Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg tabletten met verlengde afgifte
Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg tabletten met verlengde afgifte

natriumvalproaat

▼Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Waarschuwing

Natriumvalproaat Chrono CF kan ernstige afwijkingen veroorzaken bij een ongeboren kind bij gebruik tijdens de zwangerschap. Bent u een vrouw en kunt u zwanger worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Uw arts zal dit met u bespreken. Volg ook het advies in rubriek 2 van deze bijsluiter.

Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.

Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw aandoening kan anders verslechteren.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Natriumvalproaat Chrono CF en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Natriumvalproaat Chrono CF en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Natriumvalproaat Chrono CF is een medicijn voor de behandeling van epilepsie (anti-epilepticum) en voor de behandeling van manie (abnormaal verhoogde stemming met verhoogde activiteit).

Natriumvalproaat Chrono CF wordt gebruikt voor de behandeling van:
- aanvallen waarbij beide hersenhelften betrokken zijn (gegeneraliseerde epilepsie), bijvoorbeeld absences, myoclonische aanvallen en tonisch-clonische aanvallen)
- aanvallen waarbij een beperkt deel van de hersenen betrokken is (focale aanvallen) en die zich in sommige gevallen uitbreiden naar beide hersenhelften (secundair gegeneraliseerde epilepsie).

Natriumvalproaat Chrono CF kan worden toegediend samen met andere medicijnen voor epilepsie bij andere aanvalsvormen, bijvoorbeeld aanvallen met gemengde (complexe) symptomen, evenals aanvallen die zich uitbreiden naar beide hersenhelften vanuit een beperkt deel van de hersenen, wanneer deze aanvalsvormen niet reageren op de gebruikelijke anti-epileptische behandeling.

- Manie, waarbij u zich erg opgewonden, opgetogen, geagiteerd, enthousiast of hyperactief kunt voelen. Manie komt voor bij een ziekte die "bipolaire stoornis" wordt genoemd. Natriumvalproaat Chrono CF kan worden gebruikt als lithium niet kan worden gebruikt.

<u>Opmerkingen</u>
Bij het overschakelen van eerdere (niet-verlengde afgifte) doseringsvormen naar Natriumvalproaat Chrono CF moet aandacht worden besteed aan het waarborgen van voldoende serumspiegels van valproïnezuur.

Bij peuters is Natriumvalproaat Chrono CF alleen in uitzonderlijke gevallen het medicijn van eerste keuze. Als het wordt gebruikt, mag Natriumvalproaat Chrono CF alleen met speciale zorg worden gebruikt na zorgvuldige baten/risicobeoordeling en bij voorkeur niet samen met andere medicijnen tegen epilepsie.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- Als u of iemand in uw familie eerder een ernstige leverfunctiestoornis heeft gehad of als u een ernstige lever- of pancreasfunctiestoornis heeft,
- Als een van uw broers of zussen leverfunctiestoornissen heeft gehad die hebben geleid tot de dood tijdens de behandeling met valproïnezuur,
- Als u een aangeboren of verworven stofwisselingsstoornis van het bloedpigment (leverporfyrie) heeft,
- Als u een bloedstollingsstoornis heeft,
- Als u een genetisch probleem heeft dat een mitochondriale stoornis veroorzaakt (bijvoorbeeld Alpers-Huttenlocher syndroom),
- Als u een verstoring van de ureumcyclus hebt (een bepaalde stofwisselingsstoornis),
- Als u een onbehandeld tekort aan carnitine hebt (een zeer zeldzame stofwisselingsziekte).

Bipolaire stoornis

- Bij bipolaire stoornis mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken als u zwanger bent.
- Als u een vrouw bent die in staat is om een kind te krijgen, mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken bij bipolaire stoornis, tenzij u een effectieve zwangerschapspreventie (anticonceptie) gebruikt tijdens uw gehele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF. Stop niet met het innemen van Natriumvalproaat Chrono CF of uw anticonceptie, totdat u dit met uw arts heeft besproken. Uw arts zal u verder adviseren (zie hieronder onder "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid - Belangrijk advies voor vrouwen").

Epilepsie
- Bij epilepsie mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij niets anders voor u werkt.
- Als u een vrouw bent die in staat is om een baby te krijgen, mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken bij epilepsie tenzij u een effectieve zwangerschapspreventie (anticonceptie) gebruikt tijdens uw gehele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF. Stop niet met het innemen van Natriumvalproaat Chrono CF of uw anticonceptie, totdat u dit met uw arts heeft besproken. Uw arts zal u verder adviseren (zie hieronder onder "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid - Belangrijk advies voor vrouwen").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

NEEM ONMIDDELLIJK CONTACT OP MET EEN ARTS:
- Er zijn ernstige huidreacties gemeld in verband met de behandeling met valproaat, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme en angio-oedeem. Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de verschijnselen opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties, beschreven in rubriek 4.
- Bij symptomen van lever- en/of pancreasbeschadiging (zie "Lever- en/of pancreasbeschadiging" hieronder).
  Het risico op leverschade is verhoogd als Natriumvalproaat Chrono CF wordt ingenomen door kinderen jonger dan 3 jaar, bij mensen die tegelijkertijd andere anti-epileptica gebruiken of die andere neurologische of stofwisselingsziekten en ernstige vormen van epilepsie hebben.
- Als u of uw kind dat Natriumvalproaat Chrono CF inneemt problemen krijgt met evenwicht en coördinatie, zich lusteloos of minder alert voelt, moet u onmiddellijk uw arts waarschuwen. Dit kan het gevolg zijn van een verhoogde hoeveelheid ammoniak in het bloed.
- Als uw aanvallen verergeren. Net als bij andere medicijnen voor de behandeling van epilepsie kan tijdens de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF de frequentie of de ernst van de aanvallen toenemen. Waarschuw in dat geval onmiddellijk uw arts.
- Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica zoals valproaat heeft gedachten gehad om zichzelf iets aan te doen of zelfmoord te plegen. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Voordat u dit medicijn gebruikt, praat met uw arts
- Als u ooit ernstige huiduitslag of afschilfering van de huid, blaarvorming en/of mondzweren heeft gekregen na het gebruik van valproaat.
- Als u ooit beenmergbeschadiging gehad heeft,

- Als u systemische lupus erythematosus heeft (een reactie van het lichaamseigen afweersysteem tegen het bindweefsel van het lichaam),
- Als u vermoedelijk lijdt aan een stofwisselingsstoornis, in het bijzonder erfelijke enzyme-tekort-stoornissen zoals een "ureumcyclusstoornis" vanwege het risico op een verhoogd ammoniakgehalte in het bloed,
- Als u een zeldzame aandoening heeft met de naam "carnitine palmitoyl transferase type II deficiëntie", omdat u een verhoogd risico heeft op spieraandoeningen,
- Als u weet of uw arts vermoedt dat er in uw familie een genetisch probleem voorkomt dat een mitochondriale aandoening veroorzaakt, vanwege een risico op schade aan uw lever,
- Als u een verminderde inname heeft van carnitine, dat voorkomt in vlees en zuivelproducten, vooral bij kinderen jonger dan 10 jaar,
- Als u een tekort aan carnitine heeft en carnitine neemt,
- Als u een verminderde nierfunctie of een tekort aan eiwitten in uw bloed heeft,
- Vóór een operatie of tandheelkundige ingreep (bijvoorbeeld het trekken van tanden) en bij verwondingen of spontane bloedingen. Omdat uw neiging tot bloeden kan toenemen, moet de behandelend arts ervan op de hoogte worden gebracht dat u Natriumvalproaat Chrono CF gebruikt, zodat uw bloedstolling kan worden gecontroleerd.
- Als u ook medicijnen gebruikt die de bloedstolling verhinderen (bijvoorbeeld vitamine K-antagonisten), kan uw neiging tot bloeden toenemen. Uw bloedstolling moet daarom regelmatig worden gecontroleerd.
- Als u ook acetylsalicylzuur ("ASA") gebruikt, omdat de concentratie van valproïnezuur (de werkzame stof van Natriumvalproaat Chrono CF) in uw bloed kan toenemen.

<u>Schade aan lever en/of pancreas</u>
Ernstige leverschade, zelden pancreasschade, werd soms waargenomen. Patiënten, vooral zuigelingen, peuters en kinderen, moeten in dit opzicht nauwlettend door een arts worden opgevolgd, vooral tijdens de eerste zes maanden van de behandeling.

Lever- en/of pancreasschade kan voorafgegaan worden door aspecifieke verschijnselen die meestal plotseling optreden, bijvoorbeeld herhaalde aanvallen, toename in frequentie of in ernst van aanvallen, bewustzijnsstoornissen met verwardheid, rusteloosheid, bewegingsstoornissen, lichamelijk onbehagen en zwakte, verlies van eetlust, afkeer van gebruikelijke voeding, afkeer van valproïnezuur, misselijkheid, braken, bovenbuikklachten, lusteloosheid, slaperigheid, opvallend vaak blauwe plekken (hematomen), geelzucht (geel worden van de huid of het oogwit), neusbloedingen en vochtophoping (oedeem) in bepaalde delen van het lichaam of het hele lichaam. Als deze symptomen aanhouden of ernstig zijn, moet een arts worden ingelicht om te beslissen of de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF moet worden voortgezet.

<u>Maatregelen voor vroegtijdige opsporing van lever- en/of pancreasbeschadiging</u>
Vóór het begin van de behandeling moet uw arts een gedetailleerde anamnese afnemen en een klinisch onderzoek en chemische laboratoriumtests uitvoeren (vooral met betrekking tot stofwisselingsstoornissen, lever- of pancreasaandoeningen, bloedbeeld en bloedstollingsstoornissen).

Vier weken na het begin van de behandeling moet opnieuw een chemisch laboratoriumvervolgonderzoek worden uitgevoerd.

Bij patiënten zonder klinische verschijnselen en met abnormaal verhoogde waarden na 4-weken, moet driemaal een opvolgingsonderzoek worden uitgevoerd met een interval van maximaal 2 weken; daarna eenmaal per maand tot de 6e maand van de behandeling.

Ouders/verzorgers moeten de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte stellen als zich klinische afwijkingen voordoen, ongeacht dit schema.

Bij **jongeren** (ongeveer 15 jaar en ouder) en **volwassenen** wordt maandelijkse controle van klinische bevindingen en laboratoriumwaarden aanbevolen gedurende de eerste zes maanden en altijd vóór aanvang van de therapie.

Na 12 maanden therapie zonder afwijkingen zijn slechts 2 à 3 verdere medische opvolgingsonderzoeken per jaar nodig.

Opmerkingen
Aan het begin van de behandeling kan gewichtstoename optreden. U moet uw gewicht regelmatig controleren en indien nodig met uw arts passende maatregelen afspreken.

Natriumvalproaat Chrono CF mag niet worden gebruikt voor migraineprevention (zie ook rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid").

Kinderen en jongeren
Wees extra voorzichtig met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF bij
- peuters die ook andere medicijnen tegen epilepsie gebruiken,
- kinderen en jongeren met meervoudige handicaps en ernstige aanvalsvormen.

Natriumvalproaat Chrono CF mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren die jonger dan 18 jaar zijn voor de behandeling van manie.

Bij koortsachtige toestanden mag Natriumvalproaat Chrono CF door zuigelingen en kinderen niet gelijktijdig met acetylsalicylzuur worden ingenomen en door jongeren alleen op uitdrukkelijk voorschrift van de arts

Gebruikt u nog andere medicijnen?
Gebruikt u naast Natriumvalproaat Chrono CF nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De werking en soms de bijwerkingen van Natriumvalproaat Chrono CF worden versterkt door:
- felbamaat (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- cimetidine (gebruikt voor de behandeling van maagzweren)
- erythromycine (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
- acetylsalicylzuur (een medicijn tegen koorts en pijn): acetylsalicylzuur vermindert de binding van valproïnezuur aan bloedproteïne. Hierdoor kan het schadelijke effect van valproïnezuur op de lever toenemen. Zie ook rubriek "Kinderen en jongeren" onder 2. "Wat u moet weten voordat u Natriumvalproaat Chrono CF inneemt".

De werking van Natriumvalproaat Chrono CF wordt verminderd door:

- fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine (andere medicijnen tegen epilepsie),
- mefloquine (een medicijn voor malaria),
- rifampicine (een medicijn tegen tuberculose),
- carbapenems (antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals imipenem, panipenem en meropenem).
- Vermijd het gebruik van valproïnezuur op hetzelfde moment als carbapenems, omdat dit de effectiviteit van valproïnezuur kan verminderen.
- proteaseremmers zoals lopinavir of ritonavir (medicijnen voor de behandeling van HIV-infecties),
- cholestyramine (medicijn om bloedvetten te verlagen),
- oestrogeenbevattende producten (waaronder bepaalde hormonale anticonceptiepreparaten),
- metamizol (een medicijn tegen pijn en koorts),
- methotrexaat (gebruikt om kanker of ontstekingsziekten te behandelen).

<u>De werking van Natriumvalproaat Chrono CF kan versterkt of verminderd worden door:</u>
- gelijktijdige toediening van fluoxetine (een antidepressivum). De concentraties van valproïnezuur (de werkzame stof van Natriumvalproaat Chrono CF) in serum kunnen verhoogd zijn, maar er werden ook gevallen gemeld waarbij ze verlaagd waren.

<u>Natriumvalproaat Chrono CF versterkt de werking en soms de bijwerkingen van:</u>
- fenobarbital, primidon, fenytoïne, carbamazepine, lamotrigine, felbamaat (medicijnen tegen epilepsie),
- neuroleptica (medicijnen tegen psychische stoornissen), benzodiazepinen (medicijnen tegen angst en spanning), barbituraten (kalmeringsmiddelen), MAO-remmers (antidepressiva) en andere medicijnen tegen depressie,
- codeïne (hoestdrank),
- zidovudine (een medicijn voor de behandeling van HIV-infecties),
- medicijnen die de bloedstolling verhinderen (bijvoorbeeld vitamine K-antagonisten of acetylsalicylzuur). De bloedingsneiging kan toenemen.
- rufinamide (een medicijn tegen epilepsie) (voorzichtigheid is geboden, vooral bij kinderen),
- propofol (een verdovend medicijn),
- nimodipine (medicijn voor de behandeling van hersenfunctiestoornissen).

Bij kinderen kan de serumspiegel van fenytoïne (een ander medicijn tegen epilepsie) verhoogd zijn als het gelijktijdig wordt gegeven met clonazepam (een benzodiazepine, medicijn tegen angst en spanning en tegen epilepsie) en valproïnezuur.

Tijdens gecombineerde behandelingen met medicijnen die valproïnezuur en clonazepam (een medicijn tegen epilepsie) bevatten, is *absence status* (verlengde staat van halfbewustzijn) opgetreden bij patiënten met een voorgeschiedenis van absence-type aanvallen (een specifieke vorm van aanvallen waarbij beide hersenhelften betrokken zijn).

Eén vrouwelijke patiënte met een schizo-affectieve stoornis (geestelijke stoornis) ervoer katatonie (een toestand van stijfheid die niet reageert op externe prikkels) toen ze tegelijkertijd werd behandeld met valproïnezuur, sertraline (een antidepressivum) en risperidon (een neurolepticum).

Sommige andere medicijnen kunnen de effecten van valproaat beïnvloeden of omgekeerd. Deze omvatten:
- clozapine (voor de behandeling van psychische aandoeningen).

Andere interacties
- Natriumvalproaat Chrono CF heeft geen effect op de lithiumspiegel in het serum.
- Het effect van hormonale anticonceptiepreparaten (de "pil") wordt niet verminderd.
- Bij patiënten met diabetes kunnen vals-positieve uitslagen optreden bij testen op urine ketonlichaampjes, omdat valproïnezuur zelf gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd tot ketonlichaampjes.
- Andere medicijnen die de leverstofwisseling belasten, kunnen het risico op leverschade verhogen, zoals Cannabidiol (gebruikt voor de behandeling van epilepsie en andere aandoeningen).
- Wanneer valproïnezuur gelijktijdig werd gegeven met topiramaat (een medicijn tegen epilepsie), werden tekenen van hersenschade (encefalopathie) en/of een stijging van de ammoniakspiegel in het bloed (hyperammoniëmie) gemeld.
- Als Natriumvalproaat Chrono CF samen wordt gebruikt met acetazolamide (een medicijn voor de behandeling van glaucoom), kan er een stijging van de ammoniakspiegel in het bloed optreden, met een risico op hersenbeschadiging (encefalopathie).
- Als valproïnezuur gelijktijdig met fenobarbital of fenytoïne wordt gebruikt, kan de ammoniakspiegel in het bloed stijgen. Uw arts zal u hiervoor zorgvuldig controleren.
- Bij gelijktijdig gebruik kunnen valproïnezuur en quetiapine (een medicijn voor de behandeling van psychiatrische stoornissen) het risico op een verlaagd aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie) verhogen.
- Natriumvalproaat Chrono CF kan de plasmaconcentratie van olanzapine (een medicijn voor de behandeling van psychiatrische stoornissen) verlagen.
- Sommige anti-infectiva die pivalaat bevatten (bijvoorbeeld pivampicilline, adefovir dipivoxil) kunnen het risico op carnitinetekort verhogen bij gelijktijdig gebruik met valproaat.

Uw arts zal bepalen of u moet stoppen met andere medicijnen die u gebruikt, dan wel of de behandeling kan worden voortgezet.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?
Gelijktijdig alcoholgebruik kan het effect van Natriumvalproaat Chrono CF verminderen of versterken, evenals het verergeren van de bijwerkingen. Daarom moet u alcoholgebruik tijdens de behandeling vermijden.

De biologische beschikbaarheid van Natriumvalproaat Chrono CF wordt niet significant beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Belangrijk advies voor vrouwen

Bipolaire stoornis
- Als u zwanger bent mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken voor bipolaire stoornis.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, mag u voor bipolaire stoornis Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken, tenzij u een doeltreffende anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddel) gebruikt tijdens uw hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF. Stop niet met Natriumvalproaat Chrono CF of met uw anticonceptie, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal bijkomende aanbevelingen geven.

Epilepsie

- Als u zwanger bent, gebruik Natriumvalproaat Chrono CF dan niet tegen uw epilepsie. Behalve als er echt geen andere behandeling bij u werkt.
- Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Anders mag u Natriumvalproaat Chrono CF niet gebruiken tegen uw epilepsie. Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF of uw voorbehoedsmiddel, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal u bijkomende aanbevelingen geven.

De risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap (het maakt daarbij niet uit waar u dit medicijn voor gebruikt)

- Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.
- Valproaat houdt een risico in indien het tijdens de zwangerschap wordt ingenomen. Hoe hoger de dosis, hoe hoger de risico's, maar alle doses houden een risico in, ook wanneer valproaat wordt gebruikt in combinatie met andere medicijnen voor de behandeling van epilepsie.
- Het kan ernstige geboortedefecten veroorzaken en de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van het kind tijdens zijn groei na de geboorte beïnvloeden.
- De vaakst gemelde geboortedefecten zijn *spina bifida* (waarbij de botten van de wervelkolom onvoldoende zijn ontwikkeld); misvormingen van gezicht en schedel; misvormingen van hart, nieren, urinewegen en geslachtsorganen, ledemaatafwijkingen en meerdere gerelateerde misvormingen van verschillende organen en delen van het lichaam. Geboortedefecten kunnen leiden tot beperkingen die mogelijk ernstig kunnen zijn.
- Er zijn gehoorproblemen of doofheid gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat.
- Er zijn oogmisvormingen gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan valproaat, in samenhang met andere aangeboren misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.
- De kans dat u een kind krijgt met een aangeboren afwijking die medisch behandeld moet worden, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Valproaat wordt al jarenlang toegepast. Daardoor is bekend dat bij vrouwen die valproaat gebruiken, ongeveer 11 op de 100 baby's aangeboren afwijkingen hebben. Bij vrouwen zonder epilepsie is dat ongeveer 2-3 op de 100 baby's.
- De kans dat u een kind krijgt met een ontwikkelingsstoornis tijdens de vroege (voorschoolse) ontwikkeling, is 30-40% als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Deze kinderen kunnen later beginnen met lopen en praten, en moeite hebben met leren, taal en geheugen.
- Bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap valproaat gebruikte, wordt vaker een autismespectrumstoornis vastgesteld. Ook zijn er gegevens die erop wijzen dat deze kinderen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van ADHD (een aandachtstekortstoornis; attention-deficit / hyperactivity disorder).
- Uw arts heeft vóór het voorschrijven van dit medicijn de risico's van valproaat voor een ongeboren kind met u besproken. Als u op een ander moment besluit dat u zwanger wilt worden, maak dan

onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken. Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF of uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel), maar bespreek dit eerst met uw arts

- Sommige anticonceptiepillen (anticonceptiepillen die oestrogeen bevatten) kunnen de valproaatspiegels in uw bloed verminderen. Praat met uw arts over de anticonceptiemethode (geboortebeperking) die voor u het meest geschikt is.
- Bent u een ouder of verzorger van een meisje dat valproaat gebruikt, maak dan een afspraak met de behandelend arts zodra zij begint te menstrueren.
- Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* (‘open rug’) en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.
- Als u tijdens de zwangerschap medicijnen heeft gebruikt die valproïnezuur bevatten, moeten de bloedstollingswaarden (bloedplaatjes, fibrinogeen) en stollingsfactoren worden onderzocht en stollingstests worden uitgevoerd bij de pasgeborene, vanwege mogelijke bloedstollingsstoornissen.
- Onttrekkingsverschijnselen (zoals rusteloosheid, overmatige bewegingsactiviteit, trillen, krampen en slecht zuigen) kunnen optreden bij pasgeborenen waarvan de moeder tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap werd behandeld met medicijnen die valproïnezuur bevatten.
- Gevallen van lage bloedsuikerspiegels werden gemeld bij pasgeborenen waarvan de moeder valproaat gebruikte gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap.
- Gevallen van een verminderde werking van de schildklier zijn beschreven bij pasgeborenen waarvan de moeder met epilepsie valproaat heeft ingenomen tijdens de zwangerschap.

Kies hieronder wat voor u geldt, en lees de bijbehorende informatie:

- IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF
- IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN
- IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF EN IK WIL ZWANGER WORDEN
- IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF

IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF

Als dit de eerste keer is dat u Natriumvalproaat Chrono CF krijgt, heeft uw arts vóór het voorschrijven de risico's met u besproken van valproaat voor een ongeboren kind. Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel) Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts of contacteer een centrum voor gezinsplanning.

Belangrijkste boodschappen:

- Voordat u begint met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF, moet u zeker zijn dat u niet zwanger bent. Een zwangerschapstest en uw arts moeten dit bevestigen
- Gebruik een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel) tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF.
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN
Gaat u door met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF en bent u niet van plan zwanger te worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts of contacteer een centrum voor gezinsplanning.

Belangrijkste boodschappen:
- Gebruik tijdens de hele behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). .
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF EN IK WIL ZWANGER WORDEN
Als u zwanger wilt worden, maak dan eerst een afspraak met uw arts om dit te bespreken.

Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF of van uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Uw arts zal u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie, zodat men in een vroeg stadium alternatieve behandelingsopties kan beoordelen. Ook kan uw specialist samen met u maatregelen nemen om uw zwangerschap zo goed mogelijk te laten verlopen. En maatregelen om eventuele risico's voor u en uw ongeboren kind zo veel mogelijk te beperken.

Uw specialist kan bijvoorbeeld de dosis van Natriumvalproaat Chrono CF aanpassen. Of een ander medicijn voorschrijven waarnaar u kunt overstappen. Misschien besluit u met uw specialist de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF stop te zetten, lang voordat u zwanger wordt; zo kan dan worden onderzocht of uw aandoening stabiel is.

Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* (‘open rug’) en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

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

IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK NATRIUMVALPROAAT CHRONO CF
Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw aandoening kan anders verslechteren. Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt.

U zal verwezen worden naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis of epilepsie, zodat men in een vroeg stadium alternatieve behandelingsopties kan beoordelen.

Als behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF voor u de enige optie is tijdens uw zwangerschap, dan wordt uw situatie nauwkeurig gevolgd. Er wordt gevolgd hoe het gaat met uw aandoening en hoe uw ongeboren kind zich ontwikkelt. Mogelijk krijgen u en uw partner ondersteuning bij de aan valproaat blootgestelde zwangerschap.

Bespreek met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* (‘open rug’) en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Belangrijkste boodschappen:
- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

- Stop niet ineens met het gebruik van Natriumvalproaat Chrono CF, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornis om de noodzaak voor alternatieve behandelingsopties te beoordelen.
- U moet grondig advies krijgen over de risico's van Natriumvalproaat Chrono CF tijdens de zwangerschap, waaronder teratogeniciteit (geboortedefecten) en lichamelijke en geestelijke ontwikkelingsstoornissen bij kinderen.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist voor prenatale controle om mogelijk optreden van aangeboren afwijkingen op te kunnen sporen.

Uw arts zal u een '*Informatiefolder voor de Patiënt*' geven. Lees deze goed door. Uw arts zal ook het '*Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Natriumvalproaat Chrono CF met u besproken zijn*' met u doornemen. Uw arts zal u mogelijk vragen dit formulier te ondertekenen en te bewaren. Verder ontvangt u een Patiëntenkaart van uw apotheek. Deze Patiëntenkaart helpt u herinneren aan de risico's van valproaat tijdens zwangerschap.

Borstvoeding
Kleine hoeveelheden valproïnezuur worden uitgescheiden in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, vraag dan uw arts om advies voordat u dit medicijn gebruikt.

Vruchtbaarheid
Dit medicijn kan uw vermogen om een kind te verwekken aantasten. Uit casusrapporten is gebleken dat deze effecten meestal omkeerbaar zijn na het staken van de werkzame stof of na een dosisverlaging. Stop uw behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Belangrijk advies voor mannelijke patiënten

Mogelijke risico's in verband met het gebruik van valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de verwekking van een kind

Een onderzoek wijst op een mogelijk risico op bewegings- en mentale ontwikkelingsstoornissen (problemen met vroege ontwikkeling in de kindertijd) bij kinderen van vaders die in de 3 maanden voorafgaand aan de verwekking met valproaat zijn behandeld. In dit onderzoek was sprake van dergelijke aandoeningen bij ongeveer 5 op de 100 kinderen van vaders die werden behandeld met valproaat, in vergelijking met ongeveer 3 op de 100 kinderen van vaders die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam (andere medicijnen die kunnen worden gebruikt om uw ziekte te behandelen).

Andere studies wezen niet op een verhoogd risico op psychische ontwikkelingsstoornissen (problemen met de ontwikkeling van jonge kinderen) bij kinderen van mannen die in de drie tot vier maanden vóór de conceptie met valproaat werden behandeld. In deze studies was het risico vergelijkbaar met dat van kinderen van mannen die voorafgaand aan de conceptie met lamotrigine of levetiracetam werden behandeld.

Verschillen in de opzet van deze studies kunnen de verschillende resultaten verklaren. Over het geheel genomen is niet bekend of enig mogelijk risico op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wordt veroorzaakt door valproaat zelf of door andere factoren, zoals de onderliggende medische aandoening van de man.

Als voorzorgsmaatregel zal uw arts het volgende met u bespreken:

- Het mogelijke risico bij kinderen van vaders die met valproaat worden behandeld
- De noodzaak om doeltreffende anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) te overwegen voor u en uw vrouwelijke partner tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling
- De noodzaak om uw arts te raadplegen wanneer u van plan bent om een kind te verwekken en voordat u met anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) stopt
- De mogelijke andere behandelingen die kunnen worden toegepast om uw ziekte te behandelen, afhankelijk van uw individuele situatie

Doneer geen sperma tijdens het gebruik van valproaat en gedurende 3 maanden na stopzetting van valproaat.

Praat met uw arts als u erover nadenkt om een baby te krijgen.

Als uw vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl u valproaat gebruikte in de 3 maanden vóór de verwekking en als u vragen heeft, neem dan contact op met uw arts. Stop niet met uw behandeling zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met uw behandeling, kunnen uw symptomen erger worden.

U moet regelmatig afspraken maken met uw voorschrijvende arts. Tijdens dit bezoek zal uw arts de voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik van valproaat met u bespreken en de mogelijke andere behandelingen die kunnen worden toegepast om uw ziekte te behandelen, afhankelijk van uw individuele situatie.

Zorg ervoor dat u de informatiegids voor patiënten leest die u van uw arts krijgt. Ook krijgt u een patiëntkaart van uw apotheek om u te herinneren aan de mogelijke risico's van valproaat tijdens de zwangerschap.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap zonder overleg met uw arts of apotheker.
Bij het begin van de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF en bij hogere doses of bij gelijktijdige inname met andere medicijnen die inwerken op het centrale zenuwstelsel, kunnen effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals slaperigheid of verwardheid, het reactievermogen zodanig veranderen dat - ongeacht het effect van de onderliggende behandelde aandoening - de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken wordt aangetast. Dit geldt met name in interactie met alcohol.

Natriumvalproaat Chrono CF bevat natrium
Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg
Dit medicijn bevat 29,1 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per tablet met verlengde afgifte. Dit komt overeen met 1,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg

Dit medicijn bevat 48,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per tablet met verlengde afgifte. Dit komt overeen met 2,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

Neem dit medicijn altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U mag uw behandeling of dosering niet veranderen zonder eerst met uw arts te overleggen.

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden
De behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF dient te worden opgestart en opgevolgd door een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.

Mannelijke patiënten
Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornis de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF start en opvolgt - zie rubriek 2 Belangrijk advies voor mannelijke patiënten.

Manie
De dagelijkse dosis moet individueel worden vastgesteld en gecontroleerd door uw arts.

Startdosis
De geadviseerde startdosis is 750 mg. De dosis moet zo snel mogelijk worden verhoogd tot de laagste effectieve dosis die het gewenste klinische effect geeft.

Gemiddelde dagelijkse dosis
De geadviseerde dagelijkse dosis ligt meestal tussen 1000 mg en 2000 mg (gelijk aan 3½ - 6½ Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg, tabletten met verlengde afgifte of 2-4 Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met verlengde afgifte). De dosis moet individueel worden aangepast aan het klinische beeld.

De behandeling van manie moet individueel worden aangepast met de laagste effectieve dosis.

Epilepsie
De dosering wordt individueel bepaald en gecontroleerd door uw behandelend specialist, met als doel een aanvalsvrije toestand bij de laagst mogelijke dosering, vooral tijdens de zwangerschap.

Dosering
Een geleidelijke (tapering) verhoging van de dosis tot de optimale effectieve dosis wordt aanbevolen. Natriumvalproaat Chrono CF, tabletten met verlengde afgifte kunnen worden gedeeld, waardoor een individuele dosis mogelijk is.

Wanneer valproïnezuur alleen wordt gegeven (monotherapie), is de startdosis gewoonlijk 5-10 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht. Daarna wordt de dagelijkse dosis elke 4-7 dagen geleidelijk verhoogd met ongeveer 5 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht totdat de aanval controleerbare dosis is bereikt.

In sommige gevallen wordt het volledige effect pas na 4 tot 6 weken waargenomen. Daarom moet de dagelijkse dosis niet te vroeg worden verhoogd tot boven het gemiddelde niveau.

In het algemeen is de gemiddelde dagelijkse dosis tijdens langdurige behandeling:
- 30 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht/dag voor kinderen,
- 25 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht/dag voor jongeren,
- 20 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht/dag voor volwassenen en oudere patiënten.

De volgende dagelijkse doses worden daarom aanbevolen als richtlijn:

Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg

Leeftijd	**Lichaamsgewicht (kg)**	**Gemiddelde dosering[1] (mg/dag)**	**Aantal tabletten met verlengde afgifte**
Volwassenen	vanaf ca. 60 kg	1200–2100	4–7
Jongeren vanaf 14 jaar	ca. 40–60 kg	1000–1500	3½–5
Kinderen[2]			
3-6 maanden	ca. 5,5 – 7,5 kg	150	zie opmerkingen
6-12 maanden	ca. 7,5 – 10 kg	150 - 300	zie opmerkingen
1-3 jaar	ca. 10 – 15 kg	300 - 450	zie opmerkingen
3-6 jaar	ca. 15 – 25 kg	450 - 700	1½–2½
7-14 jaar	ca. 25 – 40 kg	750 - 1200	2½–4

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg

Leeftijd	**Lichaamsgewicht (kg)**	**Gemiddelde dosering[1] (mg/dag)**	**Aantal tabletten met verlengde afgifte**
Volwassenen	vanaf ca. 60 kg	1200–2100	2½–4
Jongeren vanaf 14 jaar	ca. 40–60 kg	1000–1500	2–3
Kinderen2			
3-6 maanden	ca. 5,5 – 7,5 kg	150	zie opmerkingen
6-12 maanden	ca. 7,5 – 10 kg	150 - 300	zie opmerkingen
1-3 jaar	ca. 10 – 15 kg	300 - 450	zie opmerkingen
3-6 jaar	ca. 15 – 25 kg	450 - 700	zie opmerkingen
7-14 jaar	ca. 25 – 40 kg	750 - 1200	1½–2

[1] Details verwijzen naar mg natriumvalproaat.
[2] Opmerkingen:
Voor kinderen tot 3 jaar dienen bij voorkeur doseringsvormen te worden gebruikt die beschikbaar zijn met een lager gehalte aan werkzame stof (bijvoorbeeld oplossing).
Voor kinderen tot 6 jaar zijn doseringsvormen met een lager gehalte aan werkzame stof [bijvoorbeeld oplossing of tabletten van 150 mg (½ tablet Natriumvalproaat Chrono CF van 300 mg)] bijzonder geschikt.

Patiënten met nierproblemen
Uw arts kan besluiten om uw dosis aan te passen.

Patiënten met een tekort aan eiwit in het bloed
Als u een tekort aan eiwitten in het bloed heeft, kan de bloedspiegel van de werkzame stof (valproïnezuur) van Natriumvalproaat Chrono CF verhoogd zijn. Uw arts moet de dagelijkse dosis die u krijgt aanpassen, zo nodig door een lagere dosis.

Opmerkingen bij het veranderen van behandeling
Als u van een ander anti-epilepticum met dezelfde werkzame stof of van een anti-epilepticum met een andere werkzame stof moet worden overgeschakeld op behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF, moet deze overschakeling worden uitgevoerd zoals voorgeschreven door uw behandelend arts.

Bij de meeste patiënten die eerder werden behandeld met doseringsvormen zonder verlengde afgifte, kan de overstap naar de doseringsvorm met verlengde afgifte onmiddellijk of binnen enkele dagen worden gemaakt. In dit geval moet de grootte van de eerder toegediende dosis worden gehandhaafd. Een dosisverlaging is mogelijk nadat de aanvallen zijn afgenomen.

Als Natriumvalproaat Chrono CF samen met andere anti-epileptica wordt ingenomen, moet de dosis anti-epileptica die tot dan toe werd ingenomen onmiddellijk worden verminderd, vooral die van fenobarbital. Als de eerdere medicatie wordt stopgezet, moet deze geleidelijk worden afgebouwd.

Andere medicijnen tegen epilepsie versnellen de afbraak van valproïnezuur. Als deze medicijnen worden gestaakt, zal de valproïnezuurconcentratie in het bloed langzaam stijgen; de concentratie valproïnezuur in het serum moet daarom gedurende een periode van 4-6 weken na het staken van de mede-medicatie worden gecontroleerd. De dagelijkse dosis Natriumvalproaat Chrono CF moet indien nodig worden verlaagd.

De serumconcentratie (bepaald vóór de eerste dagelijkse dosis) mag niet hoger zijn dan 100 mg/l. Het succes van de behandeling staat niet in directe relatie tot de dagelijkse dosis of de concentratie van de werkzame stof in het serum. De dosis moet dus hoofdzakelijk gebaseerd zijn op het onder controle houden van de aanvallen.

De dagelijkse dosis Natriumvalproaat Chrono CF kan worden verdeeld in 1-2 enkelvoudige toedieningen.

Wijze van toediening
De tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel (of in helften), niet gekauwd, bij voorkeur 1 uur voor de maaltijd ('s ochtends op een lege maag) met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water), worden ingenomen. Het wordt afgeraden om koolzuurhoudende dranken zoals mineraalwater en dergelijke te gebruiken bij het innemen van de tabletten met verlengde afgifte.

Duur van gebruik
De behandeling van epilepsie en manie zijn langdurige therapieën. Een specialist moet op individuele basis beslissen over de duur van de behandeling en het staken van Natriumvalproaat Chrono CF. In het algemeen kan op zijn vroegst na twee of drie aanvalsvrije jaren worden overwogen de dosis van dit medicijn te verminderen of de behandeling met dit medicijn te staken bij de behandeling van epilepsie. Het afbouwen of stoppen met dit medicijn moet gebeuren door de dagelijkse hoeveelheid geleidelijk te verminderen gedurende één tot twee jaar.

De ervaring met valproïnezuur bij langdurig gebruik, vooral bij kinderen jonger dan 6 jaar, is beperkt.

Als u de indruk heeft dat het effect van Natriumvalproaat Chrono CF te sterk of te zwak is, praat dan met uw arts.

Soms kunnen de bestanddelen van de tabletten met verlengde afgifte zichtbaar terugkomen als witte resten in de ontlasting. Dit betekent echter niet dat de werking van het medicijn verminderd is, omdat de werkzame stof uit de tabletstructuur (matrix) vrijkomt wanneer deze door de darm gaat.

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?
Wanneer u te veel van dit medicijn heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245).

Licht onmiddellijk een arts in zodat de nodige maatregelen kunnen genomen worden, indien nodig. De ongewenste effecten vermeld onder "Bijwerkingen" kunnen meer intenser zijn, zoals een verhoogde neiging tot aanvallen en gedragsstoornissen, zowel bij volwassenen als bij kinderen. Af en toe kwamen sterfgevallen voor na een massieve overdosering.

Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?
Neem geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Blijf uw medicijn innemen zoals voorgeschreven.

Als u stopt met het gebruik van dit medicijn
Wijzig, onderbreek of stop de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF niet voortijdig zonder toestemming. Praat eerst met uw behandelend arts als er intolerantie of veranderingen in uw ziektebeeld optreden. Anders kunt u het succes van de behandeling in gevaar brengen en nieuwe aanvallen uitlokken.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit medicijn, stel ze dan aan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende frequentiegegevens worden gebruikt bij de evaluatie van de bijwerkingen:

Zeer vaak:	komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
Vaak:	komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
Soms:	komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

Zelden:	komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers
Zeer zelden:	komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen hebt. Misschien hebt u dringende medische zorg nodig:
Soms**:** Moeite met ademhalen, pijn of druk op de borst (vooral bij het inademen), kortademigheid en droge hoest als gevolg van vochtophoping rond de longen (pleurale effusie)

Vertel het uw arts of apotheker onmiddellijk als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen. Misschien heeft u medische behandeling nodig:
Niet bekend**:** Donkere verkleuring van delen van de huid en slijmvliezen (hyperpigmentatie)

Vertel het uw arts of apotheker als een van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer dan een paar dagen aanhoudt; mogelijk hebt u medische behandeling nodig:

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Zelden: Misvorming van voorloperbloedcellen in het beenmerg (myelodysplastisch syndroom, zoals blijkt uit het bloedbeeld).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: Verminderd aantal rode bloedcellen (anemie), bloedplaatjes (trombocytopenie) of sterk verminderd aantal witte bloedcellen (leukopenie).
Soms: Sterk verminderd aantal van alle bloedcellen (pancytopenie).
Zelden: Verstoorde beenmergfunctie met een verminderd aantal witte bloedcellen (lymfopenie, neutropenie), met een sterk verminderd aantal van bepaalde witte bloedcellen (agranulocytose), met een gebrek aan vorming van rode bloedcellen (aplasie) of met de vorming van vergrote rode bloedcellen in normale (macrocytose) of verminderde aantallen (macrocytaire anemie). Dit is te zien aan het bloedbeeld en uit zich soms in verschijnselen zoals koorts en ademhalingsmoeilijkheden.

Endocriene aandoeningen
Soms: Verhoogde niveaus van antidiuretisch hormoon (syndroom van ongepaste afscheiding van antidiuretisch hormoon, SIADH), overmatige groei van lichaamshaar bij vrouwen, verschijnen van mannelijke kenmerken bij vrouwen, acne, haaruitval met mannelijk patroon en/of verhoogde androgeenspiegels.
Zelden: Een verminderde werkende schildklier, wat kan leiden tot vermoeidheid of gewichtstoename.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: Geïsoleerde en matige verhoging van de ammoniakspiegel in het bloed (hyperammoniëmie) zonder verandering in de leverfunctietests, maar met symptomen van het centrale zenuwstelsel in geïsoleerde gevallen, zoals evenwichts- en coördinatiestoornissen, vermoeidheid of verminderde alertheid, in combinatie met braken. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u deze symptomen ervaart. Het kan zijn dat u

dringend medische hulp nodig heeft (zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen").

Vaak: Gewichtstoename (risicofactor voor het ontwikkelen van eierstokcysten) of gewichtsverlies, verhoogde eetlust of ook verlies van eetlust; verlaagde natriumconcentratie in het bloed (hyponatriëmie) die tot verwardheid kan leiden.

Zelden: Zwaarlijvigheid

Niet bekend: Daling van het carnitinegehalte (aangetoond in bloed- of spiertesten).

Psychische stoornissen

Vaak: Verwardheid, hallucinaties (dingen zien, voelen of horen die er niet zijn), agressie[3], rusteloosheid[3], verstoorde aandacht[3].

Soms: Prikkelbaarheid, hyperactiviteit.

Zelden: Abnormaal gedrag[3], leerstoornis[3], mentale en fysieke (psychomotorische) hyperactiviteit[3].

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Beven (tremor).

Vaak: Extrapiramidale stoornissen (bewegingsstoornissen die de door de hersenen gereguleerde spieractiviteit beïnvloeden, zoals oncontroleerbare spiersamentrekkingen; soms blijvende stoornissen), sufheid[3], slaperigheid, toevallen (convulsies)[4], geheugenstoornissen, hoofdpijn, onwillekeurige beweging van de ogen (nystagmus), duizeligheid en tintelingen/abnormale huidsensaties (paresthesie).

Soms: Coma[4], hersenbeschadiging[4] (encefalopathie), apathie[4] (lethargie), Parkinson-syndroom, dat snel verdwijnt na staken van valproïnezuur, verhoogde spierspanning (spasticiteit), verminderde bewegingscoördinatie (ataxie), zoals onvast lopen, verergering van aanvallen (zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen").
Tekenen van hersenbeschadiging (encefalopathie) werden beschreven kort na gebruik van medicijnen die valproïnezuur bevatten; deze verdwenen na staken van het medicijn. In sommige gevallen hingen ze samen met verhoogde ammoniakspiegels, evenals met een verhoging van de fenobarbitalspiegel bij combinatietherapie met fenobarbital.

Zelden: Dubbelzien, duidelijke verslechtering van mentale prestaties (dementie) die afneemt nadat de behandeling werd gestopt, soms geassocieerd met verlies van hersenweefsel; lichte afname van mentale prestaties (cognitieve stoornis).
Hersenaandoeningen (chronische encefalopathie) met verstoringen van de hersenfunctie en het mentale functioneren werden zelden gemeld, vooral bij hogere doses of bij gelijktijdige inname met andere medicijnen tegen epilepsie.

Niet bekend: Slaperigheid.

Bij **langdurige** behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF, vooral bij gelijktijdige inname met fenytoïne (een ander medicijn tegen epilepsie), kunnen tekenen van hersenbeschadiging (encefalopathie) optreden: toename van aanvallen, lethargie, versuffing, verminderde spiertonus (musculaire hypotonie) en ernstige algemene veranderingen in hersengolfregistraties (EEG).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: Gehoorverlies (soms permanent).

Niet bekend: Tinnitus (oorsuizen).

Bloedvataandoeningen

Vaak: Spontane blauwe plekken of bloedingen (zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen" en "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid").
Soms: Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: Ademhalingsmoeilijkheden en pijn door buikvliesontsteking/vochtophoping tussen de longen en de borstkas (pleurale effusie).

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Misselijkheid.
Vaak: Braken, tandvleesontsteking (voornamelijk overmatige groei van het tandvlees), ontsteking van het mondslijmvlies (zweertjes, zwelling, zweertjes en branderig gevoel in de mond), diarree, vooral aan het begin van de behandeling, evenals klachten van de bovenbuik, die meestal na een paar dagen verdwijnen zonder stopzetting.
Soms: Beschadiging van de alvleesklier, soms met de dood tot gevolg (zie ook "Schade aan lever en/of pancreas" in rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen"), toegenomen speekselvorming (vooral aan het begin van de behandeling).

Lever- en galaandoeningen
Vaak: Dosisonafhankelijke, ernstige (soms fatale) leverbeschadiging (zie ook "Schade aan lever en/of pancreas" in rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen").

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Overgevoeligheid, voorbijgaande en/of dosisafhankelijke haaruitval, nagel- en nagelbedaandoeningen.
Soms: Zwelling (angio-oedeem) met pijnlijke, jeukende striemen, meestal in de buurt van de ogen, lippen, keel en strottenhoofd en soms handen, voeten en genitale gebied; huiduitslag, haarveranderingen (bijvoorbeeld veranderde haarstructuur, verandering in haarkleur, abnormale haargroei).
Zelden: Ernstige huidreacties: blaarvorming, loslaten of bloeden van de huid (inclusief lippen, ogen, mond, neus, genitaliën, handen of voeten) met of zonder uitslag, soms met griepachtige symptomen zoals koorts, rillingen of spierpijn (Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse of Lyellsyndroom); huiduitslag (vooral op de handpalmen en voetzolen) of huidletsels met een roze/rode ring en een bleek centrum die jeukend, schilferig of gevuld met vloeistof kunnen zijn (erythema multiforme); syndroom met door medicijnen veroorzaakte huiduitslag, koorts en lymfeklierzwelling en met een toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie) en mogelijke aantasting van andere organen (DRESS).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Gevallen van verminderde botdichtheid (osteopenie en osteoporose) en zelfs botbreuken werden gemeld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u langdurig anti-epileptica gebruikt, als bij u osteoporose vastgesteld werd of als u ook cortisone of andere steroïdhormonen gebruikt.
Zelden: Reacties van het lichaamseigen afweersysteem tegen het bindweefsel van het lichaam, met verschijnselen als gewrichtspijn, uitputting en huiduitslag (systemische lupus erythematosus, zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen"), ernstige spierafbraak gepaard gaande met spierzwakte en spierpijn (rhabdomyolyse).

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: Urinaire incontinentie (onvrijwillig urineren)
Soms: Nierfalen, tekenen zijn onder andere verminderde urineproductie. Vertel het uw arts onmiddellijk als deze ernstige bijwerking optreedt. U kunt dringend medische hulp nodig hebben.
Zelden Enuresis (zwakke blaas) of verhoogde plasdrang, inflammatoire nierziekte (tubulointerstitiële nefritis), veel plassen en dorstgevoel (syndroom van Fanconi) met uitscheiding van fosfaat, glucose en bepaalde eiwitbestanddelen, evenals te veel zuur in het lichaam (metabole acidose).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: Pijnlijke menstruatie (dysmenorroe).
Soms: Onregelmatige of afwezige menstruatie (amenorroe).
Zelden: Onvruchtbaarheid bij mannen, die meestal verdwijnt na het staken van de behandeling of kan verdwijnen na een dosisverlaging. Stop de behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen.
Verhoogde hoeveelheden testosteron (een geslachtshormoon) in het bloed en eierstokcysten (polycysteuze eierstokken).

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen
(zie rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid").

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: Verlaagde lichaamstemperatuur (hypothermie), vochtophoping in de armen en/of benen (perifeer oedeem).

Onderzoeken
Zelden: Bloedstollingsstoornissen, herkenbaar aan abnormale laboratoriumuitslagen bij bloedstollingstesten (zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgen" en "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid"). Verlaagde vitamine B7-niveaus in het lichaam (biotinetekort).

Andere
Als **dosisonafhankelijke** bijwerkingen optreden, of mogelijke tekenen van lever- of pancreasbeschadiging (zie ook "Schade aan lever en/of pancreas" in rubriek 2 "Wat u moet weten voordat u Natriumvalproaat Chrono CF inneemt"), waarschuw dan onmiddellijk uw arts, die zal beslissen of de behandeling met Natriumvalproaat Chrono CF moet worden voortgezet.

Bijkomende bijwerkingen bij kinderen
Sommige bijwerkingen van valproaat komen vaker voor bij kinderen of zijn ernstiger in vergelijking met volwassenen. Deze omvatten leverbeschadiging, ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), agressie, rusteloosheid, verstoring van de aandacht, abnormaal gedrag, geestelijke en lichamelijke (psychomotorische) hyperactiviteit en leerstoornis.

[3] Deze bijwerkingen werden voornamelijk waargenomen bij kinderen.
[4] Er zijn gevallen beschreven waarin een toestand van stupor en apathie - mogelijk overgaand in een voorbijgaande comateuze toestand of hersenbeschadiging (encefalopathie) - optrad, soms samen met

een verhoogde aanvalsfrequentie en vooral wanneer ze gelijktijdig met fenobarbital of topiramaat werden toegediend of wanneer de dosis snel werd verhoogd. Deze symptomen verdwenen na het verlagen van de dosis of het staken van de behandeling.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik Natriumvalproaat Chrono CF niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op blisterverpakking/doos/fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?
De werkzame stof in dit medicijn is natriumvalproaat.
Eén tablet Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat 200 mg natriumvalproaat en 87 mg valproïnezuur (overeenkomend met 300 mg natriumvalproaat);

Eén tablet Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat 333 mg natriumvalproaat en 145 mg valproïnezuur (overeenkomend met 500 mg natriumvalproaat).

De andere stoffen in dit medicijn zijn: kaliumacesulfaam, basisch gebutyleerd methacrylzuur copolymeer, dibutylsebacaat, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, colloïdaal waterhoudend silicium, titaandioxide (E171).

Hoe ziet Natriumvalproaat Chrono CF eruit en wat zit er in een verpakking?
Natriumvalproaat Chrono CF zijn witte, langwerpige tabletten met verlengde afgifte en hebben een breukstreep aan beide zijden. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Bruine glazen fles met plastic sluiting met 50, 100, 200 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Al/Al-blisterverpakking met 7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x 100 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

(Alleen Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met verlengde afgifte)
Polypropyleen tablettencontainer, sluiting met droogmiddel (siliciumdioxide) met 30, 50, 100, 200 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Vergunninghouder:
Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

Fabrikant:
Centrafarm Services B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

Eurogenerics N.V.
Heizel Esplanade B22
B-1020 Brussel
België

In het register ingeschreven onder:
Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 35065
Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met verlengde afgifte RVG 35066.

Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte onder de volgende namen:

België:	Valproat(e) Retard EG 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte
Duitsland:	Valproat STADA 300/500 mg Retardtabletten
Italië:	Acido Valproico e Sodio Valproato EG 300/500 mg compresse a rilascio prolungato
Luxemburg:	Co-Valproat(e) EG 300/500 mg Tabs PR (prolonged release)
Nederland:	Natriumvalproaat Chrono CF 300/500 mg, tabletten met verlengde afgifte

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in oktober 2026.