

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

9-12-2014

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Valproaat bevattende geneesmiddelen: risico op abnormale zwangerschapsuitkomst

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

U ontvangt dit schrijven in overeenstemming met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) om u op de hoogte te stellen van belangrijke nieuwe informatie en verscherpte waarschuwingen over de veiligheid van geneesmiddelen die valproaat bevatten (natriumvalproaat, valproïnezuur, valproaat seminatrium en valpromide) ten gevolge van de resultaten van een herziening op Europees niveau.

Samenvatting

- **Kinderen die in utero worden blootgesteld aan valproaat lopen een hoog risico op ernstige ontwikkelingsstoornissen (tot 30-40% van de gevallen) en/of congenitale misvormingen (bij ongeveer 10% van de gevallen).**
- **Valproaat mag niet worden voorgeschreven aan meisjes, vrouwelijke adolescenten, vrouwen die zwanger kunnen worden of zwangere vrouwen tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.**
- **Een behandeling met valproaat moet worden opgestart en opgevolgd door een arts met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.**
- **Weeg de voordelen van een behandeling met valproaat zorgvuldig af tegen de risico's wanneer iemand valproaat voor het eerst krijgt voorgeschreven, tijdens regelmatige evaluaties van de behandeling, wanneer een meisje in de puberteit komt en wanneer een vrouw van plan is om zwanger te worden of zwanger wordt.**
- **U moet ervoor zorgen dat alle vrouwelijke patiënten het volgende weten en begrijpen:**
 - **de risico's van het gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap;**
 - **de noodzaak van het gebruik van doeltreffende anticonceptie;**
 - **de noodzaak van een regelmatige evaluatie van de behandeling;**
 - **de noodzaak van snel op consultatie komen indien de patiënte van plan is zwanger te worden of zwanger wordt.**

Aanvullende informatie over de bezorgdheid omtrent de veiligheid en de aanbevelingen

Abnormale zwangerschapsuitkomst

Valproaat wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijk risico op abnormale zwangerschapsuitkomst, ongeacht of het geneesmiddel alleen wordt ingenomen of in combinatie met andere geneesmiddelen. De gegevens suggereren dat wanneer valproaat voor de behandeling van epilepsie samen met andere geneesmiddelen wordt ingenomen het risico op afwijkende resultaten bij een zwangerschap groter is dan wanneer valproaat alleen wordt ingenomen.

- Het risico op congenitale misvormingen is ongeveer 10%, terwijl onderzoek bij kleuters die in utero aan valproaat werden blootgesteld, aantoonde dat tot 30-40% van hen vertraging oploopt bij de vroege ontwikkeling, zoals later leren lopen en/of spreken, lagere intellectuele vaardigheden, beperkte taalvaardigheden en geheugenproblemen^{1,2,3,4,5}.
- Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten in een onderzoek met kinderen van 6 jaar oud met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero lag gemiddeld 7-10 punten lager dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica werden blootgesteld⁶.
- De beschikbare gegevens laten zien dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer meer) en autisme tijdens de kindertijd (ongeveer 5 keer meer) in vergelijking met de algemene onderzoekspopulatie.
- Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van symptomen van ADHD (=attention deficit/hyperactivity disorder :aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)^{7,8,9}.

Gezien deze risico's mag valproaat voor het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornis niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het duidelijk noodzakelijk is (m.a.w. in situaties waarbij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden).

Weeg de voordelen van een behandeling met valproaat zorgvuldig af tegen de risico's wanneer iemand valproaat voor het eerst krijgt voorgeschreven, tijdens regelmatige evaluaties van de behandeling, wanneer een meisje in de puberteit komt en wanneer een vrouw van plan is om zwanger te worden of zwanger wordt.

Indien u beslist om valproaat voor te schrijven aan een vrouw die zwanger kan worden, moet ze tijdens de behandeling doeltreffende anticonceptie gebruiken en volledig op de hoogte zijn van de risico's voor het ongeborn kind indien ze tijdens de behandeling met valproaat zwanger wordt.

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

Behandeling tijdens de zwangerschap

Indien een vrouw met epilepsie of een bipolaire stoornis die met valproaat behandeld wordt van plan is om zwanger te worden of zwanger wordt, moeten andere behandelingen overwogen worden.

Indien de behandeling met valproaat wordt verdergezet tijdens de zwangerschap:

- Gebruik de laagst werkzame dosis en verdeel de dagelijkse dosis valproaat in verschillende kleine doses om in de loop van de dag in te nemen. Gebruik van een formulering met verlengde afgifte krijgt mogelijk de voorkeur op andere vormen van de behandeling;
- Start gespecialiseerde prenatale opvolging om de ontwikkeling van het ongeboren kind te controleren, inclusief het mogelijke optreden van afwijkingen aan de neurale buis en andere misvormingen;
- Inname van foliumzuursupplementen voorafgaand aan de zwangerschap kunnen zorgen voor een verlaging van het bij alle zwangerschappen bestaande risico op afwijkingen aan de neurale buis. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt foliumzuur echter niet preventief te werken voor de geboortefwijkingen of misvormingen die het gevolg zijn van een blootstelling aan valproaat.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter zullen nu worden aangepast om ons huidig inzicht in de beschikbare gegevens weer te geven en om de informatie zo duidelijk mogelijk te maken.

Er zal educatief materiaal ter beschikking worden gesteld aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten om hen te informeren over de risico's van valproaat bij meisjes, vrouwen die zwanger kunnen worden en zwangere vrouwen.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van natriumvalproaat, valproïnezuur, valproaat seminatrium of valpromide te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – BCGH – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per e-mail naar adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de diensten Geneesmiddelenbewaking van:

Eurogenerics op het telefoonnummer 02 479 78 78 of per e-mail naar Phvig@eurogenerics.be.

Mylan op het telefoonnummer 02 658 61 00 of per e-mail naar phv.belgium@mylan.be

N.V. Sandoz S.A. op het telefoonnummer 0800 94 368 of per e-mail naar drug.safety_belgium@novartis.com

Sanofi Belgium op het telefoonnummer 02 710 54 00 of per e-mail naar pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

Takeda Belgium op het telefoonnummer 02 464 07 17 (ma-vrij 8-17u) en 02 464 06 11 (buiten de kantooruren) of per e-mail naar DSO-BE@takeda.com

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Vraag voor bijkomende informatie

Als u aanvullende informatie nodig heeft, neem dan contact op met de dienst Medische informatie van de vermelde verantwoordelijke farmaceutische firma's.

Sanofi Belgium

Leonardo Da Vincilaan 19

1831 Diegem

België

- Depakine 300 mg/5 ml, siroop
- Depakine 300 mg/ml, oplossing voor oraal gebruik
- Depakine Chrono 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
- Depakine Chrono 500 mg, tabletten met verlengde afgifte
- Depakine Enteric 150 mg, maagsapresistente tabletten
- Depakine Enteric 300 mg, maagsapresistente tabletten
- Depakine Enteric 500 mg, maagsapresistente tabletten
- Depakine IV 400 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Eurogenerics

Heizel Esplanade b 22

1020 Brussel

België

- Valproate Retard EG 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
- Valproate Retard EG 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

Mylan

Terhulpesteenweg 6A,

1560 Hoeilaart

België

- Valproate Mylan 100 mg/ml, oplossing voor injectie
- Valproate Retard Mylan 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
- Valproate Retard Mylan 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

N.V. Sandoz S.A.

Medialaan 40

1800 Vilvoorde

België

- Valproate Sandoz 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
- Valproate Sandoz 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

Takeda Belgium

Gentsesteenweg 615

1080 Brussel

België

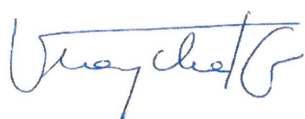
- Convulex 300 mg, maagsapresistente capsules
- Convulex 500 mg, maagsapresistente capsules

Informatie verstrekt onder het gezag van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten in samenwerking met de houders van een vergunning voor het in de handel brengen.

Bijlagen

Bijlage 1: Relevante rubrieken van de productinformatie die werden herzien.

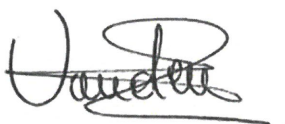
De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.



Koen Vranckx,

Responsible Pharmacist

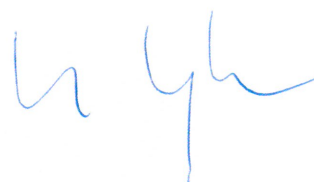
Sanofi Belgium



Kristl Vandenbussche

Pharmaceutical Affairs Director

Eurogenerics



Pieter Vancaeneghem

Head Pharmaceutical Affairs

N.V. Sandoz S.A.



Krisitina De Turck

Local Head of Drug Safety

Mylan



Johan Imschoot

Medical Director

Takeda Belgium