



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van valproaat bevattende geneesmiddelen. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen te waarborgen (RMA versie 07/2022)

## VALPROAAT

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

# GIDS VOOR GEZONDHEIDSZORGBEOEFENAARS

Informatie over de risico's van valproaat  
bij gebruik door vrouwelijke patiënten  
en zwangere vrouwen



### **WAARSCHUWING VOOR VROUWEN EN MEISJES**

Dit geneesmiddel kan een ongeboren kind ernstige schade toebrengen. Gebruik steeds efficiënte anticonceptie tijdens de behandeling met een valproaat bevattend geneesmiddel. Wilt u zwanger worden of bent u zwanger, contacteer dan onmiddellijk uw arts. Stop nooit uw behandeling met een valproaat bevattend geneesmiddel zonder advies van uw arts.

*Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer een valproaat bevattend geneesmiddel voor te schrijven en/of te gebruiken en/of af te leveren.*

*De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".*

## Anticonceptie en zwangerschapspreventie

**Lees deze gids zorgvuldig door voordat u valproaat voorschrijft aan  
vrouwelijke patiënten.**

**Deze gids is een risicobeperkende maatregel die deel uitmaakt van  
het valproaat zwangerschapspreventieprogramma, met als doel  
het minimaliseren van de blootstelling tijdens zwangerschap bij  
behandeling met valproaat**

# INHOUD

<b>Doel van deze gids</b> .....	<b>4</b>
<b>Samenvatting</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Informatie over congenitale malformaties en Neurologische ontwikkelingsstoornissen</b> .....	<b>7</b>
• Congenitale malformaties .....	7
• Neurologische ontwikkelingsstoornissen .....	7
<b>2. De rol van verschillende gezondheidszorgbeoefenaars (HCP's)</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Voorwaarden voor het voorschrijven van valproaat: zwangerschapspreventieprogramma</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Behandeling van vrouwelijke patiënten met valproaat</b> .....	<b>11</b>
• Vrouwelijke patiënten – eerste voorschrift .....	11
• Vrouwen die zwanger kunnen worden en niet van plan zijn om zwanger te worden .....	13
• Vrouwen die zwanger kunnen worden en van plan zijn om zwanger te worden .....	15
• Vrouwen met een ongeplande zwangerschap .....	17
<b>5. Overstappen of stopzetten van valproaat</b> .....	<b>19</b>
• Patiënten met epilepsie.....	19
• Patiënten met een bipolaire stoornis .....	20
<b>Melden van bijwerkingen</b> .....	<b>21</b>
<b>Bijkomende informatie</b> .....	<b>22</b>

# DOEL VAN DEZE GIDS

Deze gids voor gezondheidszorgbeoefenaars (HCP's) is een educatief onderdeel van het valproaat **zwangerschapspreventieprogramma**, dat gericht is op zowel gezondheidszorgbeoefenaars als op patiënten.

Het doel is informatie te verschaffen over de teratogene risico's die samenhangen met het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap, welke stappen nodig zijn om de risico's voor uw patiënten te minimaliseren, en ervoor te zorgen dat uw patiënt het risico voldoende begrijpt.

Het biedt actuele informatie over de risico's op **congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen** bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat.

De aard van de risico's voor kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat is hetzelfde ongeacht de indicatie waarvoor valproaat is voorgeschreven. De risicobeperkende maatregelen beschreven in deze gids zijn derhalve van toepassing op het gebruik van valproaat ongeacht de indicatie.

HCP's waarvoor deze gids is bedoeld, zijn inclusief maar niet beperkt tot: Specialisten betrokken bij de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis, huisartsen, gynaecologen en apothekers.

De educatieve materialen betreffende valproaat die specifiek ontwikkeld zijn voor meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en die worden behandeld met valproaat, omvatten:

- **De Informatiefolder voor de Patiënt**
- **Het “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie”**
- **De Patiëntenkaart**

Gebruik deze **gids voor HCP's** samen met de **Informatiefolder voor de Patiënt**.

Geef een exemplaar van de **Informatiefolder voor de Patiënt** aan al uw vrouwelijke patiënten die met valproaat worden behandeld - meisjes en vrouwen die kinderen kunnen krijgen (of hun ouders/wettelijke vertegenwoordiger, of verzorger voor minderjarige patiënten of zij die onbekwaam zijn om zelf een geïnformeerde beslissing te nemen).

Maak gebruik van het **“Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie”** en documenteer dit op de juiste wijze, bij initiatie van de behandeling met valproaat, tijdens elke jaarlijkse herbeoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist, en in het geval van een mogelijke zwangerschap tijdens de behandeling.

Geef de **Patiëntenkaart** aan uw vrouwelijke patiënten iedere keer wanneer valproaat wordt afgeleverd.

Voor minderjarige patiënten of zij die onbekwaam zijn om zelf een geïnformeerde beslissing te nemen, geef de informatie en het advies over doeltreffende anticonceptiemethoden en over het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap aan hun ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger en zorg ervoor dat zij de inhoud duidelijk begrijpen.

# SAMENVATTING

Valproaat bevat valproïnezuur dat, bij toediening tijdens zwangerschap, wordt geassocieerd met een:

- o Verhoogd risico op congenitale malformaties
- o Verhoogd risico op neuro-ontwikkelingsstoornissen.

## SPECIALISTEN EN HUISARTSEN\*:

Bij meisjes kan valproaat alleen worden opgestart als andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet worden verdragen.

Een zwangerschap dient uitgesloten te worden vóór aanvang van de behandeling met valproaat. Start niet met een behandeling met valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een negatief resultaat van een zwangerschapstest (d.w.z. zwangerschapstest op plasma), bevestigd door een gezondheidszorgbeoefenaar, om gebruik tijdens zwangerschap uit te sluiten.

Als u besluit meisjes, adolescenten of vrouwen die zwanger kunnen worden te behandelen met valproaat, zorg er dan voor regelmatig een evaluatie van de behandeling uit te voeren, ten minste eenmaal per jaar.

## Vrouwelijke patiënten – eerste voorschrift

1. Start enkel valproaat als er geen geschikte alternatieve behandeling is.
2. Leg uw patiënt uit wat de risico's zijn als valproaat gebruikt wordt tijdens de zwangerschap.
3. Leg uw patiënt uit dat het gebruik van doeltreffende anticonceptie zonder onderbreking tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat verplicht is.
4. Zeg uw patiënt om onmiddellijk contact met u op te nemen wanneer ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is.

## Vrouwen die zwanger kunnen worden - niet van plan om zwanger te worden

1. Beoordeel bij ieder bezoek of de behandeling met valproaat nog steeds geschikt is voor uw patiënt.
2. Herinner de patiënt bij ieder bezoek aan de risico's van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap.
3. Herinner uw patiënt bij ieder bezoek aan de verplichting van het gebruik van doeltreffende anticonceptie zonder onderbreking tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat.
4. Herinner uw patiënt bij ieder bezoek om onmiddellijk contact met u op te nemen wanneer ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is.

## Vrouwen die zwanger kunnen worden - van plan om zwanger te worden

1. Herinner uw patiënt aan de risico's van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap.
2. Stop met de behandeling met valproaat en stap over naar een alternatieve behandeling indien deze geschikt is voor uw patiënt (zie rubriek 5 in deze gids).
3. Herinner uw patiënt eraan dat overstappen tijd kost.
4. Leg de patiënt uit niet te stoppen met anticonceptie voordat het gebruik van valproaat geheel is stopgezet.

## Vrouwen met een ongeplande zwangerschap

1. Plan een dringende consultatie met uw patiënt.
2. Leg uit waarom zij moet doorgaan met de behandeling tot de datum van het bezoek.
3. Zorg ervoor dat uw patiënt en haar partner op de hoogte zijn van de risico's die samenhangen met valproaat en verwijs hen naar een specialist voor verder advies.
4. Stop met de behandeling met valproaat en stap over naar een alternatieve behandeling indien deze geschikt is voor uw patiënt (zie rubriek 5 in deze gids).

## GYNAECOLOGEN:

1. Bied advies over anticonceptiemethoden en het plannen van een zwangerschap.
2. Bied informatie over de risico's van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap.
3. Als een patiënt op raadpleging komt voor een zwangerschap, verwijs de patiënt en haar partner naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advies betreffende de blootgestelde zwangerschap.

## APOTHEKERS\*:

1. Zorg ervoor dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
2. Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van doeltreffende anticonceptie.
3. Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk haar arts te contacteren wanneer zij van plan is zwanger te worden of als zij vermoedt zwanger te zijn.

\*Meer informatie in rubriek 2 van deze gids.

# 1. INFORMATIE OVER CONGENITALE MALFORMATIES EN NEUROLOGISCHE ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN

Valproaat bevat valproïnezuur, een actief bestanddeel met gekende teratogene effecten die kunnen leiden tot congenitale malformaties. De beschikbare gegevens geven ook aan dat de blootstelling in utero aan valproaat in verband kan worden gebracht met een hoger risico op neuro-ontwikkelingsstoornissen. Deze risico's worden hieronder kort beschreven.

## 1. CONGENITALE MALFORMATIES

Uit een meta-analyse (van onder meer registers en cohortonderzoeken) blijkt dat ongeveer 11% van de kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld, ernstige congenitale malformaties heeft. Dit is een hoger risico op belangrijke malformaties dan voor de algemene populatie (ongeveer 2-3%). Het risico op belangrijke congenitale malformaties bij kinderen na in utero blootstellen aan polytherapie met anti-epileptica, inclusief valproaat, is hoger dan dat bij polytherapie met anti-epileptica zonder valproaat. Dit risico is dosisafhankelijk bij monotherapie met valproaat, en beschikbare gegevens suggereren dat het dosisafhankelijk is bij polytherapie met valproaat. Een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan echter niet worden vastgesteld..

De vaakst voorkomende types malformaties zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale dysmorfie, gespleten lip en verhemelte, craniostenose, cardiale, renale en urogenitale afwijkingen, afwijkingen aan de ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius) en meerdere anomalieën in verscheidene stelsels in het lichaam.

In utero blootstelling aan valproaat, kan leiden tot:

- unilaterale of bilaterale gehoorschade of doofheid, mogelijksonomkeerbaar<sup>2</sup>,
- misvormingen aan de ogen (waaronder coloboom, microftalmie) die werden gemeld samen met andere congenitale malformaties. Deze misvormingen aan de ogen kunnen het gezichtsvermogen aantasten

## 2. NEURO-ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN

Gegevens hebben aangetoond dat blootstelling in utero aan valproaat schadelijke gevolgen kan hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico op neuro-ontwikkelingsstoornissen (waaronder autisme) lijkt afhankelijk te zijn van de dosis wanneer valproaat wordt gebruikt als monotherapie, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. Wanneer valproaat wordt toegediend in polytherapie samen met andere anti-epileptica tijdens de zwangerschap, waren de risico's op neuro-ontwikkelingsstoornissen bij de kinderen aanzienlijk hoger in vergelijking met de kinderen uit de algemene populatie of geboren uit epileptische moeders die niet behandeld werden.

De exacte zwangerschapsperiode waarbij men risico loopt op deze effecten is niet zeker, en de mogelijkheid van een risico ongeacht wanneer blootstelling tijdens de zwangerschap optreedt, kan niet worden uitgesloten.

Wanneer valproaat werd toegediend in monotherapie, laten onderzoeken<sup>3-6</sup> bij voorschoolse kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero zien dat tot 30-40 % van hen vertraging oploopt bij de vroege ontwikkeling zoals later leren lopen en spreken, lagere intellectuele vaardigheden, beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen) en geheugenproblemen.

Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten bij kinderen in de schoolleeftijd (6 jaar oud) met een voorgeschiedenis van blootstelling in utero aan valproaat lag gemiddeld 7-10 punten lager dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica werden blootgesteld<sup>7</sup>. Hoewel de rol van versturende factoren niet kan worden uitgesloten, is er bewijs bij kinderen die aan valproaat werden blootgesteld, dat het risico op intellectuele beperkingen mogelijk los staat van het IQ van de moeder.

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

De beschikbare gegevens van een bevolkingsonderzoek tonen aan dat kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero een groter risico lopen op autismspectrumstoornis (ongeveer 3 keer meer) en kinderlijk autisme (ongeveer 5 keer meer) in vergelijking met de niet blootgestelde populatie in het onderzoek<sup>8</sup>.

Beschikbare gegevens van een ander bevolkingsonderzoek tonen aan dat kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero mogelijk meer risico hebben op het ontwikkelen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) (ongeveer 1,5 keer meer) in vergelijking met de niet blootgestelde populatie in het onderzoek<sup>9</sup>.





## 2. DE ROL VAN VERSCHILLENDE GEZONDHEIDSZORGBEOEFENAARS\*

### SPECIALIST:

- Diagnose
- Opstarten van de behandeling na negatief resultaat zwangerschapstest (d.w.z. zwangerschapstest op plasma)
- Leg de risico's uit van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap en zorg ervoor dat de patiënt deze begrijpt
- Geef de Informatiefolder voor de Patiënt
- Bied advies over doeltreffende anticonceptie en zwangerschapspreventie
- Jaarlijkse evaluatie van de behandeling en ad-hoc herbeoordeling van de behandeling indien nodig
- Overstappen en stopzetting
- Vul het "Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie" in met de patiënt en onderteken dit, bij:
  - o het opstarten van de behandeling
  - o ieder jaarlijks bezoek
  - o wanneer de patiënt op raadpleging komt voor geplande of ongeplande zwangerschap
- In het geval van een blootgestelde zwangerschap, verwijst naar een specialist voor het opvolgen van de zwangerschap en een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advies betreffende de blootgestelde zwangerschap.

### HUISARTS:

- Verwijs de patiënt naar de relevante specialist om de diagnose van epilepsie of bipolaire stoornis te bevestigen en om behandeling op te starten
- Zorg voor voortzetting van de gepaste behandeling
- Herinner de patiënt aan haar jaarlijks bezoek aan de specialist
- Geef volledige informatie over de risico's van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap en zorg dat de patiënt dit begrijpt
- Bied advies over doeltreffende anticonceptie en zwangerschapspreventie
- Verwijs de patiënt naar haar specialist wanneer de patiënt een raadpleging wil voor zwangerschap
- Verwijs de patiënt naar haar specialist voor het overstappen en stopzetten of als haar aandoening verslechtert
- Geef de Informatiefolder voor de Patiënt.


## **GYNAECOLOOG:**

- Bied advies over doeltreffende anticonceptie en zwangerschapspreventie
- Geef volledige informatie over de risico's van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap en zorg dat de patiënt dit begrijpt
- Verwijs de patiënt naar haar specialist wanneer de patiënt een raadpleging wil voor zwangerschap
- Als een patiënt op raadpleging komt voor een zwangerschap, verwijs de patiënt en haar partner naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advies betreffende de blootgestelde zwangerschap.

## **APOTHEKER:**

- Zorg dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
- Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van doeltreffende anticonceptie
- Zorg dat de patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen
- Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk haar arts te contacteren wanneer zij van plan is zwanger te worden of als zij vermoedt zwanger te zijn
- Lever valproaat af in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking.

\*zie ook de aanbevelingen in rubriek 4 van deze gids.



### 3. VOORWAARDEN VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN VALPROAAT: ZWANGERSCHAPSPREVENTIEPROGRAMMA

Valproaat is een doeltreffende behandeling tegen epilepsie en bipolaire stoornis.

Bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, dient valproaat te worden opgestart en opgevolgd door een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornis.

Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

Valproaat mag enkel worden opgestart bij **meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden** indien aan de voorwaarden van het valproaat zwangerschapspreventieprogramma (zie hieronder) is voldaan.

#### Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma

De voorschrijver dient zich ervan te verzekeren dat:

- Men bij elk geval de individuele omstandigheden evalueert, dat de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, dat de behandelingsopties met haar worden besproken en dat men ervan verzekerd is dat zij de risico's en de noodzaak voor maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- De mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- De patiënt de risico's van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die in utero aan valproaat worden blootgesteld.
- De patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan het opstarten van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- De patiënt advies krijgt over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking doeltreffende anticonceptie\* te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- De patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) herbeoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornis.
- De patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk haar arts te contacteren als zij zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan conceptie, en voordat men stopt met het gebruik van anticonceptie.
- De patiënt de noodzaak begrijpt om haar arts dringend te raadplegen in het geval van een zwangerschap.
- De patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen.
- De patiënt heeft aangegeven dat zij begrijpt welke gevaren gepaard gaan met het gebruik van valproaat en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarmee samenhangen ("Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie").

Deze voorwaarden zijn ook van toepassing voor vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn, tenzij de voorschrijver meent dat er dwingende redenen zijn om aan te nemen dat er geen risico is op zwangerschap.

\* Ten minste één doeltreffende anticonceptiemethode (bij voorkeur een gebruikersonafhankelijke vorm zoals een intra-uteriene methode of implantaat) of twee aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, dienen te worden gebruikt. Bij elk geval dient men de individuele omstandigheden in overweging te nemen bij het kiezen van een anticonceptiemethode, waarbij de patiënt aan het gesprek deel te nemen, om zeker te zijn van haar betrokkenheid en instemming met de gekozen methode. Zelfs bij het optreden van amenorroe dient de patiënt het advies over doeltreffende anticonceptie op te volgen.

## 4. BEHANDELING VAN VROUWELIJKE PATIËNTEN MET VALPROAAT

### A. VROUWELIJKE PATIËNT – EERSTE VOORSCHRIFT

Doe het volgende als u - na medische beoordeling - overweegt voor het eerst valproaat voor te schrijven aan uw patiënt. U moet:

#### Ten eerste

##### 1. Bevestigen dat behandeling met valproaat de juiste aanpak is voor uw patiënt

- U moet bevestiging hebben dat andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet worden verdragen.

##### 2. Uitleggen en ervoor zorgen dat uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger het volgende volledig begrijpen:

- Voorafgaand aan het eerste voorschrijven moet een zwangerschap worden uitgesloten via een negatief resultaat van een zwangerschapstest (d.w.z. een zwangerschapstest op plasma), en nadien indien nodig
- De risico's voor de zwangerschap die verband houden met de onderliggende aandoening
- De specifieke risico's die samenhangen met het gebruik van valproaat tijdens een zwangerschap
- De noodzaak voor het gebruik van doeltreffende anticonceptie, zonder onderbreking, tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat, om een ongeplande zwangerschap te voorkomen
- De noodzaak voor regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) herbeoordeling van de behandeling door een specialist
- De noodzaak om onmiddellijk haar arts te raadplegen in het geval van een zwangerschap.

##### 3. Aanbevelingen wanneer valproaat wordt voorgeschreven aan meisjes:

- Stel de meest toepasselijke tijd vast om advies te geven over anticonceptie en de preventie van zwangerschap (verwijs uw patiënt naar een specialist voor advies, indien nodig)
- Leg het risico uit van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger (en aan het kind, afhankelijk van haar leeftijd)
- Leg uit aan de ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger (en aan het kind, afhankelijk van haar leeftijd) dat het belangrijk is een specialist te contacteren zodra het meisje dat behandeld wordt met valproaat, menarche bereikt
- Beoordeel de noodzaak van de behandeling met valproaat ten minste eenmaal per jaar, en overweeg alternatieve behandelingsopties bij meisjes die menarche hebben bereikt
- Beoordeel alle opties om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

## Ten tweede dient u uw patiënt de volgende aanvullende informatie te geven:

### 4. **Specialisten: geef een exemplaar van de Informatiefolder voor de Patiënt aan uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger**

### 5. **Apothekers**

- Zorg dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
- Vertel de patiënt de Patiëntenkaart te bewaren
- Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van doeltreffende anticonceptie
- Zorg dat de patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen
- Adviseer patiënten niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk hun arts te contacteren wanneer zij van plan zijn zwanger te worden of als zij vermoeden zwanger te zijn
- Lever valproaat af in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking.

## Tenslotte

### 6. **Voor de specialist:**

- Vul het “Jaarlijks ontvangsbewijs van risico-informatie” in en onderteken dit met uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger:
  - o Dit formulier dient ervoor te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
  - o Bewaar een exemplaar van het ondertekende “Jaarlijks ontvangsbewijs van risico-informatie” in het medisch dossier van de patiënt (indien mogelijk een elektronisch exemplaar) en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger.

### 7. **Spreek af om de noodzaak van de behandeling opnieuw te beoordelen wanneer uw patiënt zwanger wil worden of wanneer zij zwanger kan worden.**

## **B. VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN EN NIET VAN PLAN ZIJN OM ZWANGER TE WORDEN**

Doe het volgende als u - na medische beoordeling - overweegt het voorschrift van valproaat aan uw patiënt te herhalen. U moet:

### **Ten eerste**

#### **1. Bevestigen dat behandeling met valproaat de juiste aanpak is voor uw patiënt**

- U moet bevestiging hebben dat andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet worden verdragen
- Zorgen voor regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) herbeoordeling van de behandeling.

#### **2. Uitleggen en ervoor zorgen dat de patiënt het volgende begrijpt**

- De risico's voor de zwangerschap die verband houden met de onderliggende aandoening
- De risico's die samenhangen met het gebruik van valproaat tijdens een zwangerschap
- De noodzaak voor het gebruik van doeltreffende anticonceptie, zonder onderbreking, tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat, om een ongeplande zwangerschap te voorkomen, en om een zwangerschapstest te overwegen (zwangerschapstest op plasma), indien nodig
- De noodzaak om dringend haar arts te raadplegen in het geval van een zwangerschap
- De noodzaak van regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) herbeoordelingen van de behandeling.

#### **3. Bespreek anticonceptiemethoden en verwijst indien nodig door naar een specialist voor advies over preconceptie.**

### **Ten tweede dient u uw patiënt de volgende aanvullende informatie te geven:**

#### **4. Voorschrijvers: geef een exemplaar van de Informatiefolder voor de Patiënt aan uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger**

#### **5. Apothekers**

- Zorg dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
- Vertel de patiënt de Patiëntenkaart te bewaren
- Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van doeltreffende anticonceptie
- Zorg dat de patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen
- Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en om onmiddellijk haar specialist te contacteren in geval van een vermoede zwangerschap.
- Lever valproaat af in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking.

## Tenslotte

### 6. Voor de specialist:

- Vul het “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in en onderteken dit met uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger:
  - o Dit formulier dient ervoor te informeren en te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
  - o Bewaar een exemplaar van het ondertekende “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in het medisch dossier van de patiënt (indien mogelijk een elektronisch exemplaar) en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger.

### 7. Spreek af om de noodzaak van de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen wanneer de patiënt zwanger wil worden.



## **C. VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN EN PLANNEN OM ZWANGER TE WORDEN**

### **Ten eerste**

#### **1. Herinner de patiënt aan de risico's van aangeboren afwijkingen en neuro-ontwikkelingsstoornissen en zorg dat de patiënt dit begrijpt**

- Informeer de patiënt dat deze zeer ernstige vormen kunnen aannemen indien men valproaat tijdens de zwangerschap gebruikt
- Foliuimzuur suppletie voorafgaand aan de zwangerschap kan het risico op beschadiging van de neurale buis, welke tijdens alle zwangerschappen kan optreden, verminderen. De beschikbare gegevens suggereren echter niet dat dit congenitale afwijkingen of malformaties te wijten aan blootstelling aan valproaat, zou voorkomen<sup>10</sup>
- Informeer de patiënt echter ook over de risico's van onbehandelde epilepsie of bipolaire stoornis.

#### **2. Stop het gebruik van valproaat en stap over op andere therapeutische alternatieven, indien geschikt:**

- Lees rubriek 5 in deze gids over het overstappen of stopzetten van valproaat
- Zeg uw patiënt niet te stoppen met anticonceptie tot de overstap is voltooid
- Huisartsen dienen hun patiënt te verwijzen naar de specialist voor overstappen en stopzetting.

#### **3. Verwijs uw patiënt naar een specialist voor advies over preconceptie.**

#### **4. Geef de patiënt instructie om onmiddellijk haar huisarts en specialist te raadplegen van zodra zwangerschap wordt vermoed of bevestigd.**

- Dit is nodig om geschikte opvolging van de zwangerschap op te starten
- Dit omvat ook gespecialiseerde prenatale opvolging voor de detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere malformaties
- Als een patiënt op raadpleging komt voor een zwangerschap verwijs de patiënt en haar partner naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advies betreffende de blootgestelde zwangerschap.

### **Ten tweede dient u uw patiënt de volgende aanvullende informatie te geven:**

#### **5. Voorschrijvers: geef een exemplaar van de Informatiefolder voor de Patiënt aan uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger.**



## 6. Apothekers

- Zorg dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
- Vertel de patiënt de Patiëntenkaart te bewaren
- Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van doeltreffende anticonceptie
- Zorg dat de patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen
- Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en om onmiddellijk haar specialist te contacteren in geval van een geplande of vermoede zwangerschap
- Lever valproaat af in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking.

## Tenslotte

### 7. Voor de specialist:

- Vul het “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in en onderteken dit met uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger:
  - o Dit formulier dient ervoor te informeren en te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
  - o Bewaar een exemplaar van het ondertekende “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in het medisch dossier van de patiënt (indien mogelijk een elektronisch exemplaar) en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger.

## D. VROUWEN MET EEN ONGEPLANDE ZWANGERSCHAP

### Ten eerste

1. **Plan een dringende consultatie met uw patiënt om haar behandeling opnieuw te beoordelen**
2. **Leg uit waarom zij moet doorgaan met haar behandeling tot zij u bezoekt**
  - Tenzij u ander advies kunt geven op basis van uw beoordeling van de situatie.
3. **Stop het gebruik van valproaat en stap over op andere therapeutische alternatieven, indien geschikt**
  - Lees rubriek 5 in deze gids over het overstappen of stopzetten van valproaat.
4. **Zorg dat uw patiënt:**
  - Volledig de risico's die samenhangen met valproaat begrijpt, en
  - Overweeg aanvullend advies.
5. **Start gespecialiseerde prenatale opvolging.**
  - Dit is nodig om geschikte opvolging van de zwangerschap op te starten
  - Dit omvat ook gespecialiseerde prenatale opvolging voor de detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere malformaties
  - De patiënt en haar partner dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advies betreffende de blootgestelde zwangerschap.
6. **Huisartsen dienen hun patiënt te verwijzen naar de specialist voor overstappen en stopzetting**

### Ten tweede dient u uw patiënt de volgende aanvullende informatie te geven:

7. **Voorschrijvers: geef een exemplaar van de informatiefolder voor de patiënt aan uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger**
8. **Apothekers**
  - Zorg dat de Patiëntenkaart bij iedere afgifte van valproaat wordt uitgereikt en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
  - Vertel de patiënt de Patiëntenkaart te bewaren
  - Wijs nogmaals op de veiligheidsinformatie
  - Zorg dat de patiënt de Informatiefolder voor de Patiënt heeft ontvangen
  - Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en om onmiddellijk haar specialist te contacteren
  - Lever valproaat af in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking.

## Tenslotte

### 9. Voor de specialist

- Vul het “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in en onderteken dit met uw patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger:
  - o Dit formulier dient ervoor te informeren en te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
  - o Bewaar een exemplaar van het ondertekende “Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie” in het medisch dossier van de patiënt (indien mogelijk een elektronisch exemplaar) en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/wettelijke vertegenwoordiger/verzorger.

## 5. OVERSTAPPEN OF STOPZETTEN VAN VALPROAAT

### Patiënten met epilepsie

Valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma is voldaan (zie rubriek 3 in deze gids).

Als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie, de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Men dient al het mogelijke te doen om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat men stopt met het gebruik van anti-conceptie.

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij valproaat gebruikt, dient zij onmiddellijk te worden doorverwezen naar een specialist om alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen.

#### **Algemene overwegingen voor patiënten met epilepsie:**

Uitgegeven door het Task Force van de Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy (commissie van Europese aangelegenheden van de internationale liga tegen epilepsie, CEA-ILAE) en de European Academy of Neurology (Europese academie voor neurologie, EAN):

- “Het stopzetten van geneesmiddelen wordt over het algemeen geleidelijk gedurende weken tot maanden uitgevoerd, wat de mogelijkheid biedt de meest waarschijnlijke minimaal benodigde dosis vast te stellen ingeval een epileptische aanval zich voordoet tijdens het afbouwen”.
- “De overstap van valproaat naar een alternatieve behandeling zal gewoonlijk plaatsvinden over een periode van 2-3 maanden. Het nieuwe geneesmiddel wordt gewoonlijk geleidelijk aan geïntroduceerd naast het gebruik van valproaat. Het kan tot 6 weken duren voordat een mogelijk doeltreffende dosis van de nieuwe behandeling wordt bereikt; daarna kan men een poging doen tot geleidelijke stopzetting van valproaat”.

Indien een zwangere vrouw (of een vrouw die zwanger wil worden), ondanks de gekende risico's van valproaat tijdens zwangerschap en na zorgvuldig overwegen van alternatieve behandelingen, onder buitengewone omstandigheden valproaat moet gebruiken tegen epilepsie:

- Er is geen drempeldosis die als 'zonder risico' wordt beschouwd. Het risico op aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen is echter groter bij hogere doseringen
- Gebruik de laagst werkzame dosis en verdeel de dagelijkse dosis valproaat in verschillende kleine doses om gedurende de dag in te nemen
- Het gebruik van een formule met vertraagde afgifte kan voorkeur hebben boven andere formules voor behandeling, om hoge pieken in de plasmaconcentraties te voorkomen
- Alle patiënten met een zwangerschap die is blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie.

### **Patiënten met bipolaire stoornis**

Valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangerschap.

Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma is voldaan (zie rubriek 3 in deze gids).

Als een vrouw zwanger wil worden, dient de voorschrijver de patiënt te doen overstappen op een andere behandeling. De overstap moet voltooid zijn voorafgaand aan conceptie en voordat met anticonceptie wordt gestopt.

Wordt een vrouw zwanger, dan de behandeling met valproaat stopzetten en overstappen op een andere behandeling.

#### **Algemene overwegingen voor patiënten met bipolaire stoornis:**

"Als men dient te stoppen met stemmingsstabilisatoren, dan is het aanbevolen om de dosis geleidelijk te verminderen, om zo het risico op terugval te verminderen."<sup>11</sup>

"Derhalve moet valproaat gedurende een aantal weken worden afgebouwd tot stopzetting, om een vroege terugval te verminderen. In het geval van een acute manische episode bij een zwangere vrouw die valproaat gebruikt, wordt een veel snellere afbouw van valproaat en gelijktijdige opbouw van het alternatief aanbevolen."<sup>12</sup>

## REFERENTIES

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

## MELDEN VAN BIJWERKINGEN

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Valproaat te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03– 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be). Het postbusadres van het FAGG (Postbus 97, 1000 Brussel Madou) kan ook gebruikt worden.

# BIJKOMENDE INFORMATIE

U kan de educatieve materialen ook rechtstreeks downloaden via [www.fagg.be](http://www.fagg.be) > Zoek informatie over een vergund geneesmiddel > Depakine (Valproate Sandoz, Valproate Mylan, Valproate Retard EG).

Valproaat is de werkzame stof in:

## **Depakine<sup>®</sup>, Valproate Sandoz<sup>®</sup>, Valproate Mylan<sup>®</sup>, Valproate Retard EG<sup>®</sup>**

Mocht u vragen hebben of bijkomende exemplaren van deze Gids voor gezondheidszorgbeoefenaars, de Informatiefolder voor de Patiënt, het Jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie of de Patiëntenkaart of u wenst bijwerkingen rechtstreeks te melden aan het bedrijf, neem dan contact op met:

### **Sanofi Belgium**

Dienst Medische Informatie  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
☎ + 32 2 710 54 00  
e-mail: [info.belgium@sanofi.com](mailto:info.belgium@sanofi.com)

### **Sanofi Belgium**

Dienst Farmacovigilantie  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
☎ + 32 2 710 54 00 (24/7)  
e-mail: [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com)

### **N.V. Sandoz S.A.**

Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
☎ + 32 800 94 368  
e-mail: [drug.safety\\_belgium@novartis.com](mailto:drug.safety_belgium@novartis.com)

### **EG (Eurogenerics) NV/SA**

Heizel Esplanade Heysel b 22  
B-1020 Brussel  
☎ + 32 2 479 78 78  
e-mail: [PhVig@eg.be](mailto:PhVig@eg.be)

### **Mylan bv**

Chaussée de la Hulpe 6A  
B-1560 Hoeilaart  
☎ + 32 2 658 61 00  
e-mail: [phv.belgium@viatris.com](mailto:phv.belgium@viatris.com)

