VALPROAAT GIDS

GIDS VOOR ZORGVERLENERS OVER DE RISICO'S VAN VALPROAAT

Voor zorgverleners die omgaan met vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten die behandeld worden met valproaat*

Bevat informatie over het gebruik van valproaat in overeenstemming met het zwangerschaps-preventieprogramma

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

Informatie over het gebruik van valproaat is ook online te vinden op
https://www.sanofi.com/nl/nederland/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 Moeders van Morgen Lareb zwangerschapsregister (www.moedersvanmorgen.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 Moeders van Morgen.

De registratiehouders hebben de verplichting om de zwangerschappen van vaders en/of moeders die valproaat gebruiken te monitoren. De informatie uit het bovenstaande register worden niet met de registratiehouder gedeeld. Daarom zwangerschappen ook graag melden bij meldpunt.nl@sanofi.com

* Valproaat is een generieke term, waaronder valproïnezuur, natriumvalproaat.
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).

INHOUD

Doel van deze gids voor zorgverleners

MEISJES EN VROUWEN DIE ZWANGER KUNNEN WORDEN

1 **Wat moet u weten/doen over de voorwaarden voor het voorschrijven van valproaat bij vrouwelijke patiënten, meisjes en adolescenten?** 4-6

2 **Wat is uw rol bij het beheren, behandelen of verzorgen van?** 7-19

- **Meisjes/vrouwen die zwanger kunnen worden met epilepsie, als u bent:**
  - Specialist 8-9
  - Huisarts 10-11
- **Vrouwen die zwanger kunnen worden met bipolaire stoornis, als u bent:**
  - Specialist 12-13
  - Huisarts 14-15
- **Meisjes/ vrouwen die zwanger kunnen worden, als u bent:**
  - Gynaecoloog/verloskundige, verpleegkundige 16-17
  - Apotheker 18-19

3 **Wat zijn de risico's van valproaat bij gebruik tijdens de zwangerschap?** 20-24

- Congenitale malformaties
- Neuro-ontwikkelingsstoornissen
- Klein voor de zwangerschapsduur

MANNELIJKE PATIËNTEN

1 **Wat u moet weten over het mogelijke risico voor kinderen van vaders die met valproaat zijn behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie** 25

2 **Wat is uw rol bij de behandeling van mannelijke patiënten met epilepsie of bipolaire stoornis als u bent**

- Specialist 26
- Huisarts 26
- Apotheker 26

Bijwerkingen en aanvraag extra materiaal 28

Doel van deze gids voor zorgverleners

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

- Congenitale malformaties,
- Neuro-ontwikkelingsstoornissen.

Er is een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan conceptie met valproaat zijn behandeld.

Zie hoofdstuk 3 voor meer informatie.

De educatieve hulpmiddelen voor valproaat zijn specifiek ontwikkeld voor HCP's, vrouwelijke en mannelijke patiënten. Deze hulpmiddelen omvatten:

- Deze gids voor zorgverleners
- Een "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" (alleen voor meisjes/ vrouwen die zwanger kunnen worden)
- 2 verschillende patiëntenboekjes (voor meisjes/ vrouwen die zwanger kunnen worden en voor mannelijke patiënten)
- Een patiëntenkaart

Het doel van deze gids voor zorgverleners is om alle zorgverleners die betrokken zijn bij het patiëntentraject te voorzien van informatie over:

- De voorschrijfvoorwaarden bij meisjes, vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten,
- De teratogene en neurologische ontwikkelingsrisico's in verband met het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap,
- Het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen, geassocieerd met het gebruik van valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie bij mannen,
- De benodigde acties om de risico's te minimaliseren.

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

- Specialisten,
- Huisartsen,
- Gynaecologen, verloskundigen, verpleegkundigen,
- Apothekers

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

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

BD: bipolaire stoornis;
HCP: gezondheidszorgbeoefenaar, zorgverlener;
NDD: neuro-ontwikkelingsstoornissen;

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

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



Overzicht van de voorwaarden van het zwangerschapspreventie-programma (lees voor meer informatie de samenvatting van de productkenmerken)

- Beoordeel patiënten op mogelijke zwangerschap,
- Leg de risico's uit van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen,
- Voer een zwangerschapstest uit voorafgaand aan het opstarten en tijdens de behandeling, indien nodig.
- Geef advies betreffende de noodzaak van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling,
- Leg de noodzaak uit van zwangerschapsplanning,
- Leg de noodzaak uit om dringend de arts te raadplegen in geval van zwangerschap,
- Laat regelmatig de behandeling beoordelen (ten minste eenmaal per jaar) door de specialist,
- Verstrek het informatieboekje voor de patiënt,
- Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" voor risico-informatie in met de patiënt bij de start en bij de jaarlijkse beoordeling.

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

Wat u moet doen als u zorgverlener bent van een meisje/ adolescent die met valproaat wordt behandeld

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

2 Wat is uw rol?

- Specialist - Epilepsie
- Huisarts – Epilepsie
- Specialist – Bipolair
- Huisarts – Bipolair
- Gynaecoloog/verloskundige/ verpleegkundige
- Apotheker

Wat is uw rol?
Specialist - Epilepsie

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

EERSTE voorschrift voor valproaat

Alleen indien:
- andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden
- zwangerschapstest negatief is (bij vrouwen die zwanger kunnen worden)

HERHAALVOORSCHRIFT van valproaat

GEEN PLANNING
voor een zwangerschap

De behandeling ten minste eenmaal per jaar opnieuw beoordelen

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

I. De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld

II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit
- verwijs indien nodig naar een anticonceptie specialist

III. De noodzaak om:
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- planning van zwangerschap
- jaarlijkse herbeoordeling door u van de epilepsiebehandeling

Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn"voor risico-informatie in bij de start en verstrek bij elk jaarlijks bezoek de informatiefolder voor de patiënt

Specifiek voor meisjes

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

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: vul in het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" **voor risico-informatie** (in 2 exemplaren) bij de start en jaarlijks; verstrek en bespreek de **informatiefolder voor de patiënt**

voorschrift bij vrouwen

PLANNING zwangerschap

ONGEPLANDE zwangerschap

Voor epilepsie, is valproaat contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is

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

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

I. Informeer de patiënt en haar partner over de risico's
- voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
- van onbehandelde aanvallen tijdens de zwangerschap

II. Leg uit dat het nodig is om over te schakelen op een alternatieve behandeling indien geschikt, en dat het tijd kost:
- het nieuwe geneesmiddel wordt geleidelijk geïntroduceerd als toevoeging bij valproaat - tot 6 weken om de effectieve dosis te bereiken
- daarna geleidelijk terugtrekken van valproaat in de loop van weken en maanden - meestal 2-3 maanden

III. Als er tijdens de terugtrekking van valproaat een aanval optreedt, behoud dan de minimaal vereiste dosis

Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" voor risico-informatie in bij de start en bij elk jaarlijks bezoek
Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

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

Valproaat moet bij voorkeur worden voorgeschreven:
- als monotherapie
- aan de laagste effectieve dosis, met dagelijkse dosis verdeeld in verschillende kleine doseringen
- als formulering met verlengde afgifte

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:
- een gynaecoloog/verloskundige
- een specialist met ervaring in teratologie om te beginnen met een passende zwangerschapsmonitoring (inclusief prenatale monitoring om het mogelijke optreden van neurale buisdefecten of andere malformaties op te sporen)

HUISARTSEN die meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd behandelen die lijden aan **EPILEPSIE** en valproaat gebruiken

Indien ze...

GEEN PLANNING
heeft voor een zwangerschap

Bij elk bezoek...

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

I. **De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld**

II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit

III. **De noodzaak om:**
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- **planning** van zwangerschap
- herbeoordeling van de epilepsiebehandeling **jaarlijks door haar specialist**

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

Specifiek voor meisjes

I. Leg uit wat de risico's zijn van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd)

II. Leg aan de ouders/verzorgers (en het kind, afhankelijk van de leeftijd) uit hoe belangrijk het is om contact op te nemen met de specialist zodra een meisje dat met valproaat behandeld wordt menarche bereikt, om alternatieve behandeling te overwegen

III. Beoordeel de meest geschikte tijd om advies te geven over anticonceptie

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: verstrek en bespreek de **informatiefolder voor de patiënt**

In geval van...

PLANNING
zwangerschap

In geval van...

ONGEPLANDE
zwangerschap

Voor epilepsie, is valproaat contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is

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

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

I. **Informeer de patiënt en haar partner over de risico's**
   - voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
   - van onbehandelde aanvallen tijdens de zwangerschap

II. **Verwijs de patiënt onmiddellijk door naar haar specialist**
voor overschakeling naar alternatieve behandeling, indien geschikt

III. **Vertel uw patiënt door te gaan met valproaat tot de datum van de afspraak met haar specialist**

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:
- een gynaecoloog/verloskundige
- specialist in teratologie voor beoordeling en verdere begeleiding

Wat is uw rol?
Specialist - Bipolair

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

EERSTE voorschrift voor valproaat

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

HERHAALVOORSCHRIFT van valproaat

GEEN PLANNING
heeft voor een zwangerschap

De behandeling ten minste eenmaal per jaar opnieuw beoordelen

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

I. De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld

II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit
- verwijs indien nodig naar anticonceptiediensten

III. De noodzaak om:
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- **planning** van zwangerschap
- **jaarlijkse herbeoordeling** door u van de bipolaire behandeling

Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" voor risico-informatie in bij de start en bij elk jaarlijks bezoek
Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" in (2 exemplaren) bij de start en jaarlijks; verstrek en bespreek de **informatiefolder voor de patiënt**

voorschrift bij vrouwen

PLANNING zwangerschap

ONGEPLANDE zwangerschap

Bij bipolaire stoornis is valproaat contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap

Schakel over naar alternatieve behandeling voorafgaand aan de conceptie

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

Informeer de patiënt en haar partner over de risico's

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

- Leg uit dat anticonceptie alleen mag worden gestopt na volledige stopzetting van valproaat
- Valproaat moet gedurende enkele weken geleidelijk worden stopgezet om vroege terugkeer te verminderen[1]

- Valproaat stopzetten
  - Overschakelen naar alternatieve behandeling: **een snelle dwarsafbouw tijdens het opstarten van de alternatieve behandeling wordt aanbevolen**[2]

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:

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

Vul het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" voor risico-informatie in bij de start en verstrek bij elk jaarlijks bezoek de informatiefolder voor de patiënt

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

Indien ze...

GEEN PLANNING
zwangerschap

Bij elk bezoek...

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

I. **De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld**

II. Het verplichte gebruik van effectieve anticonceptie (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit

III. **De noodzaak om:**
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- **planning** van zwangerschap
- **herbeoordeling** van de bipolaire behandeling **jaarlijks door haar specialist**

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: verstrek en bespreek de **informatiefolder voor de patiënt**

In geval van...

PLANNING
zwangerschap

In geval van...

ONGEPLANDE
zwangerschap

Bij bipolaire stoornis is valproaat contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap

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

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

I. **Informeer de patiënt en haar partner over de risico's**
   - voor het ongeboren kind indien blootgesteld aan valproaat in utero
   - van onbehandelde bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap

II. **Verwijs de patiënt naar haar specialist om over te schakelen naar een alternatieve behandeling**

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

Verwijs uw patiënt en haar partner naar:
- een gynaecoloog/verloskundige
- specialist in teratologie voor beoordeling en verdere begeleiding

Wat is uw rol?
Gynaecoloog/
verloskundige/
verpleegkundige

GYNECOLOGEN, VERLOSKUNDIGEN, VERPLEEGKUNDIGEN die meisjes en vrouwen behandelen die zwanger kunnen worden en die **valproaat** gebruiken

MEISJES en **NIET–ZWANGERE VROUWEN**
die **valproaat** gebruiken

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

I. De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld

II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit

III. De noodzaak om:
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- **planning** van zwangerschap
- herbeoordeling van de bipolaire behandeling **jaarlijks door haar specialist**

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: verstrek en bespreek de informatie-folder voor de patiënt

Bij epilepsie, is valproaat is contra-geïndiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Wanneer een vrouw raad vraagt over een
BLOOTGESTELDE ZWANGERSCHAP:
HAAR DOORVERWIJZEN NAAR 2 SPECIALISTEN

Specialist n°1

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

Specialist n°2

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

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

Gynaecoloog
verloskundige
verpleegkundige

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

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

I. De risico's van congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in utero zijn blootgesteld

II. Het verplichte gebruik van **effectieve anticonceptie** (bij voorkeur een spiraaltje of implantaat, of twee aanvullende vormen waaronder een barrièremethode)
- zelfs als de patiënt amenorroe heeft
- zonder onderbreking tijdens de gehele behandelingsduur van valproaat
- ongeacht de status van seksuele activiteit

III. De noodzaak om:
- een zwangerschapstest te ondergaan indien vereist tijdens de behandeling
- **planning** van zwangerschap
- herbeoordeling van de bipolaire behandeling jaarlijks door haar specialist

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

VOOR ALLE PATIËNTEN: verstrek de patiëntenkaart

Bij epilepsie, is valproaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Bij bipolaire stoornis is valproaat gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Over educatief materiaal

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

INFORMATIEFOLDER VOOR DE PATIËNT
- Zorg ervoor dat de patiënt het heeft ontvangen

ONLINE INFORMATIE
- Herinner eraan dat informatie ook online te vinden is door de **QR-code** te scannen (<op de bijsluiter / op de doos>)

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

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

- Congenitale misvormingen,
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen.

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

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

Kinderen die in utero aan valproaat zijn blootgesteld hebben ook een hoger risico om klein voor de zwangerschapsduur geboren te worden.

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

1. Congenitale misvormingen

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

Dit is een hoger risico dan voor de algemene populatie (ongeveer 2-3%).

De beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine of grote misvormingen. De meest voorkomende soorten malformaties waren:

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

Blootstelling aan valproaat in utero kan ook leiden tot:

- Unilaterale of bilaterale gehoorbeschadiging of doofheid, mogelijk onomkeerbaar[4],
- Oogmisvormingen (waaronder coloboom, microftalmie) die werden gemeld samen met andere congenitale misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

Beschikbaar bewijs toont niet aan dat folaatsupplementatie congenitale malformaties als gevolg van blootstelling aan valproaat kan voorkomen[5].

Risico op congenitale malformaties



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

2. Neurologische ontwikkelingsstoornissen

▶ Een blootstelling in utero aan valproaat kan schadelijke gevolgen hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen.

▶ De exacte zwangerschapsperiode waarbij men risico loopt, is onduidelijk en de mogelijkheid van een risico ongeacht wanneer blootstelling tijdens de zwangerschap optreedt, kan niet worden uitgesloten.

▶ Tot 30 of 40% van de voorschoolse kinderen die in utero worden blootgesteld, kunnen vertragingen ervaren in hun vroege ontwikkeling, zoals: [6-9]

- Later leren lopen en spreken
- Lagere intellectuele vaardigheden
- Beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen)
- Geheugenproblemen

▶ Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten bij kinderen in de schoolleeftijd (6 jaar) met een voorgeschiedenis van een blootstelling in utero aan valproaat bedroeg gemiddeld 7-10 punten minder dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica werden blootgesteld[10]. Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

▶ Een verhoogd risico bij kinderen met een voorgeschiedenis van blootstelling aan valproaat in utero in vergelijking met de niet-blootgestelde populatie:

- Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit[11]: ongeveer 1,5 keer hoger,
- Autismespectrumstoornis[12]: ongeveer 3 keer hoger,
- Autisme bij kinderen[12]: ongeveer 5 keer hoger.

3. Klein voor de zwangerschapsduur

Enkele epidemiologische studies[13-14] hebben een verhoogd risico gesuggereerd om klein voor de zwangerschapsduur (SGA: small for gestational age, gedefinieerd als geboortegewicht onder het 10e percentiel, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur, gestratificeerd naar geslacht) geboren te worden voor kinderen die in utero aan valproaat zijn blootgesteld, in vergelijking met niet-blootgestelde kinderen of kinderen die aan lamotrigine zijn blootgesteld. SGA werd waargenomen bij ongeveer 11-15% van de kinderen die in utero aan valproaat zijn blootgesteld, 8-9% van de kinderen die aan lamotrigine zijn blootgesteld en 5-10% van de niet-blootgestelde kinderen.

De beschikbare gegevens bij mensen maken het niet mogelijk om een conclusie te trekken over een mogelijk dosisgerelateerd effect.

Risico's verhoogd bij kinderen die in utero worden blootgesteld aan valproaat

Vertragingen in vroege ontwikkeling

Tot 30-40%
van de voorschoolse kinderen

Intelligentiequotiënt

-7 tot -10 punten
Vergeleken met kinderen die zijn blootgesteld aan andere anti-epileptica

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

ongeveer x1.5

In vergelijking met niet-blootgestelde populatie

Autismespectrumstoornis

ongeveer x3

In vergelijking met niet-blootgestelde populatie

Autisme bij kinderen

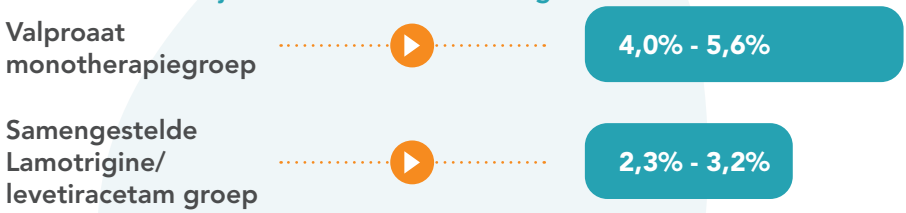
ongeveer x5

In vergelijking met niet-blootgestelde populatie

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

Een retrospectief observationeel onderzoek in 3 Scandinavische landen[15] suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD: *neurodevelopmental disorders*) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar) van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werden behandeld met valproaat als monotherapie, in vergelijking met mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie.

Vergelijking van gecorrigeerd cumulatieve risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van mannen die zijn behandeld met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie vs. kinderen van mannen die zijn behandeld met lamotrigine of levetiracetam



De meta-analyse van gegevens uit de 3 landen resulteerde in een gepoold gecorrigeerde hazard ratio (HR) van 1,50 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,09- 2,07).

Het onderzoek was niet van voldoende omvang om verbanden met specifieke neurologische ontwikkelingsstoornissen te onderzoeken (het samengestelde eindpunt omvatte autismespectrumstoornis (ASD), verstandelijke beperking, communicatiestoornis, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, bewegingsstoornissen).

Het waargenomen mogelijk matige risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen na blootstelling van de vader in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie is lager dan het bekende risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen na blootstelling van de moeder tijdens de zwangerschap.

Andere observationele populatiegebaseerde onderzoeken[16-18] toonden geen verhoogd risico op NDD's aan bij kinderen van vaders die met valproaat als monotherapie werden behandeld in de 3-4 maanden voorafgaand aan de conceptie, vergeleken met mannen die met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie werden behandeld.

Verschillen in onderzoeksopzet, waaronder controle voor verstorende factoren en populatieselectie, kunnen bijdragen aan verschillen in onderzoeksbevindingen. Daarnaast suggereren beschikbare gegevens dat andere factoren dan blootstelling aan valproaat, waaronder onderliggende paternale ziekte, kunnen bijdragen aan de waargenomen associatie.

Over het geheel genomen is het bewijs betreffende een verhoogd risico op NDD's bij kinderen van vaders die met valproaat werden behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie inconsistent, en is de causale rol van valproaat onzeker.

2 Wat is uw rol bij het beheren, behandelen of verzorgen van mannelijke patiënten met epilepsie of bipolaire aandoening

Bij voorkeur wordt een behandeling met valproaat gestart en begeleid door een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire aandoening.

SPECIALIST EN HUISARTS

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

I. **Het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van mannen die met valproaat zijn behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie.**

II. Als voorzorgsmaatregel bespreekt u regelmatig met de patiënt **de noodzaak van**:
- het overwegen **van effectieve anticonceptie**, ook voor een vrouwelijke partner, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling;
- om een specialist te raadplegen **om geschikte alternatieve behandelopties te bespreken**, als ze een actieve kinderwens hebben en vóór stopzetting van anticonceptie.

III. Mannelijke patiënten **moeten geadviseerd worden om geen sperma te doneren** tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling.

De behandeling met valproaat bij mannelijke patiënten moet regelmatig worden geëvalueerd door hun voorschrijver, om te bepalen of valproaat nog steeds de meest geschikte behandeling voor de patiënt is.

Voor mannelijke patiënten met een actieve kinderwens moeten geschikte alternatieve behandelopties overwogen en besproken worden met de mannelijke patiënten. Houd daarbij rekening met de individuele omstandigheden van de patiënt.

Het wordt aanbevolen om waar nodig advies in te winnen bij een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornissen.

Verstrek de informatiefolder voor de patiënt

APOTHEKER

Over educatief materiaal

- Zorg ervoor dat de patiënt de informatiefolder voor de patiënten en de patiëntenkaart heeft ontvangen
- Herinner eraan dat informatie ook online te vinden is door de QR-code te scannen (op de bijsluiter / op de doos)

REFERENTIES

1. 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.
2. Notulen en antwoorden van de SAG Psychiatry-bijeenkomst over valproaat-EMA/679681/2017.
3. 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.
4. 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.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L *et al*. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October; 51(10):2058-65.
7. Cummings *et al*. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K *et al*. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V *et al*. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. JAMA New Open. 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J *et al*. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. Epilepsia. 2014 Nov;55(11):1714-21
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. Ann Neurol. 2017 Sep;82(3):457-65.

15. Colas S. Paternal Valproate Use and Neurodevelopmental Disorder and Congenital Malformation Risk in Offspring. JAMA Network Open. 2025;8(11):e2542581. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.42581

16. Christensen J, Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis. JAMA Network Open. 2025;8(5):e2512139. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.12139

17. Meng L-C, van Gelder MMHJ, Chuang H-M, et al. Valproate use by fathers and risk of neurodevelopmental disorders in children. NEJM Evid 2026;5(3).

18. Razaz N, Soderling J, Tomson T, et al. Risk of neurodevelopmental disorders associated with paternal use of valproate during spermatogenesis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2026. doi:10.1136/jnnp-2025-337441

BD: Bipolaire stoornis;

HCP: Zorgverlener;

NDD: neuro-ontwikkelingsstoornissen;

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ 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 Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl

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.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op https://www.sanofi.com/nl/nederland/depakine.

NOTITIES

NOTITIES

VV-PV-0662321 approved on 27-10-2026