



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in 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 05/2015).

# VALPROAAT

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

## Gids voor gezondheidszorgbeoefenaars



Valproaat kan aangeboren afwijkingen veroorzaken en problemen met de vroege ontwikkeling van het kind wanneer dit middel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een **doeltreffende methode van anticonceptie** gebruiken gedurende de behandeling.

*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 af te leveren). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".*



## **Doel van dit materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities)**

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan, dat informatiemateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten. Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- > **Informatiefolder voor de patiënt**
- > **Formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie**
- > **Gids voor de gezondheidszorgbeoefenaar**

## **INLEIDING**

Valproaat bevattende geneesmiddelen zijn aangewezen voor de behandeling van verschillende vormen van epilepsie alsook van bipolaire stoornissen. Voor een beschrijving van de gedetailleerde en volledige indicatie, is het aangewezen de Samenvatting van de productkenmerken te lezen.

Deze gids maakt deel uit van de risicobeperkende maatregelen die zijn ontwikkeld voor valproaat, om mensen die valproaat voorschrijven op de hoogte te brengen van de risico's die verbonden zijn aan het gebruik van valproaat door vrouwen die zwanger kunnen worden en tijdens de zwangerschap.

In deze gids vindt u up-to-date informatie over het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap valproaat hebben ingenomen, alsook het gekende risico op congenitale misvormingen bij baby's die aan het middel werden blootgesteld.

Deze gids dient gebruikt te worden samen met de Informatiefolder voor de patiënt en het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie. Het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie moet door u en uw patiënt worden ondertekend.

# WAT U DIENT TE WETEN OVER DE RISICO'S VAN VALPROÏNEZUUR BIJ VROUWELIJKE PATIËNTEN

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

## 1. CONGENITALE MISVORMINGEN

Gegevens afgeleid uit een meta-analyse (van onder meer registers en cohortonderzoeken) lieten zien dat 10,73% van de kinderen van epileptische vrouwen die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld congenitale misvormingen heeft (95% BI: 8,16 -13,29). Dit is een hoger risico op grote misvormingen dan voor de algemene populatie, voor wie het risico ongeveer 2-3% is<sup>1</sup>. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het risico dosisafhankelijk is. Het risico is het hoogst bij hogere dosissen (meer dan 1 g per dag). Een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld.

De vaakst voorkomende types misvormingen zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale dysmorphie, 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.

## 2. ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN

Een blootstelling in utero aan valproaat kan schadelijke gevolgen hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van de dosis, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. In welke periode van de zwangerschap er precies risico is op deze effecten is onduidelijk en de mogelijkheid dat er de hele zwangerschap lang een risico is, kan niet worden uitgesloten.

Onderzoek<sup>2-5</sup> bij voorschoolse kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld, laat 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) met een voorgeschiedenis van een blootstelling in utero aan valproaat was gemiddeld 7-10 punten minder dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica waren blootgesteld<sup>9</sup>. Hoewel de rol van confounders (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 laten zien dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer meer) en kinderlijk autisme (ongeveer 5 keer meer) dan de algemene onderzoekspopulatie<sup>7</sup>.

Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van ADHD-symptomen (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit)<sup>8</sup>.

# Vrouwelijke patiënten met valproaat behandelen

## A. EERSTE VOORSCHRIFT VOOR MEISJES

Na een medische evaluatie overweegt u om uw patiënt valproaat voor te schrijven:

- > Bevestig dat een behandeling met valproaat voor uw patiënt aangewezen is (m.a.w. alle andere behandelingen werden zonder succes geprobeerd).
- > Bespreek de volgende zaken met uw patiënt en betrokken familieleden/zorgverleners:
  - o Risico's voor de zwangerschap die verband houden met de onderliggende aandoening;
  - o Risico's die verband houden met de behandeling, inclusief risico's in verband met valproaat in het geval van een zwangerschap;
  - o De noodzaak van doeltreffende anticonceptie om een niet-geplande zwangerschap te vermijden;
  - o De noodzaak van een regelmatige evaluatie van de behandeling.
- > Overweeg het meest geschikte tijdstip om advies te verstrekken over doeltreffende anticonceptie en verwijst uw patiënt indien nodig door naar een specialist.
- > Vergewis u ervan dat uw patiënt/familieleden/zorgverleners van de patiënt hebben begrepen wat de mogelijke gevolgen zijn in het geval van een zwangerschap en dat ze voldoende begrijpen wat de risico's zijn.
- > Er zijn twee documenten beschikbaar om u te helpen:
  - o Een informatiefolder voor de patiënt (bijlage 1) waarin de teratogene veiligheidsinformatie wordt samengevat en punten die van belang zijn voor de behandeling worden beklemtoond:
    - Lees deze folder. Hij kan u misschien helpen om uw patiënt de juiste informatie te bezorgen.
    - Geef één exemplaar aan uw patiënt.
  - o Een formulier voor de patiënt voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie:
    - Dit moet ondertekend worden door de patiënt en/of haar wettelijke vertegenwoordiger.
    - De patiënt en/of haar wettelijke vertegenwoordiger moet één exemplaar krijgen.
- > Bewaar in het medisch dossier van de patiënt:
  - o Eén exemplaar van het ondertekende formulier voor de patiënt voor de ontvangstbevestiging van risicoinformatie.
- > Vraag uw patiënt om onmiddellijk contact met u op te nemen
  - o indien ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is.
- > Plan om de noodzaak van de behandeling te evalueren zodra de patiënt zwanger kan worden.

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

Na een medische evaluatie overweegt u om uw patiënt valproaat voor te schrijven:

- > Bevestig dat een behandeling met valproaat voor uw patiënt aangewezen is (m.a.w. alle andere behandelingen werden zonder succes geprobeerd).
- > Bespreek de volgende zaken met uw patiënt:
  - o Risico's voor de zwangerschap die verband houden met de onderliggende aandoening;
  - o Risico's die verband houden met de behandeling, inclusief risico's in verband met valproaat in het geval van een zwangerschap;
  - o De noodzaak van doeltreffende anticonceptie om een niet-geplande zwangerschap te vermijden;
  - o De noodzaak van een regelmatige evaluatie van de behandeling.
- > Evalueer of advies inzake preconceptie aangewezen is.
- > Zorg ervoor dat uw patiënt heeft begrepen wat de mogelijke risico's zijn voor het kind bij gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap, dat ze voldoende begrijpt wat de risico's zijn en dat ze ermee akkoord gaat om aan de voorwaarden voor een zwangerschap te voldoen.

De volgende documenten zijn beschikbaar om u hierbij te ondersteunen:

  - o Een informatiefolder voor de patiënt (bijlage 1) waarin de teratogene veiligheidsinformatie wordt samengevat en punten die van belang zijn voor de behandeling worden beklemtoond
    - Geef één exemplaar aan uw patiënt.
  - o Een formulier voor de patiënt voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie (zie bijlage 2):
    - Dit moet ondertekend worden door de patiënt.
    - De patiënt moet één exemplaar krijgen.
- > Bewaar in het medisch dossier van de patiënt
  - o Eén exemplaar van het ondertekende formulier voor de patiënt voor de ontvangstbevestiging van risicoinformatie
- > Vraag uw patiënt om contact met u op te nemen
  - o indien ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is;
  - o ingeval er bijwerkingen zijn die verband houden met haar behandeling.

## C. VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN EN VAN PLAN ZIJN OM ZWANGER TE WORDEN

- > Herinner uw patiënten aan de teratogene risico's en risico's op ontwikkelingsstoornissen die bijzonder slopend kunnen zijn bij het gebruik van valproaat, maar ook aan de risico's van niet-behandelde aanvallen of bipolaire stoornis.
- > Evalueer opnieuw de voordelen/risico's van een behandeling met valproaat, ongeacht de indicatie:
  - o Overweeg of het mogelijk is om de behandeling te stoppen of over te schakelen op een andere behandeling.
  - o Indien na zorgvuldige evaluatie van de risico's en voordelen wordt besloten om de behandeling met valproaat verder te zetten, wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis te verdelen in verschillende kleine dosissen om in de loop van de dag in te nemen, aan de laagst mogelijke werkzame dosis. Gebruik van een formulering met verlengde afgifte krijgt mogelijk de voorkeur op andere vormen van de behandeling.
  - o Zowel een monotherapie met valproaat als een polytherapie met valproaat worden in verband gebracht met congenitale misvormingen. De beschikbare gegevens suggereren dat een anti-epileptische polytherapie met valproaat gepaard gaat met een groter risico op afwijkende resultaten bij een zwangerschap dan een monotherapie met valproaat.
  - o Supplementen foliumzuur kunnen het algemene risico op afwijkingen aan de neurale buis verlagen, maar op basis van de beschikbare gegevens lijkt foliumzuur het risico op geboortefwijkingen ten gevolge van een blootstelling in utero aan valproaat niet te verlagen.
- > Overweeg om uw patiënt door te verwijzen naar een specialist voor advies rond preconceptie.
- > Zorg ervoor dat uw patiënt heeft begrepen wat de mogelijke risico's zijn voor de zwangerschap en dat ze voldoende begrijpt wat de risico's zijn.
  - o De patiënt moet een informatiefolder voor de patiënt (bijlage 1) krijgen waarin de risico's worden samengevat:
    - Geef één exemplaar aan uw patiënt.
  - o Een formulier voor de patiënt voor ontvangstbevestiging van de risicoinformatie (zie bijlage 2)
    - Dit moet ondertekend worden door u en door de patiënt.
    - De patiënt moet één exemplaar krijgen.
- > Bewaar in het medisch dossier van de patiënt
  - o Één exemplaar van het ondertekende formulier voor de patiënt voor de ontvangstbevestiging van risicoinformatie.
- > Vraag uw patiënt om haar huisarts te contacteren zodra ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is zodat haar zwangerschap op de juiste manier opgevolgd kan worden, inclusief prenatale controles voor detectie van het mogelijke optreden van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen.
- > Voor zwangerschappen waarbij de vrouwen valproaat innemen, wordt aanbevolen om hen op te nemen in registers van anti-epileptica en zwangerschap en/of om die gegevens op nationaal niveau te verzamelen.

## D. VROUWEN MET EEN ONGEPLANDE ZWANGERSCHAP

- > Plan een dringende consultatie met uw patiënt om de behandeling zo snel mogelijk te evalueren, en de voordelen en risico's van valproaat te opnieuw te overwegen.
- > Zeg haar om haar behandeling te blijven innemen tot u haar hebt gezien, tenzij u in staat bent ander advies te geven op basis van uw inschatting van de situatie.
  - o Indien na zorgvuldige evaluatie van de risico's en voordelen wordt besloten om de behandeling met valproaat verder te zetten, wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis te verdelen in verschillende kleine dosissen om in de loop van de dag in te nemen, aan de laagst mogelijke werkzame dosis. Gebruik van een formulering met verlengde afgifte krijgt mogelijk de voorkeur op andere vormen van de behandeling.
  - o Zowel een monotherapie met valproaat als een polytherapie met valproaat worden in verband gebracht met congenitale misvormingen. De beschikbare gegevens suggereren dat een anti-epileptische polytherapie met valproaat gepaard gaat met een groter risico op afwijkende resultaten bij een zwangerschap dan een monotherapie met valproaat.
  - o Supplementen foliumzuur kunnen het algemene risico op afwijkingen aan de neurale buis verlagen, maar op basis van de beschikbare gegevens lijkt foliumzuur het risico op geboortefwijkingen ten gevolge van een blootstelling in utero aan valproaat niet te verlagen.
  - o Zorg ervoor dat uw patiënt:
    - ten volle heeft begrepen wat de risico's zijn van valproaat tijdens de zwangerschap;
    - de informatiefolder voor de patiënt (bijlage 1) heeft gekregen.
  - o Zorg ervoor dat uw patiënt:
    - het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt (bijlage 2) heeft gekregen en ondertekend;
    - een ondertekend exemplaar van het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt wordt bewaard in het medisch dossier van de patiënt.
- > Start met gespecialiseerde prenatale opvolging voor detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen.
- > Voor zwangerschappen waarbij de vrouwen valproaat innemen, wordt aanbevolen om hen op te nemen in registers van anti-epileptica en zwangerschap en/of om die gegevens op nationaal niveau te verzamelen.

### Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via [www.gelefic.be](http://www.gelefic.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per mail naar: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).



## **A. EERSTE VOORSCHRIFT VOOR MEISJES**

1. Leg uit wat de mogelijke risico's zijn van de ziekte zelf voor het ongeboren kind en de risico's van het gebruiken van natriumvalproaat tijdens de zwangerschap
2. Evalueer de noodzaak van een behandeling met natriumvalproaat voor uw patiënt
3. Informeer uw patiënt over de noodzaak van het gebruik van doeltreffende anticonceptie zodra dit relevant is
4. Zorg ervoor dat uw patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft gekregen en het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt heeft ondertekend
5. Zorg dat een ondertekend exemplaar van het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt wordt bewaard in het medisch dossier van de patiënt
6. Zeg uw patiënt, indien van toepassing, om onmiddellijk contact met u op te nemen wanneer ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is.

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

1. Leg uit wat de mogelijke risico's zijn van de behandeling en van een niet-behandelde ziekte voor het ongeboren kind
2. Evalueer de noodzaak van een behandeling met valproaat voor uw patiënt
3. Informeer uw patiënt over de noodzaak van het gebruik van doeltreffende anticonceptie
4. Zorg ervoor dat uw patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft gekregen en het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt heeft ondertekend
5. Zorg dat een ondertekend exemplaar van het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt wordt bewaard in het medisch dossier van de patiënt
6. Zeg uw patiënt om onmiddellijk contact met u op te nemen wanneer ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is.

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

1. Leg uit wat de mogelijke risico's zijn van de ziekte zelf voor het ongeboren kind, los van de risico's van valproaat.
2. Evalueer opnieuw de voordelen/risico's van de behandeling van de patiënt
3. Pas de huidige behandeling aan
4. Zeg uw patiënt om contact met u op te nemen wanneer ze zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is
5. Zorg ervoor dat uw patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft gekregen en het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt heeft ondertekend
6. Zorg dat een ondertekend exemplaar van het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt wordt bewaard in het medisch dossier van de patiënt

### **D. VROUWEN MET EEN ONGEPLANDE ZWANGERSCHAP**

1. Zeg haar om haar behandeling te blijven innemen tot u haar hebt gezien
2. Plan een dringende consultatie
3. Evalueer opnieuw de voordelen/risico's van haar behandeling
4. Zorg dat uw patiënt ten volle heeft begrepen wat de risico's zijn van valproaat tijdens de zwangerschap
5. Zorg ervoor dat uw patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft gekregen en het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt heeft ondertekend
6. Zorg dat een ondertekend exemplaar van het formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie voor de patiënt wordt bewaard in het medisch dossier van de patiënt.

## Referenties

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
4. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):244-52
7. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
8. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
9. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3): 244-252

## Mocht u een gedrukte versie van het materiaal willen krijgen, moet u hiertoe contact opnemen met één van de registratiehouders:

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

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

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

**N.V. Sandoz S.A.** het telefoonnummer **0800 94 368**  
per e-mail naar **drug.safety\_belgium@novartis.com**

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

## Bijlagen

1. Informatiefolder voor de patiënt
2. Formulier voor ontvangstbevestiging van risicoinformatie

