skolebørn (6 år gamle), som var eksponeret for valproat i livmoderen, var gennemsnitligt 7-10 point lavere end børn eksponeret for andre antiepileptika<sup>6</sup>. Selvom confounding ikke kan udelukkes, er der evidens for at risikoen for nedsat intelligens hos børn, som har været eksponeret for valproat, er uafhængig af moderens IQ.

Der er begrænsede data for langtidsvirkninger.

Tilgængelige data viser, at børn eksponeret for valproat i livmoderen, har en øget risiko for Autisme Spektrum Forstyrrelser (cirka tredobbelt) og børneautisme (cirka femdobbelt) sammenlignet med den generelle population<sup>7</sup>.

Begrænsede data tyder på, at børn eksponeret for valproat i livmoderen, kan have større sandsynlighed for at udvikle symptomer på Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)<sup>8</sup>.

## Behandling af kvindelige patienter med valproat

### A. FØRSTE ORDINATION TIL PIGER

Efter medicinsk vurdering og hvis du overvejer at ordinere valproat til din patient:

- ▶ Bekræft at behandling med valproat er det bedste for din patient (dvs. alle andre behandlinger har været forsøgt og mislykkedes).
- ▶ Drøft følgende emner med din patient og relevante familiemedlemmer/plejere:
  - Risici ved graviditet, som er forbundet med den tilgrundliggende sygdom.
  - Risici forbundet med behandling, herunder risici ved anvendelse af valproat under graviditet.
  - Nødvendigheden af effektiv prævention for at undgå uønsket graviditet.
  - Nødvendigheden af regelmæssig gennemgang af behandling.
- ▶ Vurder det mest hensigtsmæssige tidspunkt til rådgivning om effektiv prævention og henvis din patient til en specialist, hvis det er nødvendigt.
- ▶ Sørg for at din patient/familiemedlemmer/plejere har forstået de mulige konsekvenser i tilfælde af graviditet og har et tilstrækkeligt forståelsesniveau for risiciene.
- ▶ Der er udarbejdet en patientinformation til at hjælpe dig:
  - Patientinformationen opsummerer den teratogene sikkerhedsinformation og fremhæver hovedpunkter ved håndtering af behandling.
    - Læs den da den kan hjælpe dig til at give relevant information til din patient.
    - Udlever en kopi til din patient.
- ▶ Informer din patient om at kontakte dig omgående:
  - hvis hun bliver gravid eller har mistanke om, at hun er gravid.
- ▶ Planlæg en gennemgang af behandlingsbehovet, når hun kommer i den fødedygtige alder.

### B. KVINDER I DEN FØDEDTIGE ALDER, SOM IKKE PLANLÆGGER GRAVIDITET

Efter medicinsk vurdering og hvis du overvejer at ordinere valproat til din patient:

- ▶ Bekræft at behandling med valproat er det bedste for din patient (dvs. alle andre behandlinger har været forsøgt og mislykkedes).
- ▶ Drøft følgende emner med din patient:
  - Risici ved graviditet, som er forbundet med den tilgrundliggende sygdom.
  - Risici forbundet med behandling, herunder risici ved anvendelse af valproat under graviditet.
  - Nødvendigheden af effektiv prævention for at undgå uønsket graviditet.
  - Nødvendigheden af regelmæssig gennemgang af behandling.
- ▶ Vurder om graviditetsrådgivning er relevant.
- ▶ Du bør sikre dig, at din patient har forstået de potentielle risici for barnet ved anvendelse af valproat under graviditet og har et tilstrækkeligt forståelsesniveau for risiciene, og at hun indvilliger i at overholde betingelserne for graviditet.

Til dette formål er der udarbejdet en patientinformation for at støtte dig:

- Patientinformationen opsummerer den teratogene sikkerhedsinformation og fremhæver hovedpunkter til håndtering af behandling.
  - Udlever en kopi til din patient.

- ▶ Informer din patient om at kontakte dig omgående:
  - hvis hun bliver gravid eller har mistanke om, at hun er gravid
  - hvis hun oplever bivirkninger i forbindelse med behandlingen.

### C. KVINDER I DEN FØDEDTIGE ALDER, SOM PLANLÆGGER GRAVIDITET

- ▶ Informer din patient om de teratogene risici og risici for udviklingsforstyrrelser, som kan være alvorligt invaliderende ved behandling med valproat, men også risici for ubehandlede anfald eller bipolar lidelse.
- ▶ Revurder fordele/ulemper ved behandling med valproat uanset indikation:
  - Overvej om det er muligt at stoppe eller skift til alternativ behandling.
  - Hvis behandlingen med valproat kan forsættes efter en grundig vurdering af fordele/ulemper, anbefales det at opdele den daglige dosis i flere små doser, der tages i løbet af dagen ved anvendelse af den laveste effektive dosis. Anvendelse af en depotformulering kan være at foretrække fremfor andre behandlingsformer.
  - Både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi er forbundet med medfødte misdannelser. Tilgængelige data tyder på, at antiepileptisk polyterapi herunder valproat er forbundet med en større risiko for et unormalt graviditetsudfald end valproat-monoterapi.
  - Folinsyretilskud kan nedsætte den generelle risiko for neuralrørsdefekter, men evidensen tyder ikke på, at det reducerer risikoen for fødselsdefekter forbundet med valproateksponering i livmoderen.
- ▶ Overvej at henvise din patient til en specialist i graviditetsrådgivning.
- ▶ Du bør sikre dig, at din patient har forstået de potentielle risici ved graviditeten og har tilstrækkelig forståelse for disse risici.
  - Du bør give patienten patientinformationen, som opsummerer risici.
- ▶ Informer din patient om at kontakte sin læge, så snart hun bliver gravid eller har mistanke om, at hun er gravid med henblik på at initiere en passende graviditetsovervågning, herunder prænatal overvågning til påvisning af mulige forekomster af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser.

### D. KVINDER MED UPLANLAGT GRAVIDITET

- ▶ Planlæg så hurtigt som muligt en konsultation med din patient for at gennemgå behandlingen med henblik på at genoverveje fordele/ulemper ved valproat.
- ▶ Informer hende om at fortsætte sin behandling indtil konsultationen, medmindre du kan give hende anden rådgivning baseret på din vurdering af situationen.
  - Hvis behandling med valproat kan fortsætte efter en grundig vurdering af fordele/ulemper, anbefales det at opdele den daglige dosis i flere små doser, der tages i løbet af dagen ved anvendelse af den laveste effektive dosis. Anvendelse af en depotformulering kan være at foretrække fremfor andre behandlingsformer.