

GEADRESSEERDE
ADRES
POSTCODE WOONPLAATS

November 2018
Referentienummer: EK/018124

Belangrijke risico-informatie:
Valproaat: Nieuwe contra-indicaties en een zwangerschapspreventieprogramma

Geachte Heer / Mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ i.o.) willen de handelsvergunninghouders van valproaat u hierbij informeren over **belangrijke nieuwe contra-indicaties, aangescherpte waarschuwingen en maatregelen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te vermijden door een zwangerschapspreventieprogramma.**

Bijgevoegd pakket is gericht aan voorschrijvers, apothekers en andere zorgverleners betrokken bij behandeling van patiënten die valproaat gebruiken. Het pakket wat wij u hierbij doen toekomen bestaat uit:

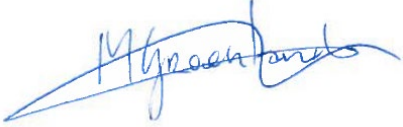
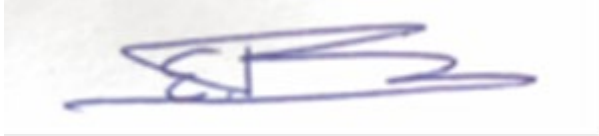




- De DHPC: Een brief met belangrijke *niet-commerciële* risico-informatie over valproaat-bevattende geneesmiddelen. Hierin staan de belangrijke wijzigingen en een beschrijving van het zwangerschapspreventieprogramma van valproaat.
- een patiëntenkaart,
- een patiëntengids,
- een jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn (te gebruiken door neurologen en psychiaters),
- een informatiegids voor voorschrijvers, apothekers en andere zorgverleners die werken met vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat gebruiken.

Contactinformatie

Voor additionele informatie kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouders. Zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

SANL.VAVA.18.10.0531

Hoogachtend,
Namens de gezamenlijke handelsvergunninghouders,

<p>Apotex Nederland B.V., Darwinweg 20, 2333 CR LEIDEN Nederland. Telefoon: 071-5657777</p>  <p>Marloes Groenland Drug Safety Officer</p>	<p>Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH ALMERE Telefoon: 036-5241600</p>  <p>Liesbeth Ras Head Medical Affairs</p>
<p>Centrafarm B.V., Nieuwe Donk 3, 4879 AC ETTEN LEUR Telefoon 076-5081000</p>  <p>Marian Verbruggen Drug Safety Officer</p>	<p>sanofi-aventis Netherlands B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam Telefoon: 020-2454000</p>  <p>Peter de Vries Robles Medical Head</p>
<p>Teva Nederland B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>	<p>Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>

Bijlagen:

- DHPC brief
- Patiëntenkaart
- Patiëntengids
- Jaarlijks formulier (alleen voor voorschrijvend specialisten)
- Gids voor zorgverleners

NB: Deze brief is verstuurd aan neurologen, psychiaters, kinderartsen, huisartsen, gynecologen, openbare apothekers, ziekenhuisapothekers (allen inclusief in training), POP-poli's (poliklinieken Psychiatrie, Obstetrie en Pediatrie), verloskundigen, teratologie/TIS specialisten, neurologie en psychiatrie praktijkondersteuners en epilepsieconsulenten. Het is tevens verstuurd aan NHG, KNMP, en NVVP (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie), NVN (Nederlandse Vereniging voor Neurologie).

GEADRESSEERDE
ADRES
POSTCODE WOONPLAATS



November 2018
Referentienummer: EK/018076

Belangrijke risico-informatie:
Valproaat: Nieuwe contra-indicaties en een zwangerschapspreventieprogramma

Geachte Heer / Mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ i.o.) willen de handelsvergunninghouders van valproaat u hierbij informeren over **belangrijke nieuwe contra-indicaties, aangescherpte waarschuwingen en maatregelen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te vermijden door een zwangerschapspreventieprogramma.**

Samenvatting

- **Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet verdragen worden.**
- **Kinderen die in de baarmoeder worden blootgesteld aan valproaat hebben een hoog risico op ernstige ontwikkelingsstoornissen (in 30-40% van de gevallen) en op aangeboren afwijkingen (bij ongeveer 10% van de gevallen).**
- **Nieuwe contra-indicaties zijn van toepassing bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden:**
 - **Behandeling van 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 (hieronder beschreven) is voldaan**
 - **Behandeling van 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 (hieronder beschreven) is voldaan.**

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die momenteel valproaat gebruiken, dient de behandeling opnieuw te worden beoordeeld door de specialist om te beslissen of aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (hieronder beschreven) is voldaan.

SANL.VAVA.18.10.0530

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Belangrijkste onderdelen van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient zich ervan te verzekeren dat:

- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en dit bevestigt, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die in de baarmoeder aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan start van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk contact op te nemen met haar arts als zij zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.
- de patiënt de noodzaak begrijpt dringend met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- de patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft ontvangen.
- de patiënt heeft aangegeven dat zij de risico's van het gebruik van valproaat begrijpt en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarmee samenhangen (door middel van het jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn).

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

Meer gedetailleerde informatie over de volgende onderwerpen kunt u vinden in de bijlage bij deze brief:

- het gebruik van valproaat bij meisjes,
- de noodzaak om zwangerschap uit te sluiten voorafgaand aan start van behandeling met valproaat,
- het gebruik van effectieve anticonceptie,
- jaarlijkse beoordeling van de behandeling door een specialist
- gebruik van het jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn (bij start van de behandeling en ten minste jaarlijks bij beoordeling van de behandeling),
- te nemen stappen bij gebruik van valproaat als een vrouw zwanger wil worden of zwanger is
- specifieke actie die de apotheker moet ondernemen, zoals het uitreiken van de patiëntenkaart

De samenvatting van de productkenmerken en bijsluiters van alle producten die valproaat bevatten, worden overeenkomstig bijgewerkt.

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Zwangerschapsregister

Aanbevolen wordt om zwangere vrouwen die valproaat gebruiken, in te schrijven in registers van anti-epileptica en zwangerschap, of om die gegevens op nationaal niveau te verzamelen. Dit kan via het zwangerschapsregister pREGnant (www.pregnant.nl), een register waarin gegevens worden verzameld over gebruik van geneesmiddelen tijdens zwangerschap. Het EURAP-onderzoek (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) is aangesloten bij het zwangerschapsregister pREGnant.

Educatiemateriaal

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te helpen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te voorkomen, zijn de volgende materialen beschikbaar gesteld:

- een patiëntenkaart,
- een informatiefolder voor de patiënt,
- een jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn (voor specialisten)
- een informatiegids voor voorschrijvers, apothekers en andere medische beroepsbeoefenaren die werken met vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat gebruiken.

Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en die valproaat gebruiken, dienen de informatiefolder voor de patiënt (wordt door voorschrijver gegeven) en een patiëntenkaart (wordt in de apotheek verstrekt) te ontvangen. Het jaarlijkse formulier is voor de specialisten (psychiater en neuroloog). Dit wordt gebruikt als de risico's van valproaat worden besproken bij de start van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat.

De materialen zijn ook online beschikbaar op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine.

Achtergrondinformatie

In 2014 zijn de waarschuwingen en beperkingen voor het gebruik van medicijnen met valproaat bij vrouwen en meisjes uitgebreid, om het risico op misvormingen en ontwikkelingsstoornissen bij baby's te minimaliseren.

Veiligheidsexperts van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en de PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), hebben nu de maatregelen van 2014 geëvalueerd. Er waren signalen dat de maatregelen onvoldoende effectief waren in het creëren van bewustzijn en het reduceren van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. De PRAC beschouwde deze zorgen als terecht en heeft daarom deze nieuwe maatregelen geïntroduceerd.

Risico op afwijkende resultaten bij een zwangerschap

Gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met een dosisafhankelijk risico op geboortefwijkingen, ongeacht of het middel alleen wordt ingenomen of in combinatie met andere geneesmiddelen. Gegevens suggereren dat wanneer valproaat voor epilepsie samen met andere geneesmiddelen wordt ingenomen tijdens de zwangerschap, het risico op aangeboren afwijkingen groter is dan wanneer valproaat alleen wordt ingenomen.

- Het risico op congenitale misvormingen is ongeveer 10%, terwijl onderzoek bij voorschoolse kinderen die in de baarmoeder aan valproaat werden blootgesteld, laat zien dat tot 30-40% van hen vertraging

oploopt bij de vroege ontwikkeling, zoals later leren lopen en/of praten, 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 de baarmoeder lag gemiddeld 7-10 punten lager dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica werden blootgesteld.⁶
- De beschikbare gegevens laten zien dat kinderen die in de baarmoeder aan valproaat werden blootgesteld een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer drie keer meer) en kinderlijk autisme (ongeveer vijf keer meer) dan de algemene onderzoekspopulatie.
- Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in de baarmoeder aan valproaat werden blootgesteld mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van symptomen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD).^{7,8,9}

Oproep tot het melden van bijwerkingen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning van het product, zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

Contactinformatie

Voor additionele informatie kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouders. Zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

¹ Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.

² Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058–65.

³ Cummings C 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 SV 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, et al. 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, et al. 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

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Hoogachtend,
Namens de gezamenlijke handelsvergunninghouders,

<p>Apotex Nederland B.V., Darwinweg 20, 2333 CR LEIDEN Nederland. Telefoon: 071-5657777</p>  <p>Marloes Groenland Drug Safety Officer</p>	<p>Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH ALMERE Telefoon: 036-5241600</p>  <p>Liesbeth Ras Head Medical Affairs</p>
<p>Centrafarm B.V., Nieuwe Donk 3, 4879 AC ETTEN LEUR Telefoon 076-5081000</p>  <p>Marian Verbruggen Drug Safety Officer</p>	<p>sanofi-aventis Netherlands B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam Telefoon: 020-2454000</p>  <p>Peter de Vries Robles Medical Head</p>
<p>Teva Nederland B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>	<p>Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>

Bijlagen:

- DHPC bijlage I: Verdere informatie over het zwangerschapspreventieprogramma
- Patiëntenkaart
- Patiëntengids
- Jaarlijks formulier (alleen voor voorschrijvend specialist)
- Gids voor beroepsbeoefenaren

NB: Deze brief is verstuurd aan neurologen, psychiaters, kinderartsen, huisartsen, gynecologen, openbare apothekers, ziekenhuisapothekers (allen inclusief in training), POP-poli's (poliklinieken Psychiatrie, Obstetrie en Pediatrie), verloskundigen, teratologie/TIS specialisten, neurologie en psychiatrie praktijkondersteuners en epilepsieconsulenten. Het is tevens verstuurd aan NHG, KNMP, en NVVP (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie), NVN (Nederlandse Vereniging voor Neurologie).

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Bijlage I

Verdere informatie over het zwangerschapspreventieprogramma

Hieronder volgen de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma waaraan in de bijgaande brief wordt gerefereerd.

Meisjes

- Valproaat dient niet te worden voorgeschreven aan meisjes of aan vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.
- De voorschrijver dient zich ervan te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes de noodzaak begrijpen om contact op te nemen met de specialist zodra het meisje dat valproaat gebruikt de menarche heeft bereikt.
- De voorschrijver dient zich ervan te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes die de menarche hebben bereikt, duidelijk worden voorgelicht over het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de ernst van deze risico's voor kinderen die in de baarmoeder aan valproaat worden blootgesteld.
- Bij patiënten die de menarche hebben bereikt, dient de voorschrijvend specialist de noodzaak voor het gebruik van valproaat jaarlijks opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen. Als valproaat de enige geschikte behandeling is, dienen de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptie en alle andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma te worden besproken. De specialist dient al het mogelijke te ondernemen om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

Zwangerschapstest

Een zwangerschap dient uitgesloten te worden voor het starten 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 (zwangerschapstest op plasma), bevestigd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, om onbedoeld gebruik tijdens zwangerschap uit te sluiten.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat voorgeschreven krijgen, dienen zonder onderbreking effectieve anticonceptie te gebruiken voor de gehele duur van de behandeling met valproaat. Deze patiënten dienen duidelijke informatie te ontvangen over het voorkomen van zwangerschap en moeten worden doorverwezen voor advies over anticonceptiemiddelen indien zij geen effectieve anticonceptie gebruiken. Ten minste één effectieve 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 dienen de individuele omstandigheden in overweging te worden genomen bij het kiezen van een anticonceptiemethode, waarbij de patiënt aan het gesprek dient 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 effectieve anticonceptie op te volgen.

Jaarlijkse beoordelingen van de behandeling door een specialist

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het "jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

van valproaat met de patiënt besproken zijn” te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapplanning

Voor de indicatie epilepsie: 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. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie. Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

Voor de indicatie bipolaire stoornissen: als een vrouw zwanger wil worden, dient te worden overlegd met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis en dient te worden gestopt met de behandeling met valproaat en zo nodig te worden overgestapt op een alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.

In het geval van zwangerschap

Valproaat voor de behandeling van bipolaire stoornissen is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Valproaat voor de behandeling van epilepsie is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij valproaat gebruikt, dient zij onmiddellijk te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve opties in overweging te nemen. Tijdens de zwangerschap kunnen maternale tonisch-klonische aanvallen en status epilepticus met hypoxie een bijzonder risico op overlijden met zich meebrengen voor de moeder en het ongeboren kind.

Indien een zwangere vrouw, ondanks de bekende risico's van valproaat tijdens zwangerschap en na zorgvuldig overwegen van alternatieve behandelingen, onder buitengewone omstandigheden valproaat moet gebruiken tegen epilepsie, wordt het aanbevolen om:

- de laagst werkzame dosis te gebruiken en de dagelijkse dosis valproaat te verdelen 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 piekplasmaconcentraties te voorkomen.

Alle zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap. Gespecialiseerde prenatale opvolging moet plaatsvinden voor detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen. Supplementen van foliumzuur voorafgaand aan de zwangerschap kunnen zorgen voor een verlaging van het bij alle zwangerschappen mogelijk 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 ten gevolge van de blootstelling aan valproaat.

De apotheker dient zich ervan te verzekeren dat

- de patiëntenkaart wordt verstrekt bij iedere afgifte van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
- de patiënt wordt herinnerd aan de veiligheidsinformatie inclusief de noodzaak van effectieve anticonceptie

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

- de patiënt wordt geadviseerd om, in geval van een geplande of vermoede zwangerschap, niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk contact op te nemen met een specialist.
- valproaat wordt afgeleverd in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking. Indien valproaat onverpakt in apotheken wordt bewaard, dient men uit de verpakking halen te vermijden. In situaties waarin dit niet kan worden vermeden, altijd een exemplaar van de bijsluiter, de patiëntenkaart en de buitenverpakking meegeven, indien beschikbaar.

Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn

Jaarlijks formulier voor meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met valproaat, ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn

Dit formulier dient gelezen en ingevuld te worden door zowel specialist als patiënt tijdens een bezoek aan de specialist: bij start van de behandeling, tijdens het jaarlijkse bezoek, en wanneer een vrouw zwanger wil worden of zwanger is.

Het doel van dit formulier is ervoor te zorgen dat de specialist de risico's van valproaat gebruik tijdens zwangerschap met vrouwelijke patiënten of hun ouder/ verzorger heeft besproken en dat de patiënt of hun ouder/ verzorger deze informatie heeft gelezen en begrepen.

A

In te vullen door de specialist

Naam van de patiënt of ouder/ verzorger:

Ik bevestig dat de hierboven genoemde patiënt valproaat dient te gebruiken omdat::

- deze patiënt onvoldoende reageert op andere behandelingen of.....
- deze patiënt andere behandelingen niet verdraagt.....

Ik heb de volgende informatie besproken met de hierboven genoemde patiënt of ouder/ verzorger:

- De algemene risico's voor kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat, zijn:
 - een kans van ongeveer 10% op aangeboren afwijkingen en
 - een kans van maximaal 30 tot 40% op een uitgebreide reeks aan vroege ontwikkelingsproblemen die kunnen leiden tot leerproblemen.
- Valproaat dient niet te worden gebruikt tijdens een zwangerschap (behalve in zeldzame situaties waarbij epilepsiepatiënten andere behandelingen niet kunnen verdragen of hier resistent tegen zijn), en er moet aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma zijn voldaan.....
- De noodzaak van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling door een specialist en de noodzaak de behandeling met valproaat voort te zetten.....
- De noodzaak van een negatieve zwangerschapstest bij start van de behandeling en daarna indien nodig (indien de vrouw kinderen kan krijgen).....
- De noodzaak van effectieve anticonceptie zonder onderbreking tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat (indien de vrouw kinderen kan krijgen).....
- De noodzaak om zo snel mogelijk contact op te nemen met haar arts 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 noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts voor een urgente beoordeling van de behandeling in geval van een vermoede of ongeplande zwangerschap.....
- Ik heb de patiënt of ouder/ verzorger een exemplaar van de Patiëntengids overhandigd. Verwijs voor meer informatie over het gebruik van valproaat naar de website van de verschillende handelsvergunninghouders.....

Naam specialist

Datum

Dit formulier zal worden aangeboden door een specialist aan meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en die worden behandeld met valproaat voor epilepsie of bipolaire stoornis (of hun ouder/ verzorger).

Deel A en B moeten worden besproken en ingevuld: alle vakjes aankruisen: dit om zeker te weten dat de risico's en de informatie betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap zijn besproken en door de patiënt begrepen.

De voorschrijver wordt geadviseerd een elektronische versie van een ingevuld exemplaar van dit formulier op te slaan in het dossier van de patiënt of een notitie maken in het dossier dat de risico's van valproaat gebruik tijdens zwangerschap zijn met de patiënt besproken aan de hand van het jaarlijks formulier. Een ingevuld exemplaar van dit formulier wordt gegeven aan de patiënt.

Jaarlijks formulier voor meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met valproaat, ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn

Dit formulier dient gelezen en ingevuld te worden door zowel specialist als patiënt tijdens een bezoek aan de specialist: bij start van de behandeling, tijdens het jaarlijkse bezoek, en wanneer een vrouw zwanger wil worden of zwanger is.

Het doel van dit formulier is ervoor te zorgen dat de specialist de risico's van valproaat gebruik tijdens zwangerschap met vrouwelijke patiënten of hun ouder/ verzorger heeft besproken en dat de patiënt of hun ouder/ verzorger deze informatie heeft gelezen en begrepen.

B

In te vullen door de patiënt of de ouder/ verzorger

Ik heb het volgende met mijn specialist besproken en begrepen:

- Waarom ik valproaat moet gebruiken in plaats van een ander medicijn.....
- Dat ik ten minste elk jaar een specialist moet bezoeken om te beoordelen of behandeling met valproaat nog de beste optie is voor mij.....
- De risico's voor kinderen waarvan de moeders valproaat gebruikten tijdens de zwangerschap, zijn:.....
 - een kans van ongeveer 10% op aangeboren afwijkingen en
 - up kans van maximaal 30 tot 40% op een uitgebreide reeks aan vroege ontwikkelingsproblemen die kunnen leiden tot belangrijke leerproblemen.
- Waarom ik een negatieve zwangerschapstest moet hebben bij de start van de behandeling en daarna indien nodig (als ik kinderen kan krijgen)
- Dat ik betrouwbare anticonceptie moet gebruiken tijdens de hele behandeling met valproaat (als ik kinderen kan krijgen).....
- We hebben de mogelijkheden besproken van betrouwbare anticonceptie of we zullen een afspraak inplannen met een specialist die ervaren is in het adviseren over betrouwbare anticonceptie.....
- De noodzaak van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling door een specialist en de noodzaak de behandeling met valproaat verder te zetten.....
- De noodzaak om zo snel mogelijk contact op te nemen met mijn arts als ik zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan zwanger worden , en voordat ik stop met het gebruik van anticonceptie.....
- Dat ik direct een afspraak moet maken met de arts als ik denk zwanger te zijn.....
- Ik heb een exemplaar ontvangen van de Patiëntengids: verwijs voor meer informatie over het gebruik van valproaat naar de website van de handelsvergunninghouders.....
- In geval van zwangerschap, heb ik het volgende met mijn specialist besproken en begrepen:
 - De mogelijkheden van ondersteuning bij de zwangerschap of advisering.....
 - De noodzaak voor toepasselijke controle van mijn baby als ik zwanger ben.....

Naam van patient of ouder/ verzorger

Datum

Dit formulier zal worden aangeboden door een specialist aan meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden en die worden behandeld met valproaat voor epilepsie of bipolaire stoornis (of hun ouder/ verzorger).

Deel A en B moeten worden besproken en ingevuld: alle vakjes aankruisen: dit om zeker te weten dat de risico's en de informatie betreffende het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap zijn besproken en door de patiënt begrepen.

De voorschrijver wordt geadviseerd een elektronische versie van een ingevuld exemplaar van dit formulier op te slaan in het dossier van de patiënt of een notitie maken in het dossier dat de risico's van valproaat gebruik tijdens zwangerschap zijn met de patiënt besproken aan de hand van het jaarlijks formulier. Een ingevuld exemplaar van dit formulier wordt gegeven aan de patiënt.

GIDS VOOR ARTSEN, APOTHEKERS EN ANDERE ZORGVERLENERS

**Informatie over de risico's van
valproaat voor alle meisjes en
vrouwen die valproaat gebruiken.**

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.

Informatie over het gebruik van valproaat kunt u ook online vinden www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine. Aanbevolen wordt om zwangere vrouwen die valproaat gebruiken, in te schrijven in registers van anti-epileptica en zwangerschap, of om die gegevens op nationaal niveau te verzamelen. In Nederland kan dit via het pREGnant zwangerschapsregister (www.pregnant.nl) waarin gegevens verzameld worden over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Het EURAP-onderzoek (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) is aangesloten bij het zwangerschapsregister pREGnant.

INHOUD

Samenvatting	4
1. Informatie over congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen	6
• Congenitale misvormingen	6
• Ontwikkelingsstoornissen	6
2. De rol van de verschillende zorgverleners.....	7
3. Voorwaarden voor het voorschrijven van valproaat: zwangerschapspreventieprogramma	9
4. Behandeling van vrouwelijke patiënten met valproaat.....	10
A. Vrouwelijke patiënt – eerste recept	10
B. Vrouwen die zwanger kunnen worden - niet van plan om zwanger te worden	12
C. Vrouwen die zwanger kunnen worden - van plan om zwanger te worden	14
D. Vrouwen met een ongeplande zwangerschap	16
5. Overstappen of stopzetten van valproaat	18
• Patiënten met bipolaire stoornis	18
• Patiënten met epilepsie	18
6. Melden van bijwerkingen.....	20
7. Meer Informatie.....	20

SAMENVATTING

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van valproaat te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Valproaat is een geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornis.

Samenvatting

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

- o verhoogd risico op congenitale misvormingen
- o verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen.

Deze gids voor artsen, apothekers en andere zorgverleners is een onderdeel van het **valproaat zwangerschapspreventieprogramma**. Dit programma is gericht op artsen, apothekers en andere zorgverleners en patiënten.

Het doel van deze gids is om informatie te geven 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.

Deze gids geeft actuele informatie over de risico's op **congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen** bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat.

De risico's voor kinderen blootgesteld aan valproaat tijdens de zwangerschap, en daarmee ook de risicobeperkende maatregelen beschreven in deze gids, zijn gelijk voor alle indicaties van valproaat.

De zorgverleners waarvoor deze gids is bedoeld, zijn inclusief maar niet beperkt tot: specialisten betrokken bij de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis, huisartsen, gynaecologen, verloskundigen, verpleegkundigen en apothekers.

Een samenvatting van de aanbevelingen om de risico's te minimaliseren zullen voor elke specialist hierna in deze gids worden beschreven (zie ook rubriek 2).

Lees de meest actuele versie van de Samenvatting van de Productkenmerken voordat u valproaat voorschrijft.

SPECIALISTEN EN HUISARTSEN*:

Bij meisjes kan valproaat alleen worden gestart als andere behandelingen niet doeltreffend of onverdraagbaar zijn. Behandeling met valproaat bij vrouwen en meisjes die zwanger kunnen worden, mag alleen gestart worden door een specialist (neuroloog of psychiater).

Een zwangerschap moet uitgesloten worden vóór start 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 arts, om te zorgen dat het niet onbedoeld tijdens zwangerschap wordt gebruikt.

Als u besluit meisjes of vrouwen die kinderen kunnen krijgen te behandelen met valproaat, zorg er dan voor dat jaarlijks een evaluatie van de behandeling door een specialist wordt uitgevoerd.

Vrouwelijke patiënt – eerste recept

1. Start valproaat alleen als er geen geschikte alternatieve behandeling is,
2. Leg uw patiënten uit wat de risico's zijn van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap,
3. Leg uw patiënten uit dat zij tijdens de gehele behandeling van valproaat effectieve anticonceptie moeten gebruiken,
4. Laat uw patiënten direct contact met u opnemen wanneer ze zwanger wordt, vermoedt dat ze zwanger is of zodra ze zwanger wil worden.

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 uw patiënt bij ieder bezoek aan de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap,
3. Herinner uw patiënt bij ieder bezoek dat zij gedurende de gehele behandeling van valproaat effectieve anticonceptie moet gebruiken,
4. Herinner uw patiënt bij ieder bezoek om direct 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 de zwangerschap,
2. Stop de behandeling met valproaat en stap over naar een alternatieve behandeling als 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 helemaal is stopgezet.

Vrouwen met een ongeplande zwangerschap

1. Plan een urgent bezoek in 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 van valproaat-gebruik en verwijs hen naar een specialist voor verder advies,
4. Stop de behandeling met valproaat en stap over naar een alternatieve behandeling als deze geschikt is voor uw patiënt (zie rubriek 5 in deze gids).

GYNEACOLOGEN, VERLOSKUNDIGEN, VERPLEEGKUNDIGEN*

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

APOTHEKERS*:

1. Zorg ervoor dat de patiëntenkaart wordt getoond bij iedere uitreiking van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt,
2. Herinner de patiënt aan de veiligheidsinformatie en ook de noodzaak van effectieve anticonceptie,
3. Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk contact met haar arts op te nemen wanneer zij van plan is zwanger te worden of als zij vermoedt zwanger te zijn.
4. Reik valproaat uit in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking. Uit de verpakking halen dient te worden vermeden. In situaties waarin dit niet kan worden vermeden, altijd een exemplaar van de bijsluiter, de patiëntenkaart, de patiëntengids en de buitenverpakking meegeven, indien beschikbaar.

*Meer informatie in rubriek 2 van deze gids.

1. INFORMATIE OVER CONGENITALE MISVORMINGEN EN ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN

Valproaat bevat valproïnezuur, een actief bestanddeel met bekende 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 twee meta-analyses (van onder meer registers en cohortonderzoeken) lieten zien dat 10,73% (95% Betrouwbaarheidsinterval: 8,16-13,29%) tot 10,93% (95% Betrouwbaarheidsinterval: 8,91-13,13%)² van de kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld, congenitale misvormingen heeft. Dit is een hoger risico op belangrijke misvormingen dan voor de algemene populatie, waar het risico ongeveer 2-3% is¹. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het risico dosisafhankelijk is. Het risico is het hoogst bij hogere doseringen (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 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.

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

Onderzoek³⁻⁶ bij voorschoolse kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero, 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 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 blootgesteld⁷. 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 met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer drie keer meer) en kinderlijk autisme (ongeveer vijf keer meer) dan de algemene onderzoekspopulatie⁸.

Beperkte gegevens suggereren dat kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van symptomen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)⁹.

2. DE ROL VAN DE VERSCHILLENDE ZORGVERLENERS*

SPECIALIST (NEUROLOOG EN PSYCHIATER):

- Diagnosticeer
- Start behandeling alleen na negatief resultaat zwangerschapstest (d.w.z. zwangerschapstest op plasma)
- Leg de risico's uit op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap en zorg ervoor dat de patiënt deze begrijpt
- Geef de patiëntenkaart en patiëntengids en herinner de patiënt eraan dat online informatie over het gebruik van valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden en de risico's van valproaat bij gebruik tijdens zwangerschap ook kan worden gevonden op de website www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine
- Geef advies over effectieve anticonceptie en zwangerschapspreventie
- Evalueer jaarlijks de behandeling, en ad-hoc indien nodig
- Laat de patiënt overstappen of stopzetten indien nodig
- Neem het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn", door met de patiënt, bij:
 - start van de behandeling
 - ieder jaarlijks bezoek
 - wanneer de patiënt op consult komt voor geplande of ongeplande zwangerschap
- In het geval van een blootgestelde zwangerschap, verwijst naar een specialist voor het monitoren van de zwangerschap en een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering van de blootgestelde zwangerschap.

HUISARTS:

- Verwijs de patiënt naar de relevante specialist om de diagnose te bevestigen van epilepsie of bipolaire stoornis, en om een behandeling te starten
- Zorg voor voortzetting van de geschikte behandeling
- Herinner de patiënt aan het 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
- Geef advies over effectieve anticonceptie en zwangerschapspreventie
- Verwijs de patiënt naar haar specialist (psycholoog of neuroloog) wanneer de patiënt een consult wil voor zwangerschap om de afweging van valproaat behandeling te bespreken tegen de risico's die dit met zich meebrengt voor de neonat.
- Verwijs de patiënt naar haar specialist voor het overstappen en stopzetten of als haar aandoening verslechtert
- Herinner de patiënt eraan dat online informatie over het gebruik van valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden en de risico's van valproaat bij gebruik tijdens zwangerschap ook kan worden gevonden op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine. U kunt de patiëntenkaart, patiëntengids en bijsluiter ook uitprinten en aan de patiënt meegeven.

GYNEACOLOOG, VERLOSKUNDIGE, VERPLEEGKUNDIGE

- Geef advies over effectieve 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 (psycholoog of neuroloog) wanneer de patiënt een consult wil voor zwangerschap om de afweging van valproaat behandeling te bespreken tegen de risico's die dit met zich meebrengt voor de neonat.
- Als een patiënt op consult komt voor een zwangerschap, verwijs de patiënt en haar partner naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering van de blootgestelde zwangerschap.

APOTHEKER:

- Zorg dat de patiëntenkaart wordt getoond bij iedere uitreiking van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
- Herinner de patiënt aan de risico's van valproaat en ook de noodzaak van effectieve anticonceptie
- Controleer of de patiënt de patiëntenkaart, de patiëntengids en de bijsluiter heeft ontvangen. Herinner de patiënt aan het online patiëntenmateriaal op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine. U kunt de patiëntenkaart, patiëntengids en de bijsluiter ook uitprinten en aan de patiënt meegeven.
- 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.
- Reik valproaat uit in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking. Uit de verpakking halen dient te worden vermeden. In situaties waarin dit niet kan worden vermeden, altijd een exemplaar van de bijsluiter, de patiëntenkaart, de patiëntengids en de buitenverpakking meegeven, indien beschikbaar.

* 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 gestart 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 alleen worden gestart bij **meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden** indien aan de voorwaarden van het valproaat zwangerschapspreventie-programma (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 misvormingen 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 voor de start van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie* te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van jaarlijkse beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.
- 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 met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- de patiënt de patiëntengids heeft ontvangen.
- de patiënt heeft aangegeven dat zij begrijpt welke gevaren samengaan met het gebruik van valproaat en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarbij horen (Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn).

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

*Ten minste één effectieve 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 dient 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 effectieve anticonceptie op te volgen.

4. BEHANDELING VAN VROUWELIJKE PATIËNTEN MET VALPROAAT: informatie voor voorschrijvers

A. VROUWELIJKE PATIËNT- EERSTE RECEPT

Behandeling met valproaat bij vrouwen en meisjes die zwanger kunnen worden, mag alleen gestart worden door een specialist.

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

Ten eerste

- 1. U dient te bevestigen dat behandeling met valproaat de juiste aanpak is voor uw patiënt**
 - U moet hebben bevestigd dat andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.
- 2. U dient uit te leggen en ervoor zorgen dat uw patiënt of haar ouders/ verzorgers het volgende volledig begrijpen:**
 - Voorafgaand aan het eerste voorschrijven moet een zwangerschap worden uitgesloten door een negatief resultaat van een zwangerschapstest (d.w.z. een zwangerschapstest op plasma), en daarna indien nodig
 - De risico's voor de zwangerschap die te maken hebben met de onderliggende aandoening
 - De specifieke risico's die samenhangen met het gebruik van valproaat tijdens een zwangerschap
 - De noodzaak voor het gebruik van effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat, om een ongeplande zwangerschap te voorkomen
 - De noodzaak van jaarlijkse beoordeling van de behandeling door een specialist
 - De noodzaak onmiddellijk met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- 3. Aanbevelingen wanneer valproaat wordt voorgeschreven aan meisjes:**
 - Stel het meest geschikte moment vast om advies te geven over anticonceptie en de preventie van zwangerschap
 - Leg het risico uit van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de ouders/verzorgers (en aan het kind, afhankelijk van haar leeftijd)
 - Leg uit aan de ouders/ verzorgers (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 jaarlijks, 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. geef een exemplaar van de patiëntenkaart en de patiëntengids aan uw patiënt of haar ouders/verzorgers**

Tenslotte

5.

Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn", in met uw patiënt of haar ouders/verzorgers:

- o Dit formulier dient ervoor te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
- o Bewaar een exemplaar van het formulier in het medisch dossier van de patiënt en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/verzorgers
- o Er kan ook een elektronische kopie van het ingevulde formulier in het elektronische medische dossier van de patiënt worden bewaard, of een notitie worden gemaakt dat de risico's zoals vermeld op het formulier met de patiënt zijn besproken.

6. Spreek met de patiënt af om de noodzaak van de valproaat behandeling op de volgende momenten opnieuw te beoordelen door een specialist:

- **minstens jaarlijks**
- **als uw patiënt zwanger wil worden**
- **of wanneer zij is gestart met menstrueren en dus zwanger kan worden.**

B. VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN - NIET VAN PLAN OM ZWANGER TE WORDEN

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

Ten eerste

1. U dient te bevestigen dat behandeling met valproaat de juiste aanpak is voor uw patiënt

- U moet hebben bevestigd dat andere behandelingen niet doeltreffend of onverdraagbaar zijn
- U moet zorgen voor jaarlijkse beoordeling van de behandeling.

2. U dient de volgende punten uit te leggen en zorgen dat de patiënt het begrijpt

- De risico's voor de zwangerschap die te maken hebben met de onderliggende aandoening
- De risico's die samenhangen met het gebruik van valproaat tijdens een zwangerschap
- De noodzaak voor het gebruik van effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat, om een ongeplande zwangerschap te voorkomen, en overweeg een zwangerschapstest (zwangerschapstest op plasma) indien nodig
- De noodzaak onmiddellijk met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap
- De noodzaak van jaarlijkse beoordelingen van de behandeling.

3. U dient anticonceptiemethoden te bespreken en verwijst indien nodig door naar een anticonceptie-adviseur.

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

4. geef een exemplaar van de patiëntenkaart en patiëntengids aan uw patiënt of haar ouders/verzorgers

Tenslotte

5. Voor de specialist:

- Vul het Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn, in met uw patiënt of haar ouders/verzorgers:
 - dit formulier dient ervoor te informeren en te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
 - bewaar een exemplaar van het formulier in het medisch dossier van de patiënt en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/verzorgers
 - Er kan ook een elektronische kopie van het ingevulde formulier in het elektronische medische dossier van de patiënt worden bewaard, of een notitie worden gemaakt dat de risico's zoals vermeld op het formulier met de patiënt zijn besproken.

6. Spreek met de patiënt af om de noodzaak van de valproaat behandeling op de volgende momenten opnieuw te beoordelen door een specialist:

- **minstens jaarlijks**
- **als uw patiënt zwanger wil worden**
- **of wanneer zij is gestart met menstrueren en dus zwanger kan worden.**

C. VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN – VAN PLAN OM ZWANGER TE WORDEN

Ten eerste

1. Herinner de patiënt aan de risico's van geboortefwijkingen en ontwikkelingsstoornissen en zorg dat de patiënt dit begrijpt

- Voor voorschrijvers: Informeer de patiënt dat deze zeer ernstige vormen kunnen aannemen indien valproaat tijdens de zwangerschap wordt gebruikt
- Foliumzuur-suppletie voorafgaand aan de zwangerschap kan zorgen voor een verlaging van het bij alle zwangerschappen mogelijk 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 ten gevolge van de blootstelling aan valproaat.¹⁰
- Informeer de patiënt ook over de risico's van onbehandelde epilepsie of bipolaire stoornis.

2. Voor specialisten: Stop het gebruik van valproaat en stap over op andere therapeutische alternatieven, indien van toepassing:

- Lees rubriek 5 in deze gids over het overstappen of stopzetten van valproaat
- Vertel 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.

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

3. Voorschrijvers: geef een exemplaar van de patiëntenkaart en Patiëntengids aan uw patiënt of haar ouders/verzorgers.

Tenslotte

4. Voor de specialist:

- Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" in met uw patiënt of haar ouders/verzorgers:
 - dit formulier dient ervoor te informeren en te zorgen dat uw patiënt volledig de risico's en aanbevelingen begrijpt van het gebruik van valproaat tijdens zwangerschap
 - bewaar een exemplaar van het formulier in het medisch dossier van de en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/verzorgers.
 - Er kan ook een elektronische kopie van het ingevulde formulier in het elektronische medische dossier van de patiënt worden bewaard, of een notitie worden gemaakt dat de risico's zoals vermeld op het formulier met de patiënt zijn besproken.

D. VROUWEN MET EEN ONGEPLANDE ZWANGERSCHAP

Ten eerste

- 1. Plan zo snel mogelijk een consult 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 gebaseerd op uw beoordeling van de situatie.
- 3. Stop het gebruik van valproaat en stap over op andere therapeutische alternatieven, indien van toepassing**
 - 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 ondersteuning bij zwangerschap en advisering bij het bespreken van valproaat behandeling voortzetten of stoppen waarbij de mogelijke effecten op de gezondheid van moeder en de risico's voor de neonat worden afgewogen.
- 5. Start de gespecialiseerde prenatale opvolging.**
 - Dit is nodig om geschikte opvolging van de zwangerschap op te starten
 - Dit omvat ook gespecialiseerde prenatale opvolging voor het opsporen van mogelijke afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen in aanleg
 - De patiënt en haar partner moeten worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering van 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 patiëntenkaart en de patiëntengids aan uw patiënt of haar ouders/verzorgers
- 8. Apothekers:**
 - Zorg dat de patiëntenkaart wordt getoond bij iedere uitreiking van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt
 - Vertel de patiënt de patiëntenkaart te bewaren
 - Wijs nogmaals op de veiligheidsinformatie

- Controleer of de patiënt de patiëntenkaart, de patiëntengids en de bijsluiter heeft ontvangen. Herinner de patiënt aan het online patiëntenmateriaal op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine. U kunt de patiëntenkaart, patiëntengids en de bijsluiter ook uitprinten en aan de patiënt meegeven
- Adviseer de patiënt niet te stoppen met het gebruik van valproaat en om onmiddellijk haar specialist te contacteren
- Reik valproaat uit in de originele verpakking met een waarschuwing op de buitenverpakking. Uit de verpakking halen dient te worden vermeden. In situaties waarin dit niet kan worden vermeden, altijd een exemplaar van de bijsluiter, patiëntenkaart, de patiëntengids en de buitenverpakking meegeven, indien beschikbaar.

Tenslotte

9. Voor de specialist

- Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" in met uw patiënt of haar ouders/verzorgers:
 - 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
 - bewaar een exemplaar van het formulier in het medisch dossier van de patiënt en geef een exemplaar aan de patiënt of haar ouders/ verzorgers.
 - Er kan ook een elektronische kopie van het ingevulde formulier in het elektronische medische dossier van de patiënt worden bewaard, of een notitie worden gemaakt dat de risico's zoals vermeld op het formulier met de patiënt zijn besproken.

5. OVERZETTEN OF STOPZETTEN VAN VALPROAAT

Overzetten of stopzetten van valproaat mag alleen gedaan worden door een behandelend specialist (neuroloog of psychiater)

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, moet de voorschrijver de patiënt laten overstappen op een andere behandeling. De overstap moet afgerond 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 aanbevolen de dosis geleidelijk te verminderen, om zo het risico op een relaps te reduceren."¹¹

"Derhalve valproaat gedurende een aantal weken afbouwen tot stopzetting, om een vroege terugkeer van symptomen 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."¹²

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 anticonceptie.

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 (CEA-ILAE, commissie van Europese aangelegenheden van de internationale liga tegen epilepsie) en de European Academy of Neurology (EAN, Europese academie voor neurologie):

- "De intrekking 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 intrekking van valproaat".

Indien een zwangere vrouw (of een vrouw die zwanger wil worden), ondanks de bekende 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. Echter, het risico op geboortefwijkingen en ontwikkelingsstoornissen is 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 voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap.

6. Melden van bijwerkingen

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

7. Meer informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij de handelsvergunninghouders van het product. Aanvullende informatie betreffende valproaat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine.

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. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
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. 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
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

GEADRESSEERDE
ADRES
POSTCODE WOONPLAATS

November 2018
Referentienummer: EK/018125

Betreft: risico's van valproaat

Geachte vereniging,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ i.o.) willen de handelsvergunninghouders van valproaat u hierbij informeren over **belangrijke nieuwe contra-indicaties, aangescherpte waarschuwingen en maatregelen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te vermijden door een zwangerschapspreventieprogramma.**

Tijdens de recente evaluatie van valproaat door de EMA is benadrukt dat patiëntenverenigingen een duidelijke rol kunnen hebben in het informeren van patiënten over de risico's van valproaat en de adviezen voor goed gebruik van valproaat.

Daarom willen wij u informeren over de nieuwe veiligheidsinformatie en de ontwikkelde materialen voor patiënten. Het pakket wat wij u hierbij doen toekomen bestaat uit:

- Een brief met belangrijke *niet-commerciële* risico-informatie over valproaat met daarin een beschrijving van het zwangerschapspreventieprogramma
- een patiëntenkaart,
- een patiëntengids

Uw vereniging kan naar deze informatie verwijzen en deze materialen gebruiken om patiënten te informeren over de risico's en de adviezen voor gebruik van valproaat.

De materialen zijn online beschikbaar op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine.

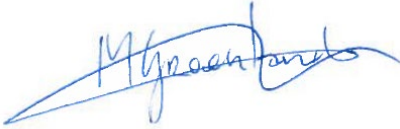
Deze zijn ook bij te bestellen bij onderstaande fabrikanten.

Contactinformatie

Voor additionele informatie kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouders. Zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

SANL.VAVA.18.10.0533

Hoogachtend,
Namens de gezamenlijke handelsvergunninghouders,

<p>Apotex Nederland B.V., Darwinweg 20, 2333 CR LEIDEN Nederland. Telefoon: 071-5657777</p>  <p>Marloes Groenland Drug Safety Officer</p>	<p>Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH ALMERE Telefoon: 036-5241600</p>  <p>Liesbeth Ras Head Medical Affairs</p>
<p>Centrafarm B.V., Nieuwe Donk 3, 4879 AC ETTEN LEUR Telefoon 076-5081000</p>  <p>Marian Verbruggen Drug Safety Officer</p>	<p>sanofi-aventis Netherlands B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam Telefoon: 020-2454000</p>  <p>Peter de Vries Robles Medical Head</p>
<p>Teva Nederland B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>	<p>Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>

Bijlagen:

- Een brief met belangrijke niet-commerciële risico-informatie over valproaat met daarin een beschrijving van het zwangerschapspreventieprogramma (ZPP).
- Patiëntengids
- Patiëntenkaart voor valproaat

NB: Deze brief is verstuurd aan de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) en de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB).

GEADRESSEERDE
ADRES
POSTCODE WOONPLAATS



November 2018
Referentienummer: EK/018096

Belangrijke risico-informatie:
Valproaat: Nieuwe contra-indicaties en een zwangerschapspreventieprogramma

Geachte vereniging,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ i.o.) willen de handelsvergunninghouders van valproaat u hierbij informeren over **belangrijke nieuwe contra-indicaties, aangescherpte waarschuwingen en maatregelen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te vermijden door een zwangerschapspreventieprogramma.**

Samenvatting

- **Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet werken of niet verdragen worden.**
- **Kinderen die in de baarmoeder worden blootgesteld aan valproaat hebben een hoog risico op ernstige ontwikkelingsstoornissen (in 30-40% van de gevallen) en op aangeboren afwijkingen (bij ongeveer 10% van de gevallen).**
- **Nieuwe contra-indicaties zijn van toepassing bij zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden. De bijsluiter is aangepast met de volgende veiligheidsinformatie:**
 - **Behandeling van 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 (hieronder beschreven) is voldaan**
 - **Behandeling van 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 (hieronder beschreven) is voldaan.**

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die momenteel valproaat gebruiken, dient de behandeling opnieuw te worden beoordeeld door de specialist om te beslissen of aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (hieronder beschreven) is voldaan.

Belangrijkste onderdelen van het zwangerschapspreventieprogramma:

Adviezen aan vrouwen en meisjes die valproaat gebruiken:

- Voordat u begint met het gebruik van valproaat, moet zeker zijn dat u niet zwanger bent. Een zwangerschapstest en uw arts moeten dit bevestigen.
- Gebruik een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel) tijdens de hele behandeling met valproaat.
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- U moet goed worden voorgelicht over de risico's van valproaat tijdens een zwangerschap, inclusief het risico op ernstige aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen bij het kind.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met de neuroloog of psychiater die u valproaat voorschrijft (voor uw bipolaire stoornis of epilepsie). Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u:
 - zwanger wilt worden
 - zwanger bent
 - als u denkt dat u zwanger bent.

Adviezen aan vrouwen of meisjes die zwanger willen worden:

- Stop niet ineens met het gebruik van valproaat, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Stop niet plotseling met uw voorbehoedsmiddel, maar bespreek dit eerst met uw arts. Maak samen met uw arts een plan om ervoor te zorgen dat uw aandoening onder controle is en de risico's voor uw baby beperkt zijn.
- Maak eerst een afspraak met uw arts. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Uw arts zal proberen of u kunt overstappen op een ander geneesmiddel, of zal de behandeling met valproaat stopzetten lang voordat u zwanger wordt.

Adviezen aan vrouwen of meisjes die zwanger zijn en valproaat gebruiken:

- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent.
- Stop niet ineens met het gebruik van valproaat, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Om na te gaan of een andere behandeling mogelijk is, kan uw arts u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van de aandoening waar u valproaat voor krijgt (uw bipolaire stoornis of epilepsie).
- U moet goed worden voorgelicht over de risico's van valproaat tijdens een zwangerschap, inclusief het risico op ernstige aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen bij het kind.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist voor prenatale controle om mogelijk optreden van aangeboren afwijkingen op te kunnen sporen.

Deze voorwaarden zijn ook van toepassing voor vrouwen die geen seksuele contacten hebben, tenzij de voorschrijver van mening is dat er overtuigende redenen zijn om aan te nemen dat er geen risico is op zwangerschap.

De bijsluiters van alle producten die valproaat bevatten, worden bijgewerkt om deze informatie op te nemen.

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Aanvullende materialen voor patiënten

Om patiënten te helpen om gebruik van valproaat tijdens zwangerschap te voorkomen, zijn er materialen beschikbaar gesteld.

Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en die valproaat gebruiken, moeten de volgende materialen ontvangen:

- De 'Patiëntengids' wordt verstrekt door de arts.
- De patiëntenkaart wordt verstrekt in de apotheek. Deze Patiëntenkaart herinnert de patiënt aan de risico's van valproaat tijdens zwangerschap.

Er is zijn ook materialen voor artsen, apothekers en andere zorgverleners ontwikkeld.

Alle materialen zijn ook online beschikbaar op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/depakine.

Rol patiëntenvereniging

Tijdens de recente evaluatie van valproaat door de EMA is benadrukt dat patiëntenverenigingen een duidelijke rol kunnen hebben in het informeren van patiënten over de risico's van valproaat en de adviezen voor goed gebruik van valproaat.

Uw vereniging kan naar deze informatie verwijzen en deze materialen gebruiken om patiënten te informeren over de risico's en de adviezen voor gebruik van valproaat. De patiëntenmaterialen zijn ook bij te bestellen bij onderstaande fabrikanten.

Oproep tot het melden van bijwerkingen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Voor additionele informatie kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouders. Zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

Hoogachtend,
Namens de gezamenlijke handelsvergunninghouders,

<p>Apotex Nederland B.V., Darwinweg 20, 2333 CR LEIDEN Nederland. Telefoon: 071-5657777</p>  <p>Marloes Groenland Drug Safety Officer</p>	<p>Sandoz B.V., Veluwezoom 22, 1327 AH ALMERE Telefoon: 036-5241600</p>  <p>Liesbeth Ras Head Medical Affairs</p>
<p>Centrafarm B.V., Nieuwe Donk 3, 4879 AC ETTEN LEUR Telefoon 076-5081000</p>  <p>Marian Verbruggen Drug Safety Officer</p>	<p>sanofi-aventis Netherlands B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam Telefoon: 020-2454000</p>  <p>Peter de Vries Robles Medical Head</p>
<p>Teva Nederland B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>	<p>Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA HAARLEM Telefoon: 0800-0228400</p>  <p>Ana Petrak Senior Manager Pharmacovigilance</p>

Bijlagen:

- Patiëntengids
- Patiëntenkaart voor valproaat

NB: Deze brief is verstuurd aan de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) en de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB).

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product