VEILEDNING VALPROAT

Sikkerhetsinformasjon

Etter krav fra Direktoratet for medisinske produkter

FOR HELSEPERSONELL

som behandler jenter og kvinner i fertil alder og mannlige pasienter med valproat (▼Orfiril, Orfiril long, Orfiril retard)

Inneholder informasjon om bruk av valproat i samsvar med det graviditetsforebyggende programmet

LES NØYE GJENNOM DENNE VEILEDNINGEN FØR DU FORSKRIVER VALPROAT TIL JENTER (I ALLE ALDRE), KVINNER I FERTIL ALDER OG MANNLIGE PASIENTER.

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

Kvinner som står på anfallsforebyggende legemidler under graviditet oppfordres til å registreres i EURAP-registeret som en del av internasjonal overvåkning og oppfølging.

▼Legemidler som inneholder valproat er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

Versjon 8 – 08/2026

INNHOLD

Hensikten med denne veiledningen for helsepersonell

JENTER OG KVINNER I FERTIL ALDER

1 **Hva må du vite om / gjøre for å følge betingelsene for forskrivning av valproat til kvinnelige pasienter. Både kvinner i fertil alder og jenter.** 4-6

2 **Hva er rollen din når du tar hånd om, behandler eller gir omsorg til?** 7-19

- **Jenter / kvinner i fertil alder med epilepsi, dersom du er en**
  - spesialist 8-9
  - allmennpraktiserende lege 10-11
- **Kvinner i fertil alder med bipolar lidelse, dersom du er en**
  - spesialist 12-13
  - allmennpraktiserende lege 14-15
- **Jenter / kvinner i fertil alder, dersom du er en**
  - gynekolog/obstetriker, jordmor, sykepleier 16-17
  - farmasøyt 18-19

3 **Hva er risikoene ved bruk av valproat under svangerskap** 20-23

- Medfødte misdannelser
- Nevroutviklingsforstyrrelser
- Små for gestasjonsalderen

MANNLIGE PASIENTER

1 **Hva du må vite om den mulige risikoen det er for barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelse** 24

2 **Hva er din rolle når du tar hånd om, behandler eller gir omsorg til mannlige pasienter med epilepsi eller bipolar lidelse hvis du er en:** 25

- spesialist
- allmennpraktiserende lege
- farmasøyt

HENSIKTEN MED DENNE VEILEDNINGEN FOR HELSEPERSONELL

Bruk av valproat under svangerskap kan være skadelig for det ufødte barnet. Barn som blir eksponert for valproat i mors liv har økt risiko for:

- medfødte misdannelser
- nevroutviklingsforstyrrelser

Det er en mulig risiko for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelse.

Opplæringsmateriell for valproat er utviklet spesifikt for helsepersonell, kvinnelige og mannlige pasienter.

Dette materiellet inkluderer:
- denne veiledningen for helsepersonell
- et årlig risikovurderingsskjema (kun for kvinnelige pasienter)
- 2 ulike pasientveiledninger (for kvinnelige og mannlige pasienter)
- et pasientkort

Hensikten med denne veiledningen for helsepersonell er å gi alt helsepersonell involvert i pasientreisen informasjon om:
- betingelser for forskriving til jenter, kvinner i fertil alder og mannlige pasienter
- teratogene og nevroutviklingsrisikoer forbundet med bruk av valproat under svangerskap
- de mulige nevroutviklingsrisikoene forbundet med bruk av valproat i de 3 siste månedene før unnfangelse hos mannlige pasienter
- nødvendige tiltak for å redusere risikoene

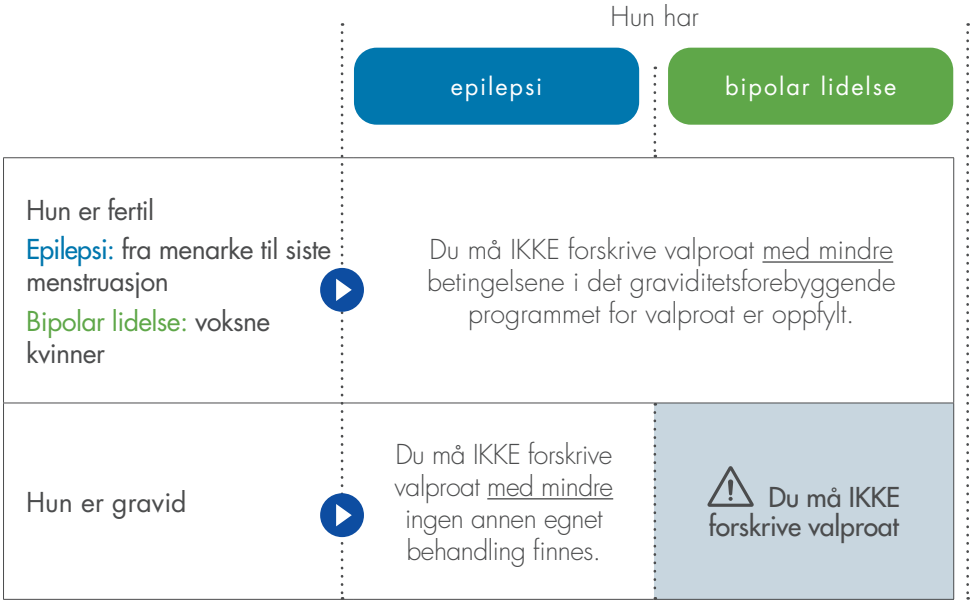
Veiledningen er rettet mot helsepersonell og omfatter:
- spesialister
- allmennpraktiserende leger
- gynekologer/obstetrikere, jordmødre, sykepleiere
- farmasøyter

For mindreårige pasienter eller pasienter som ikke er i stand til å foreta en avgjørelse på egen hånd, skal informasjonen gis til foreldrene / de foresatte / omsorgspersonen og man skal forvisse seg om at informasjonen er forstått.

Les den siste oppdaterte versjonen av preparatomtalen før valproat forskrives.

1 Hva må du vite om / gjøre for å følge betingelsene for forskrivning av valproat til kvinnelige pasienter, jenter og ungdommer?

- Behandling med valproat må innledes og følges opp av en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi og bipolar lidelse.
- Valproat skal ikke brukes hos jenter (barn/ungdommer) og kvinner i fertil alder med mindre andre behandlinger ikke er effektive eller ikke har blitt tolerert.
- Valproat skal forskrives og utleveres i samsvar med betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet for valproat.



Oversikt over betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet (les preparatomtalen for nærmere detaljer)

- Vurder pasientens mulighet til å bli gravid
- Forklar risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser
- Ta en graviditetstest før behandlingen innledes og under behandlingen, etter behov
- Gi råd om nødvendigheten av effektiv prevensjon gjennom hele behandlingen
- Forklar nødvendigheten av å planlegge et svangerskap
- Forklar nødvendigheten av å snarest mulig ta kontakt med legen ved en mulig graviditet
- Behandlingen vurderes regelmessig av spesialist (minst én gang i året)
- Utlever pasientveiledningen
- Fyll ut det årlige risikovurderingsskjemaet sammen med pasienten ved innledning av behandlingen og på den årlige evalueringen

Disse betingelsene gjelder også for kvinner som ikke er seksuelt aktive på nåværende tidspunkt, med mindre forskriveren vurderer at det finnes overbevisende grunner for å utelukke risiko for graviditet.

Hva du må gjøre hvis du behandler en jente/kvinne som behandles med valproat

- Forklare for henne eller foreldrene/omsorgspersonene (avhengig av alderen) risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser.
- Forklare for henne eller foreldrene/omsorgspersonene hvor viktig det er å kontakte spesialisten så snart hun får menarke.
- Revurdere behovet for behandling med valproat minst én gang i året og vurdere andre behandlingsalternativer så snart hun får menarke.
- Prøve å bytte til en annen alternativ behandling før hun blir voksen.

2 Hva er rollen din?

Spesialist – epilepsi

Allmennpraktiserende lege – epilepsi

Spesialist – bipolar

Allmennpraktiserende lege – bipolar

Gynekolog/obstetriker/sykepleier/jordmor

Farmasøyt

Hva er rollen din?
Spesialist - epilepsi

SPESIALISTER som forskriver valproat til jenter og kvinner i fertil alder som har **EPILEPSI**

FØRSTE forskrivning av valproat

Kun dersom:
- annen behandling ikke har virkning eller ikke tolereres
- graviditetstest er negativ (for kvinner i fertil alder)

FORNYELSE av valproat forskrivning

PLANLEGGER IKKE ET SVANGERSKAP

Revurder behandlingen minst én gang i året

Forklar / minn på og sørg for at pasienten forstår

I. Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert i mors liv

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus
- henvis til prevensjonstjenester etter behov

III. Nødvendigheten av:
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- å **planlegge** et svangerskap
- å **revurdere** epilepsibehandlingen med deg **årlig**

Fyll ut det årlige risikovurderingsskjemaet ved oppstart og ved hvert årlige besøk
Utlever pasientveiledningen

Spesifikt for jenter

I. Forklar risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser til foreldrene/omsorgspersonene (og barna avhengig av alderen)

II. Forklar til foreldrene/omsorgspersonene (og barna avhengig av alderen) hvor viktig det er å kontakte spesialisten når en jente som bruker valproat får menarke

III. Vurder det beste tidspunktet for å gi råd om prevensjon

IV. Revurder behovet for valproatbehandling minst én gang i året

V. Prøv å bytte til en annen alternativ behandling før jenta blir voksen

⚠ Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid, **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte deg umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: fyll ut det årlige **risikovurderingsskjemaet**
(i 2 eksemplarer) ved oppstart og årlig
Utlever pasientveilederen og diskuter den

FORNYELSE av valproat forskrivning

PLANLEGGER ET SVANGERSKAP

IKKE-PLANLAGT SVANGERSKAP

Valproat er kontraindisert ved epilepsi under svangerskap, med mindre ingen annen egnet behandling finnes

Forklar at hun skal kun slutte med prevensjonsmidler etter full seponering av valproat

Pasienten skal ikke slutte å bruke valproat og skal snarest kontakte deg

I. Informer pasienten og partneren om risikoen
   - for det ufødte barnet eksponert for valproat i mors liv
   - for ubehandlede anfall under svangerskapet

II. Forklar nødvendigheten av å bytte til annen alternativ behandling hvis mulig, og at det tar tid:
   - det nye legemidlet blir gradvis introdusert som et tillegg til valproat – opptil 6 uker for å oppnå effektiv dose
   - så seponeres valproat gradvis over uker og måneder – vanligvis 2–3 måneder

III. Dersom det forekommer et anfall under seponering av valproat, skal den laveste, effektive dosen opprettholdes

Fyll ut det årlige risikovurderingsskjemaet ved oppstart og ved hvert årlige besøk
Utlever pasientveiledningen

Dersom en gravid kvinne unntaksvis må få valproat mot epilepsi

skal valproat fortrinnsvis forskrives:
- som monoterapi
- med den laveste effektive dosen, og den daglige dosen delt opp i flere mindre doser
- som depotformulering

Henvis pasienten og partneren til:
- gynekolog/obstetriker/jordmor
- en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler skal starte med svangerskapsoppfølging (inkludert oppfølging før fødselen for å oppdage mulig forekomst av nevralrørsdefekter eller andre misdannelser)

ALLMENNPRAKTISERENDE LEGER som behandler jenter og kvinner i fertil alder, som har EPILEPSI og bruker valproat

Dersom hun

IKKE PLANLEGGER et svangerskap

ved hvert besøk ....

Forklar / minn på og sørg for at pasienten forstår

I. **Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for valproat i mors liv**

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus

III. **Nødvendigheten av:**
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- **å planlegge** et svangerskap
- **å revurdere** epilepsibehandling med **spesialisten årlig**

Utlever pasientveiledningen

Spesifikt for jenter

I. Forklar risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser til foreldrene/omsorgspersonene (og barna avhengig av alderen)

II. Forklar til foreldrene/omsorgspersonene (og barna avhengig av alderen) hvor viktig det er å kontakte spesialisten når en jente som bruker valproat får menarke, for å vurdere alternativ behandling

III. Vurder det beste tidspunktet for å gi råd om prevensjonsmetoder

⚠ Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte spesialisten umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: utlever **pasientveiledningen** og diskuter den

Dersom hun …

PLANLEGGER
et svangerskap

Dersom hun har et …

IKKE-PLANLAGT
svangerskap

Valproat er kontraindisert ved epilepsi under svangerskap, med mindre ingen annen egnet behandling finnes

Forklar at hun kun skal slutte med prevensjonsmidler etter full seponering av valproat

Pasienten skal ikke slutte å bruke valproat og skal snarest konsultere med spesialisten

I. Informer pasienten og partneren om risikoen
- for det ufødte barnet eksponert for valproat i mors liv
- for ubehandlede anfall under svangerskapet

II. Henvis snarest pasienten til spesialisten for å bytte til en alternativ behandling hvis mulig

III. Be pasienten fortsette å bruke valproat til neste timeavtale med spesialisten

Utlever pasientveiledningen

Henvis pasienten og partneren til:
- en gynekolog/obstetriker/jordmor
- en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler skal starte med svangerskapsoppfølging (inkludert oppfølging før fødselen for å oppdage mulig forekomst av nevralrørsdefekter eller andre misdannelser)

SPESIALISTER som forskriver valproat til kvinner i fertil alder som har **BIPOLAR LIDELSE**

FØRSTE forskrivning av valproat

Kun dersom:
- andre behandlinger ikke har virkning eller ikke tolereres
- graviditetstest er negativ

FORNYELSE av valproat forskrivning

PLANLEGGER IKKE ET SVANGERSKAP

Revurder behandlingen minst én gang i året

Forklar / påminn og sørg for at pasienten forstår

I. Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert i mors liv

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus
- henvis til prevensjonstjenester etter behov

III. Behovet for:
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- **å planlegge** et svangerskap
- **å revurdere** behandling av bipolar lidelse med deg **årlig**

Fyll ut det årlige risikovurderingsskjemaet ved oppstart og ved hvert årlige besøk
Utlever pasientveiledningen

⚠ Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid, **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte deg umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: fyll ut det **årlige risikovurderingsskjemaet**
(i 2 eksemplarer) ved oppstart og årlig
Utlever pasientveilederen og diskuter den

FORNYELSE av valproat forskrivning

PLANLEGGER ET SVANGERSKAP

IKKE-PLANLAGT SVANGERSKAP

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindisert under svangerskap

Bytt til alternativ behandling før unnfangelse

Pasienten skal ikke slutte å bruke valproat og skal snarest konsultere med deg

Informer pasienten og partneren om risikoen

- for det ufødte barnet eksponert for valproat i mors liv
- for ubehandlet bipolar lidelse under svangerskapet

- Forklar at hun skal kun slutte med prevensjonsmidler etter full seponering av valproat
- Valproat skal seponeres gradvis over noen uker for å redusere tidlig residiv[1]

- Seponer valproat – Bytt til alternativ behandling: **det anbefales en rask krysstitrering mens man initierer den alternative behandlingen[2]**

Henvis pasienten og partneren til:

- en gynekolog/obstetriker/jordmor
- en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler skal starte med svangerskapsoppfølging (inkludert oppfølging før fødselen for å oppdage mulig forekomst av nevralrørsdefekter eller andre misdannelser)

Fyll ut det årlige risikovurderingsskjemaet ved oppstart og ved hvert årlige besøk
Utlever pasientveiledningen

ALLMENNPRAKTISERENDE LEGER som behandler kvinner i fertil alder som har BIPOLAR LIDELSE og bruker valproat

Dersom hun

IKKE PLANLEGGER et svangerskap

Ved hvert besøk …

Forklar / påminn og sørg for at pasienten forstår

I. **Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert i mors liv**

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus

III. **Behovet for:**
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- **å planlegge** et svangerskap
- **å revurdere** behandling av bipolar lidelse med **spesialisten årlig**

Utlever pasientveiledningen

⚠ Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte spesialisten umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: utlever pasientveiledningen og **diskuter den**



Hva er rollen din?
Gynekolog/obstetriker/
sykepleier/jordmor

GYNEKOLOGER, OBSTETRIKERE, JORDMØDRE, SYKEPLEIERE som behandler jenter og kvinner i fertil alder som bruker **valproat**

JENTER OG IKKE-GRAVIDE KVINNER som bruker valproat

Forklar / påminn og sørg for at pasienten forstår

I. Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert i mors liv

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus

III. Behovet for:
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- **å planlegge** et svangerskap
- **å revurdere** behandlinger med **spesialisten årlig**

Utlever pasientveiledningen

Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte spesialisten umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: utlever pasientveiledningen og diskuter den

Valproat er kontraindisert ved epilepsi under svangerskap, med mindre ingen annen egnet behandling finnes

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindisert under svangerskap

Når kvinner spør om råd angående et EKSPONERT SVANGERSKAP: HENVIS TIL 2 SPESIALISTER

Spesialist nr. 1

En spesialist i sykdommen som valproat forskrives for, for evaluering og rådgiving om legemiddelbytte og seponering dersom dette passer for henne

Spesialist nr. 2

En spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler skal starte med svangerskapsoppfølging (inkludert oppfølging før fødselen for å oppdage mulig forekomst av nevralrørsdefekter eller andre misdannelser)

Utlever pasientveiledningen

FARMASØYTER som gir råd til jenter og kvinner i fertil alder som bruker **valproat**

Forklar / påminn og sørg for at pasienten forstår

I. **Risikoen for medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser hos barn eksponert i mors liv**

II. Obligatorisk bruk av **effektiv prevensjonsmetode** (fortrinnsvis spiral eller implantat, eller to komplementære typer inkludert en barrieremetode)
- selv om pasienten har amenoré
- uten avbrudd under hele perioden med valproatbehandling
- uavhengig av seksuell aktivitetsstatus

III. **Behovet for:**
- å ta en graviditetstest når det er nødvendig under behandling
- **å planlegge** et svangerskap
- **å revurdere** epilepsibehandling med **spesialisten årlig**

Forklar at hvis hun tror hun er gravid eller blir gravid **skal hun ikke slutte å bruke valproat og hun skal kontakte spesialisten umiddelbart.**

FOR ALLE PASIENTER: utlever pasientkortet

Valproat er kontraindisert ved epilepsi under svangerskap med mindre ingen annen egnet behandling finnes

Ved bipolar lidelse er valproat kontraindisert under svangerskap

Om undervisningsmateriell

PASIENTKORT
- Sørg for at det utleveres til pasienten
- Diskuter det hver gang valproat utleveres
- Be pasienten alltid ha med seg kortet

PASIENTVEILEDNING
- Sørg for at pasienten mottar den

INFORMASJON PÅ NETTET
- Minn på at man også kan finne informasjon elektronisk ved å skanne QR-koden på pakningsvedlegget

- Utlever valproat i originalemballasjen med advarsel på ytterpakningen
- Uemballert skal unngås. Dersom det ikke kan unngås, utlever alltid et eksemplar av pakningsvedlegget, pasientkortet og ytterpakningen hvis tilgjengelig

3 Hva er risikoene ved bruk av valproat under svangerskap?

Bruk av valproat under svangerskap kan være skadelig for det ufødte barnet. Barn som blir eksponert for valproat i mors liv har høy risiko for:

- medfødte misdannelser
- nevroutviklingsforstyrrelser

Risikoen er doserelatert. Det finnes ingen doseterskel der det ikke foreligger noen risiko. Enhver dose med valproat under svangerskapet kan være skadelig for det ufødte barnet. Risikoen for barn eksponert for valproat under svangerskap er den samme uavhengig av hvilken indikasjon valproat er forskrevet for.

Både valproat som monoterapi og polyterapi, inkludert andre antiepileptika, er ofte forbundet med unormale svangerskapsutfall.

1. Medfødte misdannelser

Omtrent 11 %[3] av barn født av kvinner med epilepsi eksponert for valproat monoterapi under svangerskapet hadde større medfødte misdannelser.

Risikoen er større enn i den generelle befolkningen (omtrent 2–3 %).

Tilgjengelige data viser en høyere insidens av mindre eller større misdannelser. De mest vanlige formene for misdannelser omfattet:

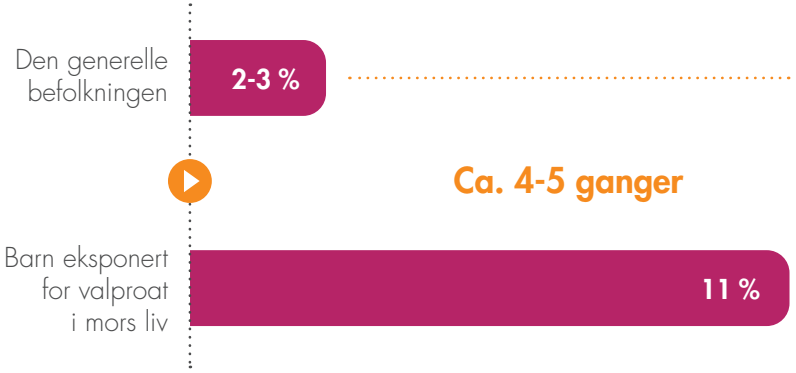
- nevralrørsdefekter
- ansiktsdysmorfisme
- leppe- og ganespalte
- kraniostenose
- hjerte-, nyre- og urogenitale defekter
- defekter i ekstremiteter (inkludert bilateral aplasi av radius)
- en rekke anomalier i forskjellige kroppssystemer

Eksponering for valproat i mors liv kan også føre til:

- ensidig eller tosidig hørselshemming eller døvhet, som kan være irreversibe[4],
- øyemisdannelser (inkludert kolobomer, mikroftalmi) som er rapportert i sammenheng med andre medfødte misdannelser. Disse øyemisdannelsene kan påvirke synet.

Tilgjengelig dokumentasjon viser ikke at tilskudd av folat forebygger fødselsdefekter på grunn av eksponering for valproat[5].

Risiko for medfødte misdannelser



3 Hva er risikoene ved bruk av valproat under svangerskap?

2. Nevroutviklingsforstyrrelser

▶ Eksponering for valproat i mors liv kan ha uønskede effekter på det eksponerte barnets psykiske og fysiske utvikling.

▶ Den eksakte risikoperioden i svangerskapet er uviss, og det kan ikke utelukkes at det foreligger en mulig risiko under hele svangerskapet.

▶ Opptil 30 til 40 % av førskolebarn eksponert for valproat i mors liv kan ha forsinket utvikling i småbarnsalder, som f.eks.: [6,7,8,9]

- snakker og går senere
- nedsatte intellektuelle ferdigheter
- nedsatt språkkompetanse (snakke og forstå)
- hukommelsesvansker

▶ Hos barn i skolealder (6 år) med tidligere eksponering for valproat i mors liv, var intelligenskvotient i gjennomsnitt 7–10 poeng lavere enn hos barn eksponert for andre antiepileptika[10].

Det foreligger bare begrensede data om langtidsvirkninger.

▶ En økt risiko hos barn eksponert for valproat i mors liv sammenlignet med den ueksponerte populasjonen:

- Hyperkinetisk forstyrrelse[11]: ca. 1,5 ganger høyere,
- Autismespekterforstyrrelser[12]: ca. 3 ganger høyere,
- Barneautisme[12]: ca. 5 ganger høyere.

Økt risiko hos barn eksponert for valproat i mors liv



3. Små for gestasjonsalderen

▶ Visse epidemiologiske studier[13,14] har indikert en høyere risiko for SGA (små for gestasjonsalderen, definert som fødselsvekt under 10-percentilen korrigert for gestasjonsalder og stratifisert etter kjønn) hos barn som har vært eksponert for valproat i livmoren, sammenlignet med barn som ikke har vært eksponert eller barn som har vært eksponert for lamotrigin. SGA er observert hos omtrent 11–15 % hos barn som er eksponert for valproat i livmoren, 8–9 % hos barn som er eksponert for lamotrigin og 5–10 % hos barn som ikke er eksponert.

Tilgjengelige data fra mennesker gjør det ikke mulig å trekke noen konklusjon om en potensiell doserelatert effekt.

1 Hva du må vite om risikoen for barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelsen

En retrospektiv observasjonsstudie i 3 nordiske land[15] antyder en økt risiko for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn (fra 0 til 11 år) med fedre behandlet med valproat som monoterapi i de 3 siste månedene før unnfangelsen, sammenlignet med barn med fedre som ble behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi.

Sammenligning av justert kumulativ risiko for nevroutviklingsforstyrrelser for barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelsen kontra barn med fedre som ble behandlet med lamotrigin eller levetiracetam.

Gruppe med valproat monoterapi — **4,0 %–5,6 %**

Gruppe med lamotrigin/levetiracetam monoterapi — **2,3 %–3,2 %**

Studien var ikke stor nok til å undersøke sammenheng med spesifikke undertyper av nevroutviklingsforstyrrelser (sammensatt endepunkt inkluderte autismespekterforstyrrelse, intellektuell funksjonsnedsettelse, kommunikasjonsforstyrrelse, hyperkinetisk forstyrrelse og bevegelsesforstyrrelser).

Basert på alle tilgjengelige data er det en mulig risiko for nevroutviklingsforstyrrelser, men sammenhengen med valproat er ikke bekreftet.

Den observerte mulige risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser etter paternal eksponering i de 3 siste månedene før unnfangelsen er lavere enn risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser etter maternal eksponering under graviditet.

Andre observasjonsbaserte populasjonsbaserte studier[16,17,18] viste ingen økt risiko for NND-er hos barn med fedre som fikk behandling med valproat som monoterapi i løpet av de 3 til 4 siste månedene før unnfangelse sammenlignet med menn som fikk behandling med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi.

Forskjeller i studiedesign, inkludert kontroll av konfundering og populasjonsseleksjon kan bidra til ulike studieresultater. Tilgjengelige data viser også at andre faktorer enn eksponering for valproat, inkludert underliggende sykdom hos foreldre, kan bidra til den observerte sammenhengen.

Samlet sett er dokumentasjonen for en økt risiko for NDD-er hos barn med fedre som får behandling med valproat 3 måneder før unnfangelse, inkonsistent, og valproats kausale rolle er uviss.

2 Hva er din rolle når du tar hånd om, behandler eller gir omsorg til dine mannlige pasienter med epilepsi eller bipolar lidelse

Det er anbefalt at behandlingen med valproat innledes og overvåkes av en spesialist med erfaring i behandling av epilepsi eller bipolar lidelse.

SPESIALIST og ALLMENNPRAKTISERENDE LEGE

Forklar / minn på og forsikre at pasienten forstår

I. Den mulige risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre som ble behandlet med valproat i de 3 siste månedene før unnfangelsen

II. Som et forebyggende tiltak må du jevnlig diskutere med pasienten behovet for:
- å vurdere **effektiv prevensjon**, inkludert for kvinnelige partnere, under bruk av valproat og i 3 måneder etter seponering av behandlingen
- å rådføre seg med en spesialist **for å diskutere behandlingsalternativer**, når de planlegger å unnfange et barn og før man stanser bruk av prevensjon

III. Mannlige pasienter **skal ikke** donere sæd under behandling og i minst 3 måneder etter seponering av behandlingen.

Mannlige pasienter som behandles med valproat, skal vurderes jevnlig av forskriveren for å avgjøre om valproat fortsatt er den mest egnede behandlingen for pasienten.

For mannlige pasienter som planlegger å unnfange barn, skal egnede behandlingsalternativer vurderes, og diskuteres med den mannlige pasienten. Det må tas hensyn til individuelle omstendigheter ved hvert enkelt tilfelle.

Ved behov anbefales det å få råd av en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolar lidelse.

Utlever pasientveiledningen

FARMASØYT

- Forsikre at pasienten har fått pasientveiledningen og pasientkortet
- Minn pasienten på at man også kan finne elektronisk informasjon ved å skanne QR-koden i pakningsvedlegget

REFERANSER

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. Møtereferat og svar fra SAG Psychiatry-møte om valproat- EMA/679681/2017.

3. 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. Nr.: 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;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;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; 51(10):2058-65.

7. Aghassi *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; 12(3):244-52.

11. 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.

12. Christensen J *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.

13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs–a population-based study. Epilepsia. 2014 Nov;55(11):1714-21.

14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):457-65.

15. Colas S. Paternal Valproate Use and Neurodevelopmental Disorder and Congenital Malformation Risk in Offspring. JAMA Network Open. 2025;8(11):e2542581. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.42581.

16. Christensen J, Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis. JAMA Network Open. 2025;8(5):e2512139. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.12139.

17. Meng L-C, van Gelder MMHJ, Chuang H-M, et al. Valproate use by fathers and risk of neurodevelopmental disorders in children. NEJM Evid 2026;5(3).

18. Razaz N, Soderling J, Tomson T, et al. Risk of neurodevelopmental disorders associated with paternal use of valproate during spermatogenesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2026. doi:10.1136/jnnp-2025-337441.

NOTATER

DESITIN PHARMA AS
Meierisvingen 2
1383 Asker
www.desitin.no

Versjon 8 – 08/2026