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

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

SANL.VAVA.18.10.0534

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 ontwikkelings-stoornissen **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:

- verhoogd risico op congenitale misvormingen
- 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% is[1]. 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. Blootstelling aan valproaat in utero kan ook leiden tot unilaterale of bilaterale gehoorbeschadiging of doofheid, die niet reversibel kan zijn[3].

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.

Onderzoek[4-7] 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 blootgesteld[8]. Hoewel de rol van confounders (verstorende 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 verkregen uit een bevolkingsonderzoek 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 niet-blootgestelde populatie in het onderzoek[9].

Beschikbare gegevens verkregen uit een ander bevolkingsonderzoek tonen aan dat kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero een hoger risico lopen op het ontwikkelen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) (ongeveer 1,5 keer hoger) dan de niet blootgestelde populatie in het onderzoek[10].

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, verwijs 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 neonaat.
- 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 neonaat.
- 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. 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 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.**

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

2. 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.

3. 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.

4. U dient anticonceptiemethoden te bespreken en verwijs indien nodig door naar een anticonceptie-adviseur.

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

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

Tenslotte

6. 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 geboorteafwijkingen 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
   - Foliumzuursuppletie 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 geboorteafwijkingen 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 neonaat 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 opwww.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."[12]
"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.”[13]

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 geboorteafwijkingen 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 bijsluiter 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. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113: 192-7.
4. 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.
5. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96:643-647
6. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009;360 (16): 1597- 1605
7. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008 (13):229-236
8. 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
9. antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013 Mar;12(3):244-52
10. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013;309(16):1696-1703
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA New Open. 2019;2(1): e186606
12. 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.
13. 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.
14. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

SANL.