

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 1 van 23

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 199,80 mg natriumvalproaat en 87 mg valproïnezuur (overeenkomstig met 300 mg natriumvalproaat).

Elke 300 mg tablet bevat 27,8 mg natrium.

### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 333 mg natriumvalproaat en 145 mg valproïnezuur (overeenkomstig met 500 mg natriumvalproaat).

Elke 500 mg tablet bevat 46,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Witte tot gebroken-witte, langwerpige, bolronde filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.

De afmeting is: 16,8 x 6,6 mm

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Witte tot gebroken-witte, langwerpige, bolronde filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.

De afmeting is: 17,3 x 9,3 mm

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 2 van 23

Behandeling van gegeneraliseerde of partiële epilepsie:

- Primaire gegeneraliseerde epilepsie: convulsieve (clonisch, tonisch, tonisch-clonisch, myoclonisch) en niet-convulsieve aanvallen of absences;
- Partiële epilepsie: elementaire (focale) of complexe aanvallen;
- Secundaire gegeneraliseerde aanvallen.

Behandeling van gemengde aanvallen en idiopathisch gegeneraliseerde en/of symptomatisch gegeneraliseerde epilepsie (West en Lennox-Gastaut).

Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op natriumvalproaat voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Natriumvalproaat Chrono Aurobindo moet op aanwijzing van de arts worden toegediend.

De dagelijkse dosering moet worden vastgesteld aan de hand van de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt; er moet echter rekening worden gehouden met de aanzienlijke verschillen in de gevoeligheid van inter-individuele patiënten voor valproaat.

Er is geen goede correlatie vastgesteld tussen dagelijkse dosis, serumconcentratie en therapeutisch effect. De optimale dosering zal voornamelijk gebaseerd zijn op klinische respons. Meting van de serumspiegels kan worden beschouwd als aanvulling op de klinische monitoring als er sprake is van een slechte beheersing van de aanvallen of wanneer vermoed wordt dat er ongewenste effecten optreden. Het effectieve therapeutische bereik voor niveaus van serumvalproïnezuur is gewoonlijk 40-100 mg/liter (300-700 micromol/liter).

Gezien het verlengde afgiftesysteem en de aard van de hulpstoffen in het preparaat, wordt de inerte matrix niet in de darm geabsorbeerd; het wordt geëlimineerd in de feces nadat de actieve stoffen vrijkomen.

### Behandeling van epilepsie

Start van de behandeling met Natriumvalproaat Chrono Aurobindo (oraal gebruik):

- Voor patiënten die geen andere anti-epileptica gebruiken, dient de dosering idealiter te worden verhoogd door opvolgende doses met tussenpozen van 2-3 dagen toe te passen om na een week een optimale dosering te bereiken.
- Voor patiënten die andere anti-epileptica gebruiken, moet Natriumvalproaat Chrono Aurobindo geleidelijk worden verhoogd tot een optimale dosering na ongeveer 2 weken wordt bereikt, en andere behandelingen geleidelijk worden verminderd tot volledige stopzetting.

Wanneer de patiënt de combinatie met andere anticonvulsiva nodig heeft, moeten deze langzaam worden afgebouwd (zie rubriek 4.5).

De dosering moet starten met dagelijks 10-15 mg/kg, met een geleidelijke verhoging totdat de ideale dosering is bereikt (zie rubriek 4.2 "Dosering"). Dit is over het algemeen 20-30 mg/kg.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 3 van 23

Wanneer aanvalsbeheersing echter niet binnen deze range wordt bereikt, kan de dosis verder worden verhoogd; patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij het toedienen van dagelijkse doses van meer dan 50 mg/kg (zie rubriek 4.4).

- Bij volwassenen ligt de gebruikelijke dosering tussen 20-30 mg/kg per dag.
- Hoewel farmacokinetische parameters bij ouderen anders zijn, worden deze niet beschouwd als klinisch significant. De dosering dient daarom bepaald te worden door de klinische respons (beheersing van de aanvallen).

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen is de dosering gewoonlijk 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Bij de behandeling van epilepsie: van alle beschikbare orale farmaceutische vormen zijn siroop, orale oplossing en korrels meer geschikt voor toediening aan kinderen jonger dan 11 jaar.

Hoewel de farmacokinetiek van natriumvalproaat bij ouderen anders is, heeft dit beperkte klinische significantie, aangezien de dosis dient te worden getitreerd op basis van de klinische respons (aanvalsbeheersing).

#### Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen:

##### Volwassenen

De dagelijkse dosering dient individueel vastgesteld en gecontroleerd te worden door de behandelend arts. De aanbevolen startdosering is 750 mg per dag. Bovendien heeft in klinische studies een startdosis van 20 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. Formuleringen met verlengde afgifte kunnen één- of tweemaal daags worden toegediend. De dosering dient zo snel mogelijk te worden verhoogd om de laagst mogelijk therapeutische dosis te bereiken die het gewenste klinische effect geeft. De dagelijkse dosering dient te worden aangepast op basis van de klinische respons om de laagst mogelijk effectieve dosering voor de individuele patiënt vast te stellen.

De gemiddelde dagelijkse dosering varieert gewoonlijk tussen de 1000 en 2000 mg natriumvalproaat. Patiënten die meer dan 45 mg/kg lichaamsgewicht per dag krijgen, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Het voortzetten van de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen dient per individu bepaald te worden, waarbij de laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Natriumvalproaat Chrono Aurobindo voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen zijn niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar. Met betrekking tot veiligheidsinformatie bij kinderen, zie rubriek 4.8.

##### Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met valproaat dient te worden opgestart en gecontroleerd door een specialist die ervaren is in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Valproaat dient bij voorkeur als monotherapie en in de laagste werkzame dosis te worden voorgeschreven, indien mogelijk als formulering met verlengde afgifte. De dagelijkse dosering moet worden opgesplitst in ten minste twee enkelvoudige doses (zie rubriek 4.6).

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 4 van 23

### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met renale insufficiëntie kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of om de dosering te verhogen bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Natriumvalproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). De dosering moet worden aangepast volgens de klinische monitoring van de patiënt (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**

Natriumvalproaat Chrono Aurobindo is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute of chronische hepatitis;
- persoonlijke of familievoorgeschiedenis van ernstige hepatitis, met name geneesmiddel-gerelateerd;
- Hepatische porfyrie;
- Patiënten met ureumcyclusstoornissen (zie rubriek 4.4).
- Lever- of pancreassyndroom
- Valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase  $\gamma$  (POLG) codeert, bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar van wie vermoed wordt dat ze een POLG-gerelateerde aandoening hebben (zie rubriek 4.4).

### Behandeling van epilepsie

- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.4 en 4.6).

### Behandeling van bipolaire stoornissen

- tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- 

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ernstige leverbeschadiging:

- Conditie van optreden:

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van leverbeschadiging na inname van natriumvalproaat, waaronder leverfalen; soms met fatale afloop.

Patiënten die het meeste risico lopen, vooral in gevallen van meervoudige anti-epileptische therapie, zijn zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar met ernstige epilepsie en vooral epilepsie geassocieerd met hersenbeschadiging, mentale retardatie en/of een aangeboren metabole of degeneratieve ziekte. Boven de 3 jaar is de incidentie significant verminderd en neemt geleidelijk af met het vorderen van de leeftijd.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 5 van 23

In de meeste gevallen trad leverbeschadiging op in de eerste 6 maanden van de behandeling.

Suggestieve symptomen:

Vroege diagnose is in de eerste plaats gebaseerd op klinische symptomen. Met name de volgende aandoeningen, die aan geelzucht vooraf kunnen gaan, moeten in overweging worden genomen, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4):

Eenzijds aspecifieke symptomen, meestal plotseling optredend, zoals asthenie, anorexie, lethargie, somnolentie, soms gepaard gaande met herhaald braken en buikpijn.

Anderzijds het opnieuw optreden van convulsies.

Patiënten (of hun familie als het om kinderen gaat) moeten worden geïnstrueerd om dergelijke symptomen onmiddellijk aan een arts te melden wanneer deze zich voordoen. Onderzoeken met inbegrip van klinisch onderzoek en biologische beoordeling van de leverfunctie moeten onmiddellijk worden uitgevoerd.

- Detectie:

De leverfunctie moet vóór het begin van de behandeling worden gecontroleerd en vervolgens gedurende de eerste zes maanden van de behandeling periodiek worden gecontroleerd. Van de gebruikelijke onderzoeken zijn testen die eiwitsynthese weergeven, met name PT (protrombinetijd), het meest relevant. Een abnormaal lage protrombinetijd, vooral in combinatie met andere biologische afwijkingen (significante afname van fibrinogeen- en stollingsfactoren, verhoogd bilirubinegehalte en verhoogde transaminasen) vereist stopzetting van de behandeling met natriumvalproaat.

Als voorzorgsmaatregel en in het geval ze gelijktijdig worden gebruikt, moeten salicylaatderivaten ook worden gestaakt omdat ze dezelfde metabolische route volgen.

- Pancreatitis:

Ernstige pancreatitis, die fataal kan aflopen, is zeer zelden gemeld. Met name jonge kinderen lopen risico. Dit risico neemt af met toenemende leeftijd. Ernstige aanvallen, neurologische afwijkingen in combinatie met andere anti-epileptica kunnen risicofactoren zijn. Leverfalen in combinatie met pancreatitis verhoogt de kans op fatale afloop.

Patiënten met acute buikpijn onder valproïnezuur dienen daarom direct medisch te worden onderzocht en in geval van een pancreatitis dient de behandeling met natriumvalproaat te worden gestaakt

- Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor natriumvalproaat/valproïnezuur niet uit. Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

- Carbapenemen

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur/valproaat met carbapenem antibiotica wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

- Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 6 van 23

Valproaat kan klinische verschijnselen veroorzaken of verergeren van onderliggende mitochondriale aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties van mitochondriaal DNA en het gecodeerde POLG-kernen. Met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen, veroorzaakt door valproaat, zijn in een hoger percentage gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase  $\gamma$  (POLG), bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher. POLG-gerelateerde aandoeningen dienen te worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of verdachte symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, waaronder maar niet beperkt tot onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus bij presentatie, ontwikkelingsachterstanden, psychomotorische regressie, axonale sensorimotorische neuropathie, myopathie, ataxie van het cerebellum, oftalmoplegie of gecompliceerde migraine met occipitale aura. POLG-mutatietests dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk voor de diagnostische evaluatie van dergelijke aandoeningen (zie rubriek 4.3).

**- Verergering van de convulsies**

Zoals met andere anti-epileptica kunnen sommige patiënten, in plaats van een verbetering, een reversibele verslechtering van de frequentie en ernst van de convulsies ervaren (inclusief status epilepticus), of het ontstaan van nieuwe types convulsies met valproaat. Patiënten moeten worden geadviseerd direct contact op te nemen met hun arts bij verergering van de aanvallen (zie rubriek 4.8).

- Biologische beoordeling van de leverfunctie moet worden uitgevoerd vóór het begin van de behandeling (zie rubriek 4.3) en periodiek worden gecontroleerd gedurende de eerste 6 maanden, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

- Opgemerkt moet worden dat, zoals bij de meeste anti-epileptica, een geïsoleerde en voorbijgaande toename van levertransaminasen kan optreden, vooral aan het begin van de behandeling.

- In dit geval worden uitgebreidere biologische onderzoeken (met name protrombinetijd) aanbevolen; dosisaanpassing kan in voorkomend geval worden overwogen en de testen moeten zo nodig worden herhaald.

- Bloedonderzoek (volledig bloedbeeld, inclusief trombocytenaantal, bloedingstijd en coagulatie testen) wordt aanbevolen voorafgaand aan het begin van de behandeling of voor een chirurgische ingreep, of in geval van spontane blauwe plekken of bloedingen (zie rubriek 4.8).

- Hoewel immuunaandoeningen slechts zelden zijn opgemerkt tijdens het gebruik van natriumvalproaat, moet het potentiële voordeel ervan worden afgewogen tegen het potentiële risico ervan bij patiënten met systemische lupus erythematosus.

- Bij verdenking op een enzymstoornis in de ureumcyclus dient stofwisselingsonderzoek plaats te vinden alvorens de behandeling te starten, vanwege de kans op hyperammoniëmie door valproaat (zie rubriek 4.3).

- Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor de kans op gewichtstoename in het begin van de behandeling; de nodige maatregelen moeten worden genomen om dit tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8).

- Patiënten met een onderliggende carnitinepalmitoyltransferase (CPT)-type II-deficiëntie dienen gewaarschuwd te worden voor de grotere kans op rabdomyolyse wanneer zij valproaat gebruiken.

- Inname van alcohol tijdens de behandeling met valproaat wordt afgeraden.

Pediatrische populatie



<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 7 van 23

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar wanneer natriumvalproaat wordt voorgeschreven. Echter de mogelijke voordelen van natriumvalproaat moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis bij degelijke patiënten voor aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdig gebruik van salicylaatderivaten moet worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit.

#### Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan het nodig zijn de dosis te verlagen. Omdat monitoring van plasmaconcentraties misleidend kan zijn, moet de dosering worden aangepast op grond van klinische monitoring (zie rubriek 5.2).

- Controle van het bloed (volledig bloedbeeld, inclusief trombocytenaantal, bloedingstijd en stollingstesten) wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van de therapie en voorafgaand aan een chirurgische ingreep, en in geval van spontane hematomen of bloedingen (zie rubriek 4.8).

- Uitzonderlijke gevallen van pancreatitis zijn gemeld, daarom dienen patiënten met acute buikpijn direct medisch te worden onderzocht. In geval van een pancreatitis dient de behandeling met valproaat te worden gestaakt.

- Wanneer wordt overwogen om de therapie stop te zetten, dient dit geleidelijk en niet abrupt te worden gedaan, omdat de behandeling langdurig is.

#### **Zwangerschapspreventieprogramma**

Valproaat heeft een hoog risico op teratogene effecten, en kinderen die *in utero* worden blootgesteld aan valproaat lopen een groot risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.6).

Natriumvalproaat Chrono Aurobindo is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

##### Behandeling van epilepsie

- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.3 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.6).

##### Behandeling van bipolaire stoornissen

- tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.6).

##### Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient zich ervan te verzekeren dat

- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan initiatie van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 8 van 23

- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie (kijk voor meer informatie in de subrubriek anticonceptie in dit kader) te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk contact op te nemen met haar arts als zij zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.
- de patiënt de noodzaak begrijpt dringend met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- de patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft ontvangen.
- de patiënt heeft aangegeven dat zij de risico's van het gebruik van valproaat begrijpt en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarmee samenhangen (Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn).

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

#### Meisjes

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

#### Zwangerschapstest

Een zwangerschap dient uitgesloten te worden voor het starten van de behandeling met valproaat. Start niet met een behandeling met valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een negatief resultaat van een zwangerschapstest (zwangerschapstest op plasma), bevestigd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, om onbedoeld gebruik tijdens zwangerschap uit te sluiten.

#### Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat voorgeschreven krijgen, dienen zonder onderbreking effectieve anticonceptie te gebruiken voor de gehele duur van de behandeling met valproaat. Deze patiënten dienen duidelijke informatie te ontvangen over het voorkomen van zwangerschap en moeten worden doorverwezen voor advies over anticonceptiemiddelen indien zij geen effectieve anticonceptie gebruiken. Ten minste één effectieve anticonceptiemethode (bij voorkeur een gebruikersonafhankelijke vorm zoals een intra-uteriene methode of implantaat) of twee aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, dienen te worden gebruikt. Bij elk geval dienen de individuele omstandigheden in overweging te worden genomen bij het kiezen van een anticonceptiemethode, waarbij de patiënt aan het gesprek dient deel te nemen, om zeker te zijn van haar betrokkenheid en instemming met de gekozen methode. Zelfs bij het optreden van amenorroe dient de patiënt het advies over effectieve anticonceptie op te volgen.

#### Oestrogeenbevattende producten



<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 9 van 23

Gelijktijdig gebruik met oestrogeenbevattende producten, inclusief oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva, kan mogelijk resulteren in een verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers dienen de klinische respons (controle van epileptische aanvallen of stemmingswisselingen) te controleren bij het starten of staken van oestrogeenbevattende producten.

Valproaat daarentegen vermindert de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet.

#### Jaarlijkse beoordelingen van de behandeling door een specialist

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het “Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn” te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

#### Zwangerschapsplanning.

Voor de indicatie epilepsie: als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie (zie rubriek 4.6). Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongebooren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

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

#### In het geval van zwangerschap

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij valproaat gebruikt, dient zij onmiddellijk te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve opties in overweging te nemen. Zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### De apotheker dient zich ervan te verzekeren dat

- de Patiëntenkaart wordt verstrekt bij iedere afgifte van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
- de patiënt wordt geadviseerd om, in geval van een geplande of vermoede zwangerschap, niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk contact op te nemen met een specialist.

#### Educatief materiaal

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te helpen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te voorkomen, heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen educatief materiaal ter beschikking gesteld, als ondersteuning voor de waarschuwingen en om richtlijnen te bieden voor het gebruik van valproaat door vrouwen die zwanger kunnen worden, alsmede de details van het zwangerschapspreventieprogramma. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en die valproaat gebruiken, dienen een Informatiefolder voor de Patiënt en een Patiëntenkaart te ontvangen.

Een “Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn” dient te worden gebruikt bij initiatie van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 10 van 23

De behandeling met valproaat mag alleen worden voortgezet na een herevaluatie van de voordelen en risico's van de behandeling met valproaat voor de patiënt door een arts die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of bipolaire aandoeningen.

#### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300 mg

Dit middel bevat 27,8 mg natrium per tablet, equivalent aan 1,39% van de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 500 mg

Dit middel bevat 46,2 mg natrium per tablet, equivalent aan 2,31% van de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van valproaat op andere geneesmiddelen

- Neuroleptica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen

Natriumvalproaat kan het effect van andere psychotrope middelen zoals neuroleptica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen potentiëren; Klinische controle en eventuele aanpassing van de dosis is daarom aan te raden.

- Lithium

Natriumvalproaat heeft geen effect op lithiumserumconcentraties.

- Fenobarbital

Natriumvalproaat verhoogt de plasmaconcentraties van fenobarbital (door remming van de hepatische afbraak) waardoor sedatie kan optreden, vooral bij kinderen. Klinische controle wordt daarom aangeraden gedurende de eerste 15 dagen van de gelijktijdige therapie, waarbij de dosis fenobarbital in geval van sedatie onmiddellijk verlaagd dient te worden. Indien nodig worden plasmaspiegels van fenobarbital bepaald.

- Primidon

Natriumvalproaat verhoogt de plasmaconcentraties van primidon met een toename van de bijwerkingen ervan (sedatie). Deze interacties verdwijnen bij langer gebruik. Klinische controle wordt met name bij aanvang van gelijktijdige therapie aanbevolen. De dosering primidon dient waar nodig te worden aangepast.

- Fenytoïne

Natriumvalproaat verlaagt de totale plasmaconcentratie van fenytoïne. Het verhoogt de vrije vorm van fenytoïne met als gevolg mogelijk symptomen van overdosering (valproïnezuur neemt de plaats in van fenytoïne op de bindingsplaatsen van het plasma-eiwit en verlaagt de hepatische afbraak van fenytoïne). Klinische controle wordt daarom aangeraden. Wanneer plasmaspiegels van fenytoïne bepaald worden, dient de vrije vorm mee bepaald te worden.

- Carbamazepine

Klinische toxiciteit is gemeld bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en carbamazepine. Valproaat kan het toxische effect van carbamazepine versterken. Klinische controle wordt met name bij aanvang van gelijktijdige therapie aangeraden. De dosering dient waar nodig te worden aangepast.

- Lamotrigine

Natriumvalproaat vermindert het metabolisme van lamotrigine en verhoogt de gemiddelde halfwaardetijd

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 11 van 23

van lamotrigine met bijna het dubbele. Deze combinatie geeft een verhoogde kans op lamotriginetoxiciteit, in het bijzonder op ernstige huidreacties. Daarom wordt klinische controle aanbevolen en dient de dosering waar nodig te worden aangepast (dosering lamotrigine verlagen).

**- Zidovudine**

Valproaat kan de plasmaconcentraties van zidovudine verhogen, wat leidt tot toxiciteit door zidovudine. Een dosisverlaging van zidovudine kan noodzakelijk zijn.

**- Felbamaat**

Valproïnezuur kan de gemiddelde klaring van felbamaat tot 16% verminderen.

**- Olanzapine**

Valproïnezuur kan de olanzapineplasmaconcentraties verminderen.

**- Rufinamide:**

Valproïnezuur kan de plasmaspiegel van rufinamide verhogen. Deze verhoging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid moet worden betracht, vooral bij kinderen, omdat dit effect groter is in deze patiëntengroep.

**- Propofol**

Valproïnezuur kan de bloedspiegel van propofol verhogen. Bij gelijktijdige toediening met valproïnezuur dient een verlaging van de dosis propofol te worden overwogen.

**- Nimodipine:**

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met nimodipine en valproïnezuur kan de blootstelling aan nimodipine met 50% worden verhoogd. In het geval van hypotensie dient de dosis nimodipine hierom te worden verlaagd

**Effecten van andere geneesmiddelen op valproaat**

Anti-epileptica met een enzym-inducerend effect (onder andere fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) verlagen de serumconcentraties van valproïnezuur. In geval van gecombineerde therapie dienen de doseringen te worden aangepast aan de bloedspiegels en de klinische respons.

Daarentegen verlaagt de combinatie van felbamaat en valproaat de klaring van valproïnezuur met 22% tot 50%, en dientengevolge stijgt de plasmaconcentratie valproïnezuur. De dosering van valproïnezuur dient gecontroleerd te worden.

De spiegels van de metabolieten van valproïnezuur kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of fenobarbital. Daarom moeten patiënten die met deze twee geneesmiddelen worden behandeld nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie.

Mefloquine verhoogt het metabolisme van valproïnezuur en heeft een convulsief effect. Hierdoor kunnen zich bij gelijktijdige therapie epileptische aanvallen voordoen.

Bij gelijktijdig gebruik van valproaat en sterk eiwitgebonden middelen (zoals acetylsalicylzuur (aspirine)) kunnen de serumspiegels van ongebonden valproïnezuur verhoogd zijn.

Bij gelijktijdig gebruik van een vitamine K-antagonist dient de protrombine tijd nauwlettend gecontroleerd te worden.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 12 van 23

De plasmaspiegels van valproïnezuur kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van cimetidine of erythromycine (als gevolg van verminderd levermetabolisme).

Carbapenemen (panipenem, meropenem, imipenem):

Er is melding gemaakt van een afname in de concentratie van valproïnezuur in het bloed, wanneer dit gelijktijdig met carbapenemen wordt toegediend. Dit resulteerde in 60-100% lagere valproïnezuurconcentraties binnen twee dagen. Vanwege de snelle start en de hoge mate van de afname wordt gelijktijdige toediening van carbapenemen niet hanteerbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur (zie rubriek 4.4). Indien behandeling met deze antibiotica niet kan worden vermeden, moet nauwkeurige controle van natriumvalproaat bloedspiegels worden uitgevoerd.

Rifampicine kan de bloedspiegels van valproïnezuur verlagen, waardoor het therapeutische effect vermindert. Een aanpassing van de dosis valproïnezuur kan nodig zijn, als het gelijktijdig wordt gebruikt met rifampicine.

Proteaseremmers

Bij gelijktijdig gebruik verlagen proteaseremmers zoals lopinavir en ritonavir de plasmaspiegels van valproaat.

Colestyramine

Gelijktijdig gebruik van colestyramine kan leiden tot verlaging van de plasmaspiegel van valproaat.

Andere interacties:

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en topiramaat of acetazolamide is in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die beide geneesmiddelen gebruiken, dienen daarom nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie encefalopathie.

Quetiapine

Gelijktijdig gebruik van valproaat en quetiapine kan het risico op neutropenie/leukopenie verhogen.

Oestrogenbevattende producten, waaronder oestrogenbevattende hormonale anticonceptiva

Oestrogenen zijn inductoren van de UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isovormen die betrokken zijn bij valproaatglucuronidering en kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat zou resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk een verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubriek 4.4).

Overweeg controle van de valproaatserumspiegels.

Valproaat heeft geen enzym-inducerend effect; met als gevolg dat valproaat de effectiviteit van oestro-progestatieve middelen niet verlaagt bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken.

Gelijktijdige toediening van natriumvalproaat en valproïnezuur met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een verlaging van de plasmaconcentraties van natriumvalproaat en valproïnezuur veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en natriumvalproaat en valproïnezuur gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelniveaus moeten waar nodig worden gecontroleerd.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 13 van 23

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

#### Behandeling van epilepsie

- Valproaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is
- Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.4)

#### Behandeling van bipolaire stoornis

- Valproaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
- Valproaat is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubriek 4.3 en 4.4)

#### Teratogeniteit en effecten op de ontwikkeling

Zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat worden in verband gebracht met abnormale uitkomsten van de zwangerschap. De beschikbare gegevens suggereren dat een anti-epileptische polytherapie met valproaat gepaard gaat met een groter risico op congenitale misvormingen dan een monotherapie met valproaat. Van valproaat werd aangetoond dat het de placentabarière passeert, zowel bij dieren als bij mensen (zie rubriek 5.2).

Bij dieren: teratogene effecten zijn aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie paragraaf 5.3).

#### Congenitale misvormingen

Gegevens afgeleid uit een meta-analyse (van onder meer registers en cohortonderzoeken) lieten zien dat 10,73% van de kinderen van epileptische vrouwen die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld congenitale misvormingen heeft (95% BI: 8,16 - 13,29). Dit is een hoger risico op grote misvormingen dan voor de algemene populatie, voor wie het risico ongeveer 2-3% is.

Het risico op ernstige congenitale misvormingen bij kinderen na blootstelling in utero aan polytherapie met valproaat is hoger dan dat van anti-epileptica polytherapie zonder valproaat.

Het risico bij monotherapie met valproaat is dosisafhankelijk en de beschikbare gegevens suggereren dat het bij polytherapie met valproaat dosisafhankelijk is. Een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan echter niet worden vastgesteld.

Beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine en grote misvormingen. De vaakst voorkomende types misvormingen zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale dysmorfie, gespleten lip en verhemelte, craniostenose, cardiale, renale en urogenitale afwijkingen, afwijkingen aan de ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius) en meerdere anomalieën in verscheidene stelsels in het lichaam.

Blootstelling aan valproaat in utero kan ook leiden tot gehoorbeschadiging of doofheid als gevolg van misvorming van oren en/of neus (secundair effect) en/of directe toxiciteit betreffende de gehoorfunctie.

Gemelde gevallen beschrijven zowel unilaterale als bilaterale doofheid of gehoorbeschadiging. Niet voor alle gevallen werden resultaten gerapporteerd. Bij gevallen waarvan de resultaten wel werden gerapporteerd, is het merendeel niet hersteld.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 14 van 23

Blootstelling in utero aan valproaat kan leiden tot oogmisvormingen (waaronder colobomen, microftalmie) die zijn gemeld in combinatie met andere congenitale misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

#### Neurologische ontwikkelingsstoornissen

Gegevens lieten zien dat een blootstelling in utero aan valproaat schadelijke gevolgen kan hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van de dosis, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. Wanneer valproaat tijdens de zwangerschap wordt toegediend in polytherapie met andere anti-epileptica, waren de risico's op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen ook significant verhoogd in vergelijking met die bij kinderen uit de algemene bevolking of bij kinderen van onbehandelde moeders met epilepsie.

In welke periode van de zwangerschap er precies risico is op deze effecten, is onduidelijk en de mogelijkheid dat er de hele zwangerschap lang een risico is, kan niet worden uitgesloten.

Wanneer valproaat wordt toegediend in monotherapie toont onderzoek bij voorschoolse kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld, laat zien dat 30-40% van hen vertraging oploopt bij de vroege ontwikkeling zoals later leren lopen en spreken, lagere intellectuele vaardigheden, beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen) en geheugenproblemen.

Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten bij kinderen in een onderzoek met kinderen van 6 jaar met een voorgeschiedenis van blootstelling in utero aan valproaat bedroeg gemiddeld 7-10 punten minder dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica waren blootgesteld. Hoewel de rol van confounders (verstorende factoren) niet kan worden uitgesloten, is er bewijs bij kinderen die aan valproaat werden blootgesteld dat het risico op intellectuele beperkingen mogelijk los staat van het IQ van de moeder.

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

De beschikbare gegevens laten zien dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer meer) en autisme bij kinderen (ongeveer 5 keer meer) dan de algemene onderzoekspopulatie.

Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van symptomen van ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) (ongeveer 1,5 keer hoger) dan de niet-blootgestelde populatie in het onderzoek.

Vrouwelijke kinderen en vrouwen die zwanger kunnen worden (zie hierboven en rubriek 4.4).

#### *Indien een vrouw zwanger wil worden*

Voor de indicatie epilepsie: als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie (zie rubriek 4.4). Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming betreffende gezinsplanning.

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



<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 15 van 23

### *Zwangere vrouwen*

Valproaat voor de behandeling van bipolaire stoornis is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Valproaat voor de behandeling van epilepsie is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

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

- de laagst werkzame dosis te gebruiken en de dagelijkse dosis valproaat te verdelen in verschillende kleine doses om gedurende de dag in te nemen. Het gebruik van een formule met vertraagde afgifte kan voorkeur hebben boven andere formules voor behandeling, om hoge piekplasmaconcentraties te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Alle zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap. Gespecialiseerde prenatale opvolging moet plaatsvinden voor detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen.

Foliumzuursuppletie voorafgaand aan de zwangerschap kan zorgen voor een verlaging van het mogelijk bestaande risico op afwijkingen aan de neurale buis bij alle zwangerschappen.

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt foliumzuur echter niet preventief te werken voor de geboortefwijkingen of misvormingen ten gevolge van de blootstelling aan valproaat.

### Oestrogeenbevattende producten

Oestrogeenbevattende producten, waaronder oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva, kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat zou resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk een verminderde werkzaamheid van valproaat (rubriek 4.4 en 4.5).

### Risico's voor de neonaat

- Zeer zelden zijn gevallen van hemorragisch syndroom gemeld bij neonaten waarvan de moeders tijdens de zwangerschap valproaat hadden ingenomen. Dit hemorragisch syndroom houdt verband met trombocytopenie, hypofibrinogenemie en/of een afname van andere stollingsfactoren.
- Afibrinogenemie werd ook gemeld en kan fataal zijn. Dit syndroom dient echter onderscheiden te worden van de afname van vitamine K-factoren door fenobarbital en enzyminductoren. Daarom moeten het aantal bloedplaatjes, de plasmaconcentratie van fibrinogenen, stollingstesten en stollingsfactoren onderzocht worden bij neonaten.
- Er zijn gevallen van hypoglykemie gemeld bij neonaten waarvan de moeders tijdens het derde trimester van hun zwangerschap valproaat hadden ingenomen.
- Er zijn gevallen van hypothyreoïdie gemeld bij neonaten waarvan de moeders tijdens de zwangerschap valproaat hadden ingenomen.
- Ontwenningssverschijnselen (zoals met name agitatie, prikkelbaarheid, hyperexcitabiliteit, zenuwachtigheid, hyperkinesie, spierspanningsstoornissen, tremor, convulsies en eetstoornissen) kunnen optreden bij neonaten waarvan de moeders tijdens het laatste trimester van hun zwangerschap valproaat hadden ingenomen.

### Borstvoeding

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 16 van 23

Valproaat wordt uitgescheiden in de moedermelk in een concentratie van 1 tot 10% van de maternale serumconcentraties. Er werden hematologische stoornissen vastgesteld bij pasgeborenen/peuters van behandelde vrouwen die borstvoeding hadden gekregen (zie rubriek 4.8).

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Natriumvalproaat Chrono Aurobindo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Amenorroe, polycysteuze ovaria en verhoogde testosterongehaltes werden gemeld bij vrouwen die valproaat innamen (zie rubriek 4.8). De toediening van valproaat kan ook schadelijk zijn voor de vruchtbaarheid bij de man (zie rubriek 4.8). Vruchtbaarheidsstoornissen zijn in sommige gevallen reversibel ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Een beperkt aantal casusrapporten suggereert dat een sterke dosisverlaging de vruchtbaarheidsfunctie kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de reversibiliteit van mannelijke onvruchtbaarheid echter onbekend.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico van voorbijgaande slaperigheid, vooral in geval van anticonvulsieve polytherapie of associatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5).

#### **4.8 Bijwerkingen**

De MedDRA frequentie conventie is gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10,000$  tot  $< 1/1,000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10,000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Zelden: myelodysplastisch syndroom.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, trombocytopenie (zie rubriek 4.4)

Soms: leukopenie, pancytopenie.

Zelden: beenmergfalen waaronder zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, anemie macrocytair, macrocytose.

Endocriene aandoeningen

Soms: antidiuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisatie, acne, mannelijk alopeciapatroon, en/of androgenen verhoogd).

Zelden: hypothyroidie (zie rubriek 4.6).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hyponatriëmie, gewichtstoename\*

\* gewichtstoename dient nauwkeurig gevolgd te worden, omdat het een risicofactor is voor polycysteus-ovarium-syndroom (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 17 van 23

Zelden: hyperammoniëmie (zie rubriek 4.4), zwaarlijvigheid

\* Bij gevallen van geïsoleerde en matig ernstige hyperammoniëmie zonder symptomen of leverfunctiestoornissen is staken van de behandeling niet nodig. Hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen is ook gemeld. In dat geval dient verder onderzoek te worden overwogen.

Psychische stoornissen

Vaak: verwarde toestand, hallucinaties, agressie\*, agitatie\*, stoornis van aandacht\*

Zelden: abnormaal gedrag\*, psychomotorische hyperactiviteit\*, leerstoornis\*.

\* Deze bijwerkingen worden voornamelijk waargenomen bij de pediatrische populatie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: tremor

Vaak: extrapiramidale aandoening, stupor, somnolentie, convulsie\*, verminderd geheugen, hoofdpijn, nystagmus, duizeligheid na intraveneuze injectie (duizeligheid kan enkele minuten na de injectie optreden en verdwijnt gewoonlijk spontaan binnen enkele minuten).

Soms: coma\*, encefalopathie\*, lethargie\* (zie hieronder), reversibel parkinsonisme, ataxie, paresthesie

Soms: verergering van convulsies (zie rubriek 4.4)

Zelden: reversibele dementie geassocieerd met reversibele cerebrale atrofie, cognitieve aandoening, Diplopie.

Niet bekend: sedatie

\* Stupor en lethargie leidend tot voorbijgaande coma/encefalopathie met natriumvalproaat behandeling; geïsoleerde gevallen of gevallen die werden geassocieerd met een toename in het optreden van convulsies tijdens de therapie, omkeerbaar na stopzetting van de behandeling of verlaging van de dosering. Deze gevallen zijn vaak in verband gebracht met polytherapie (met name fenobarbital of topiramaat) of met een te snelle natriumvalproaat-dosisescalatie.

\* Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: gehoorverlies

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hemorragie (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

Soms: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: pleurale effusie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: nausea\*.

Vaak: braken, gingiva-aandoening (voornamelijk gingiva hyperplasie), stomatitis, maagpijn, bovenbuikpijn, diarree vaak optredend bij de start van de behandeling, maar verdwijnen meestal een paar dagen na stopzetting van de behandeling.

\* Ook gezien enkele minuten na intraveneuze injectie met een spontane resolutie binnen enkele minuten.

Soms: pancreatitis (soms fataal, zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: leverletsel (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: overgevoeligheid, tijdelijke en/of dosis gerelateerd haarverlies, nagelafwijking en nagelbedstoornis.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 18 van 23

Soms: angio-oedeem, rash, haaraandoening (waaronder haartextuur abnormaal, haarkleurveranderingen, haargroei abnormaal).

Zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met natriumvalproaat. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.

Zelden: systemische lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: urine-incontinentie

Zelden: enuresis, tubulo-interstitiële nefritis, syndroom van Fanconi (reversibel), maar het werkingsmechanisme is nog onduidelijk.

Soms: nierfalen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: dysmenorroe.

Soms: amenorroe.

Zelden: mannelijke onvruchtbaarheid, polycysteuze eierstokken.

Congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: hypothermie, niet-ernstig perifeer oedeem.

Onderzoeken

Zelden: stollingsfactoren verlaagd (ten minste een), abnormale coagulatie-tests (zoals protrombinetijd verlengd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, trombinetijd verlengd, INR verhoogd) (zie rubrieken 4.4 en 4.6), biotine-deficiëntie/biotinidase-deficiëntie.

Omdat valproaat voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd in de vorm van ketonlichamen, kan dit vals-positieve reacties in de ketonenlichaam testen in urine bij diabetespatiënten opleveren.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Symptomen van grote acute intoxicatie uiten zich gewoonlijk als coma met hypotonie van de spieren, hyporeflexie, miosis, gestoorde ademhalingsfuncties, metabole acidose, hypotensie en circulatoire collaps/shock. In enkele gevallen is een massale overdosis fataal gebleken; een gunstige uitkomst is echter gebruikelijk.

De symptomen kunnen echter variëren en toevallen zijn gemeld onder zeer hoge plasmaspiegels. Gevallen van intracraniale hypertensie gerelateerd aan cerebraal oedeem zijn gemeld. Het natrium in de valproaat formuleringen kan bij overdosering leiden tot hypernatriëmie.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 19 van 23

De behandeling van overdosering in het ziekenhuis moet symptomatisch zijn: maagspoeling, mogelijk tot 10 tot 12 uur na inname en cardio-respiratoire monitoring.

In enkele gevallen is naloxon succesvol toegepast.

Bij ernstige gevallen kan hemodialyse of hemoperfusie toegepast worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Centraal zenuwstelsel, Anti-epileptica en anticonvulsiva

ATC code: N03AG01

Breed-spectrum anti-epilepticum.

Uit farmacologisch onderzoek bij dieren is gebleken dat natriumvalproaat anticonvulsieve eigenschappen heeft bij verschillende vormen van experimentele epilepsie (gegeneraliseerde en partiële aanvallen). Eveneens manifesteert bij mensen de anti-epileptische activiteit van natriumvalproaat zich in de verschillende vormen van epilepsie.

Het meest waarschijnlijke werkingsmechanisme lijkt samen te hangen met potentiëring van GABA-erge signaalroute.

Naast de anticonvulsieve activiteit in diermodellen van tonische, clonische, partiële en complexe aanvallen, heeft valproaat anxiolytische en antidepressieve activiteit getoond in gevallen van angst en depressie. Zoals met andere anti-epileptica en lithium, is het werkingsmechanisme van valproaat niet volledig opgehelderd. Het bewezen vermogen om de remmende werking van GABA in het CZS te versterken lijkt echter een belangrijke rol te spelen, zowel bij de anti-epileptische als stemmingsstabiliserende effecten. Er zijn aanwijzingen dat valproïnezuur de GABA-concentraties in het CZS verhoogt en dat stemmingswisselingen verband houden met abnormaal lage GABA-waarden. Valproaat heeft ook aangetoond dat het buitensporige neurale activiteit vermindert, waarvan wordt aangenomen dat het bijdraagt aan de therapeutische effecten. Andere neurotransmitters naast GABA zijn waarschijnlijk betrokken bij stemmingswisselingen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

- De absolute biologische beschikbaarheid van natriumvalproaat is nagenoeg 100% na orale toediening.

Distributie

- Het distributievolume varieert van 0,1 tot 0,4 l/kg, suggererend dat de distributie voornamelijk beperkt is tot het bloed, met een snelle extracellulaire uitwisseling.

Bij mensen werd in verschillende publicaties de concentratie valproaat in de navelstreng van neonaten bij de bevalling beoordeeld. De serumconcentratie valproaat in de navelstreng, die de concentratie in de foetussen vertegenwoordigt, was vergelijkbaar met of iets hoger dan die bij de moeders.

Biotransformatie

De belangrijkste route voor de biotransformatie van valproaat is glucuronidering (~ 40%), voornamelijk via UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 20 van 23

De concentratie valproïnezuur in CSF (cerebrospinale vloeistof) is ongeveer gelijk aan de vrije plasmaconcentratie. Toediening van natriumvalproaat bij vrouwen die borstvoeding geven resulteert in de aanwezigheid van natriumvalproaat in de moedermelk in zeer lage concentraties (tussen 1 en 10% van de totale serumconcentratie).

- Na orale toediening wordt een steady-state plasmaspiegel snel bereikt (3-4 dagen).
- Valproaat eiwitbinding is erg belangrijk. Het is dosisafhankelijk en verzadigbaar.
- Het valproaat molecuul is dialyseerbaar en alleen de vrije fractie wordt uitgescheiden (ongeveer 10%).
- In tegenstelling tot de meeste andere anti-epileptica versnelt natriumvalproaat de eigen afbraak of die van andere stoffen zoals oestroprogestatieve middelen niet. Deze eigenschap is een gevolg van het ontbreken van een enzym inducerend effect via cytochroom P450.

#### Eliminatie

- De halfwaardetijd bedraagt 8 tot 20 uur. Bij kinderen is deze gewoonlijk korter.
- Na omzetting via glucuronidering en bèta-oxidatie wordt valproaat hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden

#### Pediatrische patiënten

Boven de 10 jaar hebben kinderen en adolescenten een valproaatklaring die vergelijkbaar is met die gerapporteerd bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar varieert de systemische klaring van valproaat met de leeftijd. Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 2 maanden oud is de klaring van valproaat verminderd in vergelijking met volwassenen en is deze het laagst direct na de geboorte. In een overzicht van de wetenschappelijke literatuur vertoonde de halfwaardetijd van valproaat bij zuigelingen jonger dan twee maanden een aanzienlijke variabiliteit, variërend van 1 tot 67 uur. Bij kinderen van 2 tot 10 jaar is de klaring van valproaat 50% hoger dan bij volwassenen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoeken tonen aan dat blootstelling aan valproaat in utero resulteert in morfologische en functionele veranderingen van het auditieve systeem bij muizen, ratten en konijnen. Tijdens onderzoek naar chronische toxiciteit werden verminderde spermatogenese en testiculaire atrofie aangetoond.

*In vivo* en *in vitro* studies hebben geen genotoxische effecten aangetoond.

Carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen hebben statistisch significant verhoogde incidentie van subcutane fibrosarcomen waargenomen bij mannelijke ratten en pulmonaire en hepatische adenomen en carcinomen bij mannelijke muizen aangetoond. Het belang voor klinisch gebruik en causaal verband tussen het verhoogde aantal tumoren bij mannelijke muizen en ratten en de blootstelling aan valproaat is nog onduidelijk.

Valproaat was niet mutageen in bacteriën en ook niet in de *in vitro*- muizenlymfoomtest en induceerde geen DNA-reparatie in primaire kweek van rattenhepatocyten. Echter *in vivo* zijn er tegenstrijdige resultaten verkregen bij teratogene doses, afhankelijk van de toedieningsroute. Na orale toediening, wat de belangrijkste toedieningsroute bij mensen is, veroorzaakte valproaat noch chromosoomafwijkingen in het beenmerg van ratten, noch dominante letale effecten bij muizen.

Bij knaagdieren zijn, na intraperitoneale injectie van valproaat verhoogde DNA-strengbreuken en chromosomale schade gemeld. Daarnaast werden in gepubliceerde studies een toegenomen zuster-chromatide-uitwisselingen waargenomen bij epileptische patiënten die werden blootgesteld aan valproaat in vergelijking met gezonde personen die niet werden behandeld. Er zijn echter conflicterende resultaten gevonden bij het



<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 21 van 23

vergelijken van gegevens van epileptische patiënten die werden behandeld met valproaat met gegevens van niet behandelde epileptische patiënten. De klinische relevantie van deze DNA-/chromosoombevindingen is niet bekend.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaalrisico voor mensen op basis van conventionele carcinogeniciteitsstudies.

#### Reproductietoxicologie

Valproaat induceert teratogene effecten (misvormingen van meerdere orgaansystemen) bij muizen, ratten en konijnen.

Gedragsafwijkingen zijn gemeld bij eerste generatie nakomelingen van muizen en ratten na in utero blootstelling. Bij muizen zijn er ook een aantal gedragsveranderingen waargenomen in de 2e generatie, en deze waren minder uitgesproken in de 3e generatie, na een acute in utero blootstelling aan teratogene doses in de baarmoeder van de eerste generatie. De onderliggende werkingsmechanismen en de klinische relevantie van deze bevindingen voor mensen zijn onbekend.

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden testiculaire degeneratie/atrofie of spermatogenesefwijkingen en een afname in het gewicht van de testes gemeld bij volwassen ratten en honden na orale toediening in doses van respectievelijk 1250 mg/kg/dag en 150 mg/kg/dag.

Bij juveniele ratten werd alleen een afname in het gewicht van de testes waargenomen bij doses die de maximaal getolereerde dosis overschreden (vanaf 240 mg/kg/dag intraperitoneaal of intraveneus) en zonder gerelateerde histopathologische veranderingen. Bij getolereerde doses (tot 90 mg/kg/dag) werden geen effecten waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen. Op basis van deze gegevens werden jonge dieren niet vatbaarder geacht voor testiculaire bevindingen dan volwassen dieren. De relevantie van deze testiculaire bevindingen voor de pediatrie populatie is onbekend.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten veranderde valproaat bij doses tot 350 mg/kg/dag de mannelijke voortplantingsprestaties niet. Mannelijke infertiliteit werd echter geïdentificeerd als een ongewenst effect bij mensen (zie rubriek 4.6 en 4.8).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern:

gehydrateerd colloïdaal siliciumoxide  
Hypromellose type 2208 (15000 cps)  
Hypromellose type 2910 (4000 cps)  
Acesulfaamkalium

#### Tabletomhulling:

Natriumlaurylsulfaat  
Dibutylsebaaat  
Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer  
Magnesiumstearaat  
Titaniumdioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 22 van 23

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Natriumvalproaat Chrono Aurobindo tabletten met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen (Alu-Alu) en flacons (witte ondoorzichtige HDPE container en witte ondoorzichtige polypropyleen container afgesloten met een ondoorzichtige polypropyleen dop met silica gel als droogmiddel.

#### Blister verpakkingsgrootten:

300 mg: 20, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten met verlengde afgifte

500 mg: 30, 40, 50, 60, 90 en 100 tabletten met verlengde afgifte

#### Flacon verpakkingsgrootten:

28 tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123405: Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300 mg, tabletten met verlengde afgifte

RVG 123719: Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2019.

Datum van laatste verlenging: 24 juli 2024

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<b>Natriumvalproaat Chrono Aurobindo 300, 500 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 123405, RVG 123719</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2401      Pag. 23 van 23

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 6 december 2023