



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

19 februari 2024

Belangrijke risico-informatie:

Valproaat bevattende geneesmiddelen: nieuwe voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die in de 3 maanden vóór de conceptie valproaat gebruikten

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europees Medicijnagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) informeren de handelsvergunninghouders van valproaat u over het volgende:

Samenvatting

- Een retrospectief observationeel onderzoek in 3 Scandinavische landen wijst op een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD: *neurodevelopmental disorders*) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar oud) waarvan de vader valproaat als monotherapie had gebruikt in de 3 maanden vóór conceptie. Dit in vergelijking met kinderen waarvan de vader lamotrigine of levetiracetam als monotherapie had gebruikt. Wegens beperkingen in het onderzoek wordt dit beschouwd als een mogelijk risico, een oorzakelijk verband met valproaat is niet bevestigd.

Nieuwe voorzorgsmaatregelen voor gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten

- Bij voorkeur wordt een behandeling met valproaat bij mannelijke patiënten gestart en begeleid door een specialist in de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis.
- Voorschrijvers moeten mannelijke patiënten informeren over het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het kind als mannen valproaat gebruiken in de 3 maanden vóór de conceptie.
- Voorschrijvers moeten met mannelijke patiënten de noodzaak bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, ook voor een vrouwelijke partner. Het gaat om anticonceptie tijdens het gebruik van valproaat en gedurende 3 maanden na stoppen van valproaat.
- De behandeling met valproaat bij mannelijke patiënten moet regelmatig geëvalueerd worden door de voorschrijver, om te bepalen of valproaat nog steeds de meest geschikte behandeling is.
- Voor mannelijke patiënten met een actieve kinderwens moeten geschikte alternatieve behandelopties overwogen en besproken worden met de patiënt. Houd daarbij rekening met de individuele omstandigheden van de patiënt. Advies van een specialist die ervaring heeft in de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis wordt aanbevolen.
- Mannelijke patiënten moeten geadviseerd worden om geen sperma te doneren tijdens valproaat gebruik en gedurende ten minste 3 maanden na stoppen van valproaat.
- Mannelijke patiënten moeten een patiënten gids ontvangen.

Achtergrond van het veiligheidsprobleem

Het Geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) van het EMA heeft de gegevens beoordeeld van een door farmaceutische bedrijven uitgevoerd onderzoek (EUPAS34201) dat verplicht werd na een eerdere [EU-wijde beoordeling](#) van valproaat gebruik door vrouwen tijdens de zwangerschap. Het primaire doel was het onderzoeken van het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD: *neurodevelopmental disorders*) bij kinderen waarvan de vader valproaat als monotherapie gebruikte, in vergelijking met gebruik van lamotrigine of levetiracetam als monotherapie, in de periode van 3 maanden voorafgaand aan de conceptie. Er is niet geselecteerd op indicatie voor het medicatie gebruik. De vaders gebruikten deze medicatie voor epilepsie, bipolaire stoornis, een andere indicatie (off-label) of indicatie onbekend. Dit retrospectieve observationele onderzoek werd uitgevoerd met gegevens van bevolkingsregisterdatabases uit Denemarken, Zweden en Noorwegen. Het primaire eindpunt was neurologisch ontwikkelingsstoornissen (een samengesteld eindpunt inclusief autismespectrumstoornissen, verstandelijke beperkingen, communicatiestoornissen, aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornissen (ADHD), bewegingsstoornissen) bij kinderen tot 11 jaar. De gemiddelde opvolgtijd van kinderen in de valproaat-groep varieerde tussen 5,0 en 9,2 jaar in vergelijking met 4,8 en 6,6 jaar voor kinderen in de lamotrigine/levetiracetam-groep.

- De meta-analyse van gegevens uit de 3 landen resulteerde in een gepoold gecorrigeerde hazard ratio (HR) van 1,50 (95% BI: 1,09-2,07) voor neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die werden behandeld met valproaat als monotherapie in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie in vergelijking met de samengestelde groep met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie.
- Het gecorrigeerde cumulatieve risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen varieerde tussen 4,0% en 5,6% in de groep met valproaat als monotherapie versus tussen 2,3% en 3,2% in de samengestelde groep met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie.

Het onderzoek was niet van voldoende omvang om verbanden met specifieke neurologische ontwikkelingsstoornissen te onderzoeken. Het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie valproaat hebben gebruikt, wordt beschouwd als een mogelijk risico en een oorzakelijk verband met valproaat is niet bevestigd. Dit wegens beperkingen van het onderzoek, waaronder mogelijke invloed van verschillen in indicatie voor het medicatie gebruik en verschil in opvolgtijd tussen blootstellingsgroepen.

In het onderzoek werd het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen niet beoordeeld bij kinderen van mannen die meer dan 3 maanden vóór de conceptie met de behandeling met valproaat waren gestopt (d.w.z. met een nieuwe spermatogenese zonder blootstelling aan valproaat).

Het waargenomen mogelijk matig verhoogde 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. Wanneer valproaat als monotherapie wordt toegediend aan vrouwen toont onderzoek bij kleuters die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld, dat 30-40% van hen vertragingen heeft bij de vroege ontwikkeling, zoals later praten en lopen, lagere intellectuele vaardigheden, gebrekkige taalvaardigheden (spreken en begrijpen) en geheugenproblemen.

Op basis van de beschikbare gegevens zijn nieuwe voorzorgsmaatregelen voor gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten genomen zoals gespecificeerd in de bovenstaande 'samenvatting'. De productinformatie van alle valproaat bevattende geneesmiddelen wordt bijgewerkt om zorgverleners en patiënten te informeren over het mogelijke risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij

kinderen van vaders die met valproaat worden behandeld en om advies te geven voor het gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten. Bovendien komt er educatief materiaal beschikbaar voor zorgverleners en mannelijke patiënten. Het omvat:

- Een bijgewerkte gids voor zorgverleners met een speciale rubriek over het gebruik van valproaat bij mannelijke patiënten;
- Een nieuwe patiënten gids voor mannen, die moet worden verstrekt aan mannelijke patiënten die valproaat gebruiken;
- Een aangepaste patiëntenkaart met de informatie voor mannelijke patiënten. De patiëntenkaart is in de verpakking of aan de buitenverpakking bevestigd, zodat de patiënt deze in de apotheek krijgt bij elke uitgifte van het geneesmiddel.

Melden van 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 Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot valproaat, kunt u contact opnemen met de handelsvergunninghouders. Zie onderaan deze brief voor de contactgegevens van alle betrokken handelsvergunninghouders.

Hoogachtend,

Namens de gezamenlijke handelsvergunninghouders,

Aurobindo Pharma B.V. Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn Telefoon: 035 542 9933 E-mail: infonl@aurobindo.com	Sandoz B.V. Veluwezoom 22, 1327 AH, Almere Telefoon: 036 5241600 E-mail: medicalinfo.nl@sandoz.com
Centrafarm B.V. van de Reijtstraat 31-E, 4814 NE Breda Telefoon: 076-5081000 E-mail: dso.nl@centrafarm.nl	Sanofi B.V. Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam Telefoon: 020-2454000 E-mail: Medinfo.nl@sanofi.com
Teva Nederland B.V. Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem Telefoon: 0800 – 02 28 400 E-mail: customerservice@teva.nl	1A Pharma GmbH Industriestrasse 18 83607 Holzkirchen (Duitsland) Telefoon: 036 5241600 E-mail: medicalinfo.nl@sandoz.com

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

Neurologen + in opleiding

Psychiaters + in opleiding

Huisartsen + in opleiding

Kinderartsen + in opleiding

Openbare apothekers

Ziekenhuisapothekers + in opleiding

Verpleegkundig specialisten en physician assistants in neurologie en psychiatrie

Epilepsie consulent