



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 06/2024)

VALPROAAT

VALPROAAT*

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

GIDS VOOR GEZONDHEIDS- ZORGBOEFENAARS

bij wie meisjes, vrouwen
die zwanger kunnen worden
en mannelijke patiënten
in behandeling zijn
met valproaat.

Deze gids bevat informatie
voor het gebruik van valproaat
in overeenstemming met het
zwangerschapspreventieprogramma

**LEES DEZE GIDS ZORGVULDIG DOOR VOORDAT U VALPROAAT VOORSCHRIJFT
AAN MEISJES (VAN ELKE LEEFTIJD) EN VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN
WORDEN OF AAN MANNELIJKE PATIËNTEN**

Bij gebruik van valproaat door zwangere vrouwen wordt aanbevolen om hen op te nemen in registers voor gebruik van anti-epileptica tijdens zwangerschap of vergelijkbare registers op nationaal niveau.



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.

*Valproaat is een algemene naam die staat voor valproïnezuur, natriumvalproaat, valproaat seminatrium, valproaat magnesium en valpromide.

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, rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".

INHOUD

MEISJES EN VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN

- ▶ **1** Wat u moet weten/doen in verband met de voorwaarden voor het voorschrijven van valproaat bij vrouwelijke patiënten, meisjes en adolescenten? 4-6
- ▶ **2** Wat is uw rol bij het opvolgen, behandelen of verzorgen van 7-19
- Meisjes/vrouwen die zwanger kunnen worden (WCBP) die lijden aan epilepsie en u bent:
 - Specialist 8-9
 - Huisarts 10-11
 - WCBP die lijden aan bipolaire stoornis (BD) en u bent:
 - Specialist 12-13
 - Huisarts 14-15
 - Meisjes/WCBP en u bent:
 - Gynaecoloog 16-17
 - Apotheker 18-19
- ▶ **3** Wat zijn de risico's van valproaat bij gebruik tijdens de zwangerschap? 20-23
- Congenitale malformaties
 - Neuro-ontwikkelingsstoornissen

MANNELIJKE PATIËNTEN

- ▶ **1** Wat u moet weten over het mogelijke risico voor kinderen van vaders die behandeld zijn met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie 24
- ▶ **2** Wat is uw rol bij het begeleiden, behandelen of verzorgen van mannelijke patiënten met epilepsie of bipolaire stoornis en u bent:
- Specialist 25
 - Huisarts 25
 - Apotheker 25

BD: bipolaire stoornis (Bipolar Disorder); HCP: gezondheidszorgbeoefenaar (Health Care Professional); NDD: neuroontwikkelingsstoornissen (Neurodevelopmental Disorders); WCBP: vrouwen die zwanger kunnen worden (Women of Childbearing Potential)

Doel van deze gids voor gezondheidszorgbeoefenaars

Behandeling met valproaat tijdens de zwangerschap is schadelijk voor het ongeboren kind. Kinderen die in utero worden blootgesteld aan valproaat lopen een hoger risico op:

- Congenitale malformaties
- Neuro-ontwikkelingsstoornissen.

Er is een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat zijn behandeld. Het educatief materiaal voor valproaat werd specifiek ontwikkeld voor HCP's, vrouwelijke en mannelijke patiënten.

Dit materiaal omvat:

- Deze HCP-gids
- Een Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie (alleen voor vrouwelijke patiënten)
- 2 verschillende Informatiefolders voor de patiënt (voor vrouwelijke en mannelijke patiënten)
- Een Patiëntenkaart

Het doel van deze HCP-gids is om alle HCP's die betrokken zijn bij het patiëntentrajec te voorzien van informatie over:

- De voorschrijfvoorwaarden bij meisjes, WCBP en mannelijke patiënten
- De teratogene en neurologische ontwikkelingsrisico's in verband met het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap
- Het mogelijk neurologische ontwikkelingsrisico in verband met het gebruik van valproaat door mannelijke patiënten in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie
- De benodigde acties om de risico's te minimaliseren

HCP's voor wie deze gids bedoeld is, omvatten:

- Specialisten
- Huisartsen
- Gynaecologen
- Apothekers

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

Lees de meest recente versie van de samenvatting van de productkenmerken voordat u valproaat voorschrijft.

1

Wat moet u weten/doen in verband met de voorwaarden voor het voorschrijven van valproaat bij vrouwelijke patiënten, meisjes en adolescenten?

- Valproaat moet worden opgestart en opgevolgd door een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornis.
- Het mag niet worden gebruikt bij meisjes/adolescenten en WCBP, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.
- Het moet worden voorgeschreven en verstrekt overeenkomstig de voorwaarden van het valproaat zwangerschapspreventieprogramma.



Overzicht van de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (lees voor meer informatie de samenvatting van de productkenmerken)

- Beoordeel patiënten op hun mogelijkheid om zwanger te worden.
- Leg de risico's uit van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen.
- Voer een zwangerschapstest uit voorafgaand aan het opstarten en tijdens de behandeling indien nodig.
- Geef advies betreffende de noodzaak van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling.
- Leg de noodzaak uit van zwangerschapsplanning.
- Leg de noodzaak uit om dringend de arts te raadplegen in geval van zwangerschap.
- Laat regelmatig de behandeling beoordelen (ten minste eenmaal per jaar) door de specialist.
- Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten.
- Vul het Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie in met de patiënt bij de opstart en bij de jaarlijkse beoordeling.

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

2

Wat is uw rol?

Wat u moet doen als u een meisje/adolescent opvolgt die met valproaat wordt behandeld:

- Leg aan haar of haar ouders/verzorgers (afhankelijk van de leeftijd) uit wat de risico's zijn van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen.
- Leg haar of haar ouders/verzorgers uit hoe belangrijk het is om contact op te nemen met de specialist zodra de menarche optreedt.
- Beoordeel de noodzaak van behandeling met valproaat ten minste jaarlijks en overweeg alternatieve behandelingsopties zodra de menarche optreedt.
- Tracht haar over te schakelen naar een alternatieve behandeling voordat ze volwassen wordt.

Specialist – Epilepsie

Huisarts – Epilepsie

Specialist – Bipolaire Stoornis

Huisarts – Bipolaire Stoornis

Gynaecoloog

Apotheker

SPECIALISTEN die valproaat voorschrijven aan meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en lijden aan **EPILEPSIE**

EERSTE voorschrift voor valproaat

Alleen indien:

- andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden
- zwangerschapstest negatief is (voor WCBP)

HERHAALVOORSCHRIFT voor valproaat

Alleen indien **GEEN PLANNEN** voor een zwangerschap

De behandeling ten minste eenmaal per jaar opnieuw beoordelen

▶ Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
 - verwijst indien nodig naar anticonceptiediensten
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks** met u een **herbeoordeling** van de epilepsiebehandeling te doen.

▶ Vul het Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie in en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek, en verstrek aan de patiënt de Valproaat Gids voor Patiënten.

▶ Specifiek voor meisjes

- I. Leg uit wat de risico's zijn op congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd)
- II. Leg aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd) uit hoe belangrijk het is om contact op te nemen met de specialist zodra een meisje dat met valproaat behandeld wordt de menarche bereikt
- III. Bepaal het meest geschikte tijdstip om advies te geven over anticonceptie
- IV. Herbeoordeel de noodzaak van behandeling met valproaat ten minste jaarlijks
- V. Tracht de meisjes over te schakelen op een alternatieve behandeling voordat ze volwassen worden

▶ Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer **ze zwanger wordt, ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met u moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN:

Vul het Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie in (in 2 exemplaren) en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek; verstrek en bespreek de **Valproaat Gids voor Patiënten**

Voorschrift voor vrouwen

Zwangerschap PLANNEN

Bij epilepsie is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is

Leg uit dat anticonceptie alleen mag worden gestopt na volledige stopzetting van valproaat

ONGEPLANDE zwangerschap

De patiënt mag niet stoppen met valproaat en moet u dringend raadplegen

- I. Informeer de patiënt en haar partner over de risico's
 - voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
 - van onbehandelde aanvallen tijdens de zwangerschap
- II. Leg uit dat het nodig is om over te schakelen op een alternatieve behandeling indien geschikt en dat dit tijd kost:
 - het nieuwe geneesmiddel wordt geleidelijk geïntroduceerd als toevoeging bij valproaat
 - tot 6 weken om de effectieve dosis te bereiken
 - daarna geleidelijk afbouwen van valproaat in de loop van weken en maanden
 - meestal 2-3 maanden
- III. Als er tijdens het afbouwen van valproaat een aanval optreedt, behoud dan de minimaal vereiste dosis

▶ Vul het Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie in en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek, en verstrek aan de patiënt de Valproaat Gids voor Patiënten.

Indien een zwangere vrouw in uitzonderlijke omstandigheden valproaat moet krijgen voor epilepsie

Valproaat moet bij voorkeur worden voorgeschreven:

- als monotherapie
- aan de laagste effectieve dosis, met dagelijkse dosis verdeeld in verschillende kleine doses
- als formulering met verlengde afgifte

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:

- een gynaecoloog
- een specialist met ervaring in teratologie om te beginnen met een passende zwangerschapsmonitoring (inclusief prenatale monitoring om het mogelijke optreden van neurale buisdefecten of andere malformaties op te sporen)

HUISARTSEN die meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden opvolgen die lijden aan **EPILEPSIE** en **valproaat** gebruiken

GEEN ZWANGERSCHAPSPANNEN

Bij elk bezoek...

▶ Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van **congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld**
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks** met haar **specialist** een **herbeoordeling** van de epilepsie-behandeling te doen.

▶ Verstrekk de Valproaat Gids voor Patiënten

▶ Specifiek voor meisjes

- I. Leg uit wat de risico's zijn van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd)
- II. Leg aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd) uit hoe belangrijk het is om contact op te nemen met de specialist zodra een meisje dat met valproaat behandeld wordt de menarche bereikt, om alternatieve behandeling te overwegen
- III. Bepaal het meest geschikte tijdstip om advies te geven over anticonceptie

⚠ Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer ze zwanger wordt, **ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met haar specialist moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN:
verstrek en bespreek de **Valproaat Gids voor Patiënten**

Zwangerschap PLANNEN

ONGEPLANDE zwangerschap

Bij epilepsie is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is

Leg uit dat anticonceptie alleen mag worden gestopt na volledige stopzetting van valproaat

De patiënt mag niet stoppen met valproaat en moet haar specialist dringend raadplegen

- ▶
- I. **Informeer de patiënt en haar partner over de risico's**
 - voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
 - van onbehandelde aanvallen tijdens de zwangerschap
 - II. **Verwijs de patiënt onmiddellijk door naar haar specialist** om over te schakelen naar een andere behandeling, indien mogelijk.
 - III. **Zeg uw patiënt om valproaat verder in te nemen tot de afspraak met haar specialist.**

▶ Verstrekk de Valproaat Gids voor Patiënten

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:

- een gynaecoloog
- een specialist in teratologie voor beoordeling en verdere begeleiding

SPECIALISTEN die valproaat voorschrijven aan meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en lijden aan **BIPOLAIRE STOORNIS**

EERSTE voorschrift voor valproaat

Alleen indien:

- andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden
- zwangerschapstest negatief is

HERHAALVOORSCHRIFT van valproaat

Alleen indien **GEEN PLANNEN** voor een zwangerschap

De behandeling **ten minste eenmaal per jaar** opnieuw beoordelen

Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van **congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld**
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
 - verwijs indien nodig naar anticonceptiediensten
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks met u een herbeoordeling** van de bipolaire behandeling te doen.

Vul het Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie in en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek
Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten

Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer ze **zwanger wordt, ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met u moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN:
Vul het **Jaarlijks Ontvangstbewijs van Risico-informatie** in (in 2 exemplaren) en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek;

Voorschrift voor vrouwen

Zwangerschap **PLANNEN**

ONGEPLANDE zwangerschap

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap

Schakel over naar alternatieve behandeling voorafgaand aan de conceptie

De patiënt mag niet stoppen met valproaat en moet u dringend raadplegen

Informeer de patiënt en haar partner over de risico's

- voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
- van onbehandelde bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap

- Leg uit dat anticonceptie alleen mag worden gestopt na volledige stopzetting van valproaat
- Valproaat moet gedurende enkele weken geleidelijk worden stopgezet om vroege terugkeer te verminderen¹

- Valproaat stopzetten
- Overschakelen naar alternatieve behandeling: een snelle dwarsafbouw tijdens het opstarten van de alternatieve behandeling wordt aanbevolen²

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:

- een gynaecoloog
- een specialist met ervaring in teratologie om te beginnen met een passende zwangerschapsmonitoring (inclusief prenatale monitoring om het mogelijke optreden van neurale buisdefecten of andere malformaties op te sporen)

Vul het jaarlijks ontvangstbewijs van risico-informatie in en onderteken dit bij de opstart en bij elk jaarlijks bezoek, en verstrek aan de patiënt de Valproaat Gids voor Patiënten.

HUISARTSEN die vrouwen in de vruchtbare leeftijd behandelen die lijden aan **BIPOLAIRE STOORNIS** en **valproaat** gebruiken

GEEN ZWANGERSCHAPSPANNEN

Bij elk bezoek...

Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks met haar specialist** een **herbeoordeling** van de bipolaire behandeling te doen.

Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten

⚠ Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer **ze zwanger wordt, ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met haar specialist moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN:
verstrek en bespreek de **Valproaat Gids voor Patiënten**

Zwangerschap PLANNEN

ONGEPLANDE zwangerschap

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap

Leg uit dat anticonceptie alleen mag worden gestopt na volledige stopzetting van valproaat

De patiënt mag niet stoppen met valproaat en moet haar specialist dringend raadplegen

- I. **Informeer de patiënt en haar partner over de risico's**
 - voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
 - van onbehandelde bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap
- II. Verwijs de patiënt naar haar specialist om over te schakelen naar een alternatieve behandeling

Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten

Verwijs uw patiënte en haar partner naar:

- een gynaecoloog
- een specialist in teratologie voor beoordeling en verdere begeleiding

GYNAECOLOOG die meisjes en vrouwen behandelen die zwanger kunnen worden en die **valproaat** gebruiken

MEISJES en NIET-ZWANGERE VROUWEN die valproaat gebruiken

▶ Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks met haar specialist** een **herbeoordeling** van de bipolaire behandeling te doen.

▶ Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten



Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer ze zwanger wordt, **ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met haar specialist moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN:
verstrek en bespreek de **Valproaat Gids voor Patiënten**

Bij epilepsie is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Wanneer een vrouw **EFFECTIEF ZWANGER** is **TIJDENS** een **VALPROAATBEHANDELING** en advies vraagt, **VERWIJS HAAR DOOR NAAR 2 SPECIALISTEN**

▶ **Specialist 1**

Een specialist van de ziekte waarvoor valproaat wordt voorgeschreven, voor beoordeling en begeleiding bij overschakeling en stopzetting indien geschikt voor haar

▶ **Specialist 2**

Een specialist met ervaring in teratologie om te beginnen met een passende zwangerschapsmonitoring (inclusief prenatale monitoring om het mogelijke optreden van neurale buisdefecten of andere malformaties op te sporen), voor beoordeling en begeleiding

▶ Verstrek de Valproaat Gids voor Patiënten

APOTHEKERS, die meisjes en vrouwen begeleiden die zwanger kunnen worden en **valproaat** gebruiken

▶ Leg uit/herinner aan en zorg ervoor dat de patiënt het volgende begrijpt:

- I. De risico's van **congenitale malformaties en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld**
- II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
 - zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
 - ongeacht de status van seksuele activiteit
- III. De noodzaak om:
 - tijdens de behandeling een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist
 - zwangerschap te **plannen**
 - **jaarlijks met haar specialist** een **herbeoordeling** van de bipolaire behandeling te doen.

⚠ Leg uit dat wanneer ze denkt dat ze zwanger is of wanneer ze zwanger wordt, **ze valproaat niet mag stoppen en onmiddellijk contact met haar specialist moet opnemen.**

VOOR ALLE PATIËNTEN: verstrek de Patiëntenkaart

Bij epilepsie is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

▶ Over het educatief materiaal

PATIËNTENKAART

- Zorg ervoor dat deze aan patiënten wordt verstrekt
- Bespreek de kaart telkens wanneer valproaat wordt verstrekt
- Adviseer de patiënt om deze altijd te bewaren

VALPROAAT GIDS VOOR PATIËNTEN

- Zorg ervoor dat de patiënt deze heeft ontvangen

ONLINE INFORMATIE

- Herinner eraan dat informatie ook online te vinden is door de **QR-code** op de doos/de bijsluiter te scannen

3

Wat zijn de risico's van valproaat bij gebruik tijdens de zwangerschap?

Behandeling met valproaat tijdens de zwangerschap is schadelijk voor het ongeboren kind. Kinderen die in utero worden blootgesteld aan valproaat lopen een hoog risico op:

- Congenitale malformaties,
- Neuro-ontwikkelingsstoornissen.

De risico's zijn dosisgerelateerd. Er is geen drempeldosis waaronder geen risico bestaat. Elke dosis valproaat tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind.

De aard van de risico's voor kinderen die tijdens de zwangerschap aan valproaat worden blootgesteld, is dezelfde, ongeacht de indicatie waarvoor valproaat is voorgeschreven.

Zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat en andere anti-epileptica worden in verband gebracht met afwijkende uitkomsten van de zwangerschap.

1. Congenitale malformaties

Ongeveer 11%³ van de kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld, had ernstige congenitale malformaties.

Dit is een hoger risico dan voor de algemene populatie (ongeveer 2-3%). De beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine of grote malformaties. De meest voorkomende soorten malformaties waren:

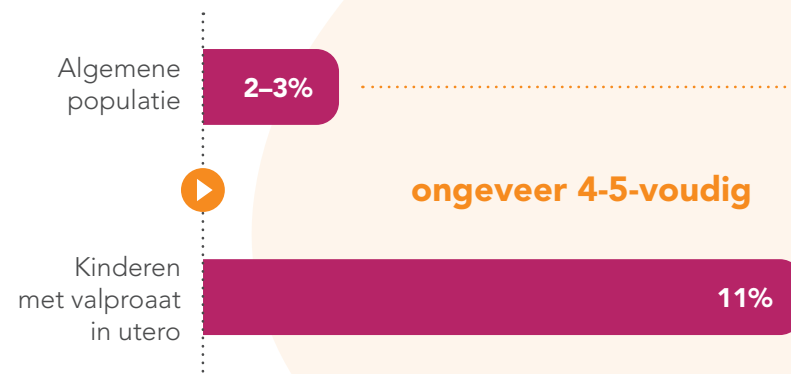
- Afwijkingen aan de neurale buis
- Faciale dysmorfie
- Gespleten lip en verhemelte
- Craniostenose
- Cardiale, renale en urogenitale afwijkingen
- Afwijkingen aan de ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius)
- Meerdere anomalieën in verschillende lichaamssystemen.

Blootstelling aan valproaat in utero kan ook leiden tot:

- Unilaterale of bilaterale gehoorschade of doofheid, mogelijk onomkeerbaar⁴,
- Misvormingen aan de ogen (waaronder coloboom, microftalmie) die werden gemeld samen met andere congenitale malformaties. Deze misvormingen aan de ogen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

Beschikbaar bewijs toont niet aan dat folaatsupplementatie congenitale malformaties als gevolg van blootstelling aan valproaat kan voorkomen⁵.

Risico op congenitale malformaties



3

Wat zijn de risico's van valproaat bij gebruik tijdens de zwangerschap?

2. Neuro-ontwikkelingsstoornissen

- ▶ Een blootstelling in utero aan valproaat kan schadelijke gevolgen hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen.
- ▶ De exacte zwangerschapsperiode waarbij men risico loopt, is onduidelijk **en de mogelijkheid van een risico ongeacht wanneer blootstelling tijdens de zwangerschap optreedt, kan niet worden uitgesloten.**
- ▶ Tot 30 of 40% van de peuters en kleuters die in utero worden blootgesteld, kunnen vertragingen ervaren in hun vroege ontwikkeling, zoals:⁶⁻⁹
 - Later leren lopen en spreken
 - Lagere intellectuele vaardigheden
 - Beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen)
 - Geheugenproblemen
- ▶ Het intelligentiequotiënt gemeten bij kinderen in de schoolleeftijd (6 jaar) met een voorgeschiedenis van een blootstelling in utero aan valproaat lag gemiddeld 7-10 punten lager dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica werden blootgesteld¹⁰. Er zijn beperkte gegevens over de gevolgen op lange termijn.
- ▶ Een verhoogd risico bij kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero in vergelijking met de niet-blootgestelde populatie:
 - Aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis¹¹: ongeveer 1,5-voudig
 - Autismespectrumstoornis¹²: ongeveer 3-voudig
 - Autisme bij kinderen¹²: ongeveer 5-voudig

Verhoogde risico's bij kinderen die in utero worden blootgesteld aan valproaat



1

Wat u moet weten over het risico voor kinderen van vaders die behandeld worden met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie

Een retrospectieve observationele studie in 3 Europese Scandinavische landen suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar oud) geboren uit mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werden behandeld met valproaat als monotherapie in vergelijking met die geboren uit mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie.

Vergelijking van aangepast cumulatief risico op NDD's bij kinderen van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat zijn behandeld, vs. kinderen van mannen die met lamotrigine of levetiracetam zijn behandeld

Valproaat
monotherapie groep

4,0%–5,6%

Lamotrigine/levetiracetam
monotherapiegroep

2,3%–3,2%

De samengevoegde gecorrigeerde hazard ratio voor NDD's in het algemeen verkregen uit de meta-analyse van de datasets was 1,50 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,09, 2,07).

De studie was niet groot genoeg om verbanden met de specifieke onderzochte NDD-subtypes te onderzoeken (samengesteld eindpunt omvatte autismespectrumstoornis, verstandelijke beperking, communicatiestoornis, aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis, bewegingsstoornissen). Vanwege beperkingen in het onderzoek, waaronder mogelijke beïnvloeding door indicatie en verschillen in follow-up tijd tussen blootstellingsgroepen, is de oorzakelijke rol van valproaat mogelijk, maar wordt deze niet als bevestigd beschouwd.

De studie beoordeelde niet het risico op NDD's bij kinderen van mannen die langer dan 3 maanden voorafgaand aan de conceptie waren gestopt met valproaat (d.w.z. een nieuwe spermatogenese zonder blootstelling aan valproaat laten plaatsvinden).

Het waargenomen potentiële risico op NDD's na blootstelling van de vader in de 3 maanden vóór de conceptie is kleiner dan het bekende risico op NDD's na maternale blootstelling tijdens zwangerschap.

2

Wat is uw rol bij het begeleiden, behandelen of verzorgen van mannelijke patiënten met epilepsie of bipolaire stoornis

Het wordt aanbevolen om valproaat te starten met en onder toezicht van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis.

SPECIALIST en HUISARTS

Leg uit/herinner en verzeker de patiëntenkennis in verband met:

- I. Het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat werden behandeld.
- II. De studie beoordeelde niet het risico op NDD's bij kinderen van mannen die langer dan 3 maanden voorafgaand aan de conceptie waren gestopt met valproaat.
- III. Uit voorzorg, bespreek met de patiënt regelmatig **de noodzaak van:**
 - Het overwegen van **doeltreffende anticonceptie**, inclusief voor een vrouwelijke partner, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling
 - Een specialist te raadplegen **om behandelingsalternatieven te bespreken**, wanneer ze van plan zijn om een kind te verwekken en voordat ze stoppen met het gebruik van anticonceptie.
- IV. Mannelijke patiënten **mogen geen sperma doneren** tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om na te gaan of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft.

Voor mannelijke patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten geval per geval worden beoordeeld.

Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis, indien van toepassing.

Verstrek de Valproaat Gids voor mannelijke patiënten

APOTHEKER

- Zorg ervoor dat de patiënt de Valproaat Gids voor mannelijke patiënten en de Patiëntenkaart heeft ontvangen
- Herinner eraan dat ook online informatie kan worden gevonden door de QR-code te scannen (in de bijsluiter/op de doos/op de Patiëntenkaart)

REFERENTIES

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P ym. 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, Hounsoume 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 ym. 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 ym. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010 October; 51(10):2058–65.
7. Cummings ym. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96:643–647.
8. Meador K ym. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009; 360 (16):1597–1605.
9. Thomas SV ym. 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, 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 ym. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696–1703.

BD: bipolaire stoornis (Bipolar Disorder); HCP: gezondheidszorgbeoefenaar (Health Care Professional); NDD: neuroontwikkelingsstoornissen (Neurodevelopmental Disorders); WCBP: vrouwen die zwanger kunnen worden (Women of Childbearing Potential)

BIJKOMENDE INFORMATIE

U kan de educatieve materialen ook rechtstreeks downloaden via www.fagg.be > Zoek informatie over een vergund geneesmiddel > Depakine (Valproate Viatris, Valproate Retard EG).

Valproaat is de werkzame stof in: Depakine®, Valproate Viatris®, Valproate Retard EG®

Mocht u vragen hebben of bijkomende exemplaren van deze Gids voor gezondheidszorgbeoefenaars, de Valproaatgids voor Patiënten, 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
Tel.: +32 2 710 54 00
Medical_Info.Belgium@sanofi.com

Sanofi Belgium

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

Viatris bv

Chaussée de la Hulpe 6A
B-1560 Hoeilaart
Tel.: + 32 2 658 61 00
phv.belgium@viatris.com

EG (Eurogenerics) NV/SA

Heizel Esplanade Heysel b 22
B-1020 Brussel
Tel.: +32 2 479 78 78
phvig@eg.be

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 of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche 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.

NOTITIES

Handwriting practice area on page 28, featuring 20 horizontal dotted lines for writing.

Handwriting practice area on page 29, featuring 20 horizontal dotted lines for writing.

Lined writing area with 25 horizontal dotted lines.

Lined writing area with 25 horizontal dotted lines.

The Sanofi logo is centered on a white background. It features the word "sanofi" in a lowercase, bold, sans-serif font. The letter "s" is black, while the letters "a", "n", "o", and "f" are dark grey. The letter "i" is black and has a small purple dot above it. The background is split horizontally: the top half is a solid dark green, and the bottom half is white, separated by a thick, curved orange line that arches across the middle.

sanofi

VV-REG-1565294