

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumvalproaat Seacross 100 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 100 mg natriumvalproaat.

Elke flacon van 3 ml bevat 300 mg natriumvalproaat.

Elke flacon van 4 ml bevat 400 mg natriumvalproaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat ongeveer 13,9 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Een heldere kleurloze oplossing met pH 7,0-9,0 en osmolaliteit van 1400-1900 mOsm/kg.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Natriumvalproaat Seacross is geïndiceerd voor patiënten met epilepsie die tevreden zijn met de behandeling van orale doses natriumvalproaatbevattende geneesmiddelen bij wie orale toediening tijdelijk niet mogelijk is, of voor noodsituaties die een snelle aanvangdosis vereisen, voor de behandeling van:

- gegeneraliseerde aanvallen, waaronder absence-epilepsie, myoclonische aanvallen en tonisch-clonische aanvallen;
- focale en secundaire gegeneraliseerde aanvallen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dagelijkse doseringsvereisten variëren afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht.

De gemiddelde aanbevolen dagelijkse dosering tijdens langdurige therapie is:

Kinderen (28 dagen tot 11 jaar): 20-30 mg natriumvalproaat per kg lichaamsgewicht

Adolescenten (12 tot 17 jaar): 25 mg natriumvalproaat per kg lichaamsgewicht

Volwassenen (≥ 18 jaar): 20 mg natriumvalproaat per kg lichaamsgewicht

Adolescenten en volwassenen

Patiënten die tevreden zijn met de behandeling met orale natriumvalproaat kunnen de huidige dosering 4 tot 6 uur na de laatste orale dosering voortzetten:

- met een continue infusie gedurende meer dan 24 uur;
- of verdeeld in 4 infusies van een uur per dag.

Patiënten die nog niet met natriumvalproaat zijn behandeld, kunnen een langzame intraveneuze injectie van 10 mg/kg krijgen gedurende 3 tot 5 minuten, gevolgd door een continue infusie van 1 mg/kg/uur (tot een maximum van 25 mg/kg/dag) vanaf 30 minuten na het einde van de bolus.

Bepaling van de plasmaspiegels van natriumvalproaat kan worden overwogen in gevallen waarin de epileptische aanvallen niet voldoende onder controle zijn of als bijwerkingen worden vermoed.

Het hervatten van de behandeling met een orale toediening moet zo snel mogelijk worden overwogen.

Pediatrische populatie

De dagelijkse behoefte van een kind is meestal 20 tot 30 mg/kg/dag. Als er binnen dit bereik geen adequate controle wordt bereikt, kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg/kg/dag, maar alleen bij patiënten bij wie de plasmavalproïnezuurspiegels kunnen worden gecontroleerd.

Meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Valproaat moet worden geïnitieerd en gecontroleerd door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet worden verdragen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Valproaat wordt voorgeschreven en verstrekt volgens het Valproaat-zwangerschapspreventieprogramma (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het voordeel en het risico moeten zorgvuldig worden heroverwogen bij regelmatige behandelingsevaluaties.

Valproaat kan het beste worden behandeld als monotherapie in de laagste effectieve dosering, indien mogelijk, als een formulering met verlengde afgifte. De dagelijkse

dosering moet worden verdeeld over ten minste twee enkelvoudige doseringen (zie rubriek 4.6).

Mannen

Het wordt aanbevolen om valproaat te initiëren en te begeleiden door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Gebruikt bij ouderen

Hoewel de farmacokinetiek van valproaat bij oudere volwassenen is veranderd, is de klinische betekenis ervan beperkt en moet de dosering worden bepaald door middel van aanvalscntrole. Bij ouderen neemt het distributievolume toe, neemt de binding aan serumalbumine af en neemt het aandeel vrije geneesmiddel toe. Dit zal van invloed zijn op de klinische interpretatie van plasmavalproïnezuurspiegels.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan het nodig zijn om de dosering verlagen of de dosering bij patiënten die hemodialyse ondergaan te verhogen. Valproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). Dosering moet worden aangepast aan de hand van de klinische controle van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Natriumvalproaat Seacross is voor intraveneuze injectie of infusie. Elke flacon met Natriumvalproaat Seacross is slechts voor injectie met een enkele dosering.

Natriumvalproaat Seacross mag niet via dezelfde IV-lijn worden toegediend als andere IV-toevoegingsmiddelen. De intraveneuze oplossing is geschikt voor infusie in polypropyleen, polyethyleen of glazen containers.

Natriumvalproaat Seacross kan worden gegeven door directe langzame intraveneuze injectie of door infusie met een afzonderlijke intraveneuze lijn in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucoseoplossing voor injectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Natriumvalproaat Seacross is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden voor zwangerschapspreventieprogramma's is voldaan (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- overgevoeligheid voor natriumvalproaat of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- actieve leverziekte.
- persoonlijke of familiegeschiedenis van ernstige leverdisfunctie, met name geneesmiddelgerelateerd

- porfyrie.
- valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale ziekten hebben veroorzaakt door mutaties in het nucleaire gen dat codeert voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), zoals Syndroom van Alpers-Hutenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar van wie gedacht wordt dat ze een POLG-gerelateerde ziekte hebben (zie rubriek 4.4).
- patiënten met bekende ureumcyclusstoornissen (zie rubriek 4.4).
- patiënten met ongecorrigeerde systemische primaire carnitinetekort (zie rubriek '4.4 Patiënten met een risico op hypocarnitemie')
- gebruik in combinatie met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschapspreventieprogramma

Valproaat heeft een hoog teratogeen potentieel en kinderen die in utero aan valproaat worden blootgesteld, lopen een hoog risico op aangeboren misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.6).

Natriumvalproaat Seacross is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

Behandeling van epilepsie

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

Voorwaarden voor zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver moet ervoor zorgen dat:

- individuele omstandigheden in elk geval worden beoordeeld en de patiënt bij de discussie wordt betrokken om haar deelname te garanderen, behandelingsopties te bespreken en ervoor te zorgen dat ze de risico's en de maatregelen begrijpt die nodig zijn om deze te minimaliseren.
- alle vrouwen worden beoordeeld op de kans op zwangerschap.
- de patiënt de risico's van aangeboren misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrepen en erkend heeft, inclusief de omvang van deze risico's bij kinderen die *in utero* aan valproaat zijn blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstesten te ondergaan voordat de behandeling wordt gestart en, indien van toepassing, tijdens de behandeling.
- de patiënt geïnformeerd wordt over anticonceptie en dat de patiënt in staat is om te voldoen aan de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken (zie het gedeelte anticonceptie van deze waarschuwing in kader voor details) zonder

onderbreking tijdens de gehele duur van de behandeling met valproaat.

- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste jaarlijkse) evaluaties van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk een arts te raadplegen bij het plannen van een zwangerschap voor overleg en om te kunnen overstappen op alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan de zwangerschap, en voordat de anticonceptie wordt stopgezet.
- de patiënt begrijpt dat het in geval van zwangerschap het noodzakelijk is om haar arts dringend te raadplegen.
- de patiënt de patiëntengids heeft ontvangen.
- de patiënt heeft erkend dat zij de gevaren en de nodige voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik van valproaat heeft begrepen (Jaarlijks Risico-erkenningformulier).

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

Meisjes

- De voorschrijvers moeten ervoor zorgen dat de ouders/verzorgers van meisjes begrijpen om contact op te nemen met de specialist zodra het meisje dat valproaat gebruikt menarche ervaart.
- De voorschrijver moet ervoor zorgen dat ouders/verzorgers van meisjes die de menarche hebben doorgemaakt, uitgebreide informatie krijgen over de risico's van aangeboren misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de omvang van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat zijn blootgesteld.
- Bij patiënten met menarche moet de voorschrijvende specialist jaarlijks de noodzaak van een behandeling met valproaat opnieuw beoordelen en alternatieve behandelingsopties overwegen. Als valproaat de enige geschikte behandeling is, moet de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptie en alle andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma worden besproken. De specialist moet er alles aan doen om de meisjes over te schakelen op alternatieve behandelingen voordat ze volwassen zijn.

Zwangerschapstest

Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat de behandeling met valproaat wordt begonnen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen de behandeling met valproaat niet starten zonder een negatieve zwangerschapstest (plasmazwangerschapstest), die door een zorgverlener is bevestigd, om onbedoeld gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap uit te sluiten.

Anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die valproaat voorgeschreven krijgen, moeten tijdens de gehele behandeling met valproaat zonder onderbreking effectieve anticonceptie gebruiken. Deze patiënten moeten uitgebreide informatie krijgen over zwangerschapspreventie en moeten worden doorverwezen voor anticonceptieadvies

als ze geen effectieve anticonceptie gebruiken. Er moet ten minste één effectieve anticonceptiemethode worden gebruikt (bij voorkeur een gebruikersonafhankelijke vorm, zoals een intra-uterien apparaat of implantaat) of twee aanvullende vormen van anticonceptie, met inbegrip van een barrièremethode. Bij het bespreken van de keuze van de anticonceptiemethode met de patiënt, moeten individuele omstandigheden in elk geval worden beoordeeld om de deelname van de patiënt en de naleving van de gekozen maatregel te garanderen. Zelfs als ze amenorroe heeft, moet ze al het advies over effectieve anticonceptie opvolgen.

Oestrogeenbevattende producten

Gelijktijdig gebruik van oestrogeenbevattende producten, waaronder oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva, kan leiden tot een verminderde valproaatefficiëntie (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers moeten de klinische respons (aanvalscontrole of emotionele controle) controleren bij het starten of stoppen met oestrogeenbevattende producten.

Omgekeerd vermindert valproaat de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet.

Jaarlijkse behandelbeoordelingen door een specialist

De specialist moet ten minste jaarlijks controleren of valproaat de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist moet het jaarlijkse risicobevestigingsformulier aan het begin en bij elke jaarlijkse beoordeling bespreken en ervoor zorgen dat de patiënt de inhoud ervan heeft begrepen.

Zwangerschapsplanning.

Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moet een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie, de behandeling met valproaat opnieuw evalueren en alternatieve behandelingsopties overwegen. Alles moet in het werk worden gesteld om over te schakelen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan de zwangerschap en voordat de anticonceptie wordt gestopt (zie rubriek 4.6). Als conversie niet mogelijk is, moet de vrouw verdere begeleiding krijgen over de risico's van valproaat voor haar ongeboren baby om haar te ondersteunen bij het nemen van een weloverwogen beslissing over gezinsplanning.

Bij zwangerschap

Als een vrouw die valproaat gebruikt zwanger wordt, moet ze onmiddellijk worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met valproaat opnieuw te evalueren en alternatieve opties te overwegen. De patiënten met een valproaat blootgestelde zwangerschappen en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist met ervaring in verloskunde voor evaluatie en begeleiding van de blootgestelde zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Apothekers moeten ervoor zorgen dat

- elke valproaatdosering op de patiëntenkaart staat en de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
- de patiënten wordt geadviseerd niet te stoppen met het valproaatgeneesmiddel en onmiddellijk contact op te nemen met een specialist als zwangerschap gepland of

vermoed wordt.

Onderwijsmateriaal

Om zorgprofessionals en patiënten te helpen om blootstelling aan valproaat te vermijden tijdens de zwangerschap, heeft de vergunninghouder onderwijsmateriaal verstrekt om waarschuwingen te versterken en richtlijnen te geven over het gebruik van valproaat bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, evenals details over het zwangerschapspreventieprogramma. Patiëntenrichtlijnen en patiëntenkaarten moeten worden verstrekt aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd die valproaat gebruiken.

Aan het begin van de behandeling en tijdens de behandeling met valproaat moet jaarlijks een risicobevestigingsvorm worden gebruikt, dat jaarlijks door de specialist wordt beoordeeld.

Gebruik bij mannelijke patiënten

Een retrospectieve observationele studie toonde aan dat kinderen van mannen die binnen 3 maanden voor de conceptie met valproaat werden behandeld, een verhoogd risico liepen op het ontwikkelen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) in vergelijking met kinderen van mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam (zie rubriek 4.6).

Als voorzorgsmaatregel dienen voorschrijvers mannelijke patiënten te informeren over dit potentiële risico (zie rubriek 4.6) en de noodzaak te bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, met inbegrip van vrouwelijke partners, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na het stoppen van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig worden beoordeeld door hun voorschrijver om te beoordelen of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn een kind te verwekken, moeten passende behandelingsopties worden overwogen en besproken met de mannelijke patiënten. Individuele omstandigheden moeten in elk geval worden beoordeeld. Het is raadzaam om, indien van toepassing, advies in te winnen bij een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie.

Er is onderwijsmateriaal beschikbaar voor zorgprofessionals en mannelijke patiënten. Er moet een patiëntengids worden verstrekt aan mannelijke patiënten die valproaat gebruiken.

Stoppen van de behandeling

Stopzetting van de behandeling kan leiden tot een onmiddellijke terugval van de onderliggende symptomen; daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het overwegen van stopzetting van behandeling.

Carbapenems-agenten

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur/natriumvalproaat en carbapenems-agenten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Ernstige leverschade:

Voorvallen:

Ernstige leverschade, waaronder leverfalen, dat soms tot de dood leidt, is specifiek gemeld. Ervaring met epilepsie heeft aangetoond dat patiënten met het grootste risico, vooral in het geval van meerdere anticonvulsieve therapie, zuigelingen zijn, vooral jonge kinderen jonger dan 3 jaar, evenals patiënten met ernstige epileptische stoornissen, organische hersenziekte, mentale retardatie en/of aangeboren stofwisselingsstoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitinetekort, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4) of degeneratieve ziekte.

Na de leeftijd van 3 jaar nemen het aantal voorvallen aanzienlijk af en nemen ze geleidelijk af met de leeftijd. In de meeste gevallen treedt deze leverschade op in de eerste 6 maanden van de behandeling, met een maximale risicoperiode van 2-12 weken.

Suggestieve tekenen:

Klinische symptomen zijn essentieel voor een vroege diagnose. In het bijzonder de volgende aandoeningen die aan geelzucht kunnen voorafgaan, moeten in aanmerking worden genomen, vooral bij risicopatiënten (zie hierboven: 'Voorvallen'):

- niet-specifieke symptomen, die meestal plotseling beginnen, zoals asthenie, malaise, anorexia, lethargie, oedeem en slaperigheid, die soms worden geassocieerd met herhaald braken en buikpijn.
- bij patiënten met epilepsie, herhaling van aanvallen.

Deze zijn een teken dat het geneesmiddel onmiddellijk moet worden gestopt.

Patiënten (of hun gezin voor kinderen) moeten worden geïnstrueerd om dergelijke tekenen aan een arts te melden zodra ze zich ontwikkelen. Onderzoeken, waaronder klinisch onderzoek en biologische beoordeling van de leverfunctie, moeten onmiddellijk worden uitgevoerd.

Detectie:

De leverfunctie moet voorafgaand aan de behandeling worden gemeten en vervolgens periodiek worden gecontroleerd gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling, vooral bij degenen die het meeste risico lijken te lopen en bij degenen met een voorgeschiedenis van leverziekte. De levercontrole dient zo nodig te worden hervat wanneer bekend is dat er veranderingen in gelijktijdige geneesmiddelen (doseringstoename of -toevoegingen) optreden die de lever beïnvloeden (zie ook rubriek 4.5 'Risico op leverschade').

Zoals bij de meeste anti-epileptica, komen verhoogde leverenzymen vaak voor, vooral aan het begin van de therapie; ze zijn ook van voorbijgaande aard.

Bij deze patiënten wordt uitgebreidere biologische onderzoeken (inclusief protrombinesnelheid) aanbevolen; een afname van dosering kan worden overwogen en testen moeten worden herhaald indien nodig.

In de gebruikelijke onderzoeken zijn testen die de eiwitsynthese weerspiegelen, met name de protrombinesnelheid, het meest relevant.

Bevestiging van een abnormaal lage protrombinesnelheid, vooral in relatie tot andere biologische afwijkingen (duidelijke afname van fibrinogeen- en stollingsfactoren; toename van bilirubinespiegels en transaminasen) vereisen stopzetting van de behandeling met valproaat.

Als voorzorgsmaatregel moeten salicylaten ook worden stopgezet als ze tegelijkertijd worden ingenomen, omdat ze dezelfde metabole route volgen.

Pancreatitis

Ernstige pancreatitis, die tot dodelijke slachtoffers kan leiden, is zeer zelden gemeld. Patiënten die acute buikpijn ervaren, moeten een snelle medische evaluatie ondergaan. Jonge kinderen lopen een bijzonder risico; dit risico neemt af met de leeftijd. Ernstige aanvallen en ernstig neurologisch letsel in combinatie met anticonvulsieve therapie kunnen risicofactoren zijn. Leverfalen met pancreatitis verhoogt het risico op fatale afloop. In het geval van pancreatitis moet de behandeling met valproaat worden stopgezet.

Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn bij sommige indicaties gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica toonde ook een lichte toename van het risico op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Het mechanisme van dit risico is niet goed begrepen en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico op valproaat niet uit. Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, en moet een passende behandeling worden overwogen. Als er tekenen van suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag aanwezig zijn, moet patiënten (en verzorgers van de patiënten) worden geadviseerd om medisch advies in te winnen.

Alcohol

Alcohol wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met valproaat.

Kinderen

Wanneer valproaat wordt voorgeschreven, wordt monotherapie aanbevolen voor kinderen jonger dan 3 jaar, maar de potentiële voordelen van valproaat moeten worden afgewogen tegen het risico op leverschade of pancreatitis bij dergelijke patiënten voordat met de behandeling wordt begonnen (zie rubriek 4.4 'Ernstige leverschade' en zie ook rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van salicylaten bij kinderen jonger dan 3 jaar dient te worden vermeden vanwege het risico op levertoxiciteit (zie ook rubriek 4.5).

Hematologische testen

Bloedtesten (aantal bloedcellen, inclusief aantal bloedplaatjes, bloedingstijd en stollingstesten) worden aanbevolen vóór aanvang van de behandeling of voorafgaand aan de operatie, evenals in aanwezigheid van spontane blauwe plekken of bloedingen (zie rubriek 4.8).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie kan het nodig zijn de dosering te verlagen. Omdat de controle van plasmaconcentraties misleidend kan zijn, moeten de dosering worden aangepast op basis van klinische controle (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Systemische lupus erythematoses

Hoewel immuunstoornissen slechts zelden worden opgemerkt tijdens het gebruik van valproaat, moeten de potentiële voordelen van valproaat worden afgewogen tegen de risico's bij patiënten met systemische lupus erythematoses (zie ook rubriek 4.8).

Hyperammonemie

Wanneer een enzymatisch tekort aan de ureumcyclus wordt vermoed, moeten voorafgaand aan de behandeling metaboolonderzoeken worden uitgevoerd, aangezien het risico op hyperammonemie met valproaat.

Diabetische patiënten

Valproaat wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren en deels in de vorm van ketonlichamen; dit kan vals-positieven opleveren bij urinetesten van mogelijke diabetes.

Gewichtstoename

Patiënten moeten aan het begin van de behandeling worden gewaarschuwd voor het risico op gewichtstoename en er moeten passende strategieën worden gevolgd om dit te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale ziekte

Valproaat kan klinische tekenen van onderliggende mitochondriale ziekten veroorzaken of verergeren, veroorzaakt door mutaties in het POLG-gen dat wordt gecodeerd door mitochondriaal DNA en de mitochondriale kern. In het bijzonder komen valproaat-geïnduceerd acuut leverfalen en levergerelateerde mortaliteit vaker voor bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen veroorzaakt door mutaties in het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), zoals Syndroom van Alpers-Hutenlocher.

POLG-gerelateerde aandoeningen moeten worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of suggestieve symptomen van een POLG-gerelateerde stoornis, waaronder, maar niet beperkt tot, onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus, ontwikkelingsvertragingen, psychomotorische regressie, axonale sensomotorische neuropathie, cerebellaire ataxiemyopathie, ophthalmoplegie of complexe migraine met occipitale aura. Testen op POLG-mutaties dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk om de stoornissen te diagnosticeren en te evalueren (zie rubriek 4.3).

Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie

Wanneer een enzymatische tekort aan de ureumcyclus wordt vermoed, moeten voorafgaand aan de behandeling metaboolonderzoeken worden uitgevoerd, omdat valproaat het risico op hyperammoniëmie met zich meebrengt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Patiënten met een risico op hypocarnitinemie

Toediening van valproaat kan het ontstaan of verergeren van hypocarnitinemie veroorzaken, wat kan leiden tot hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammonemische encefalopathie). Andere symptomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglykemie, myopathie waaronder cardiomyopathie, rabdomyolyse, Fanconi-syndroom zijn ook waargenomen, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren voor hypocarnitinemie of reeds bestaande hypocarnitinemie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypocarnitinemie na behandeling met valproaat zijn onder meer patiënten met stofwisselingsstoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen geassocieerd met carnitine (zie ook rubriek 4.4 'Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale ziekte' en 'Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie'), stoornis in de voedingsinname van carnitine, patiënten jonger dan 10 jaar, gelijktijdig gebruik van met pivalaat geconjugeerde geneesmiddelen of van andere anti-epileptica.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk tekenen van hyperammoniëmie te melden, zoals ataxie, verminderd bewustzijn, braken. Suppletie met carnitine moet worden overwogen wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen. Patiënten met een systemische primaire carnitinetekort met gecorrigeerde hypocarnitinemie mogen alleen met valproaat worden behandeld als de voordelen van valproaatbehandeling opwegen tegen de risico's bij deze patiënten en er geen andere behandelingsopties zijn. Bij deze patiënten dient carnitine te worden gecontroleerd. Patiënten met onderliggende carnitinepalmitoyltransferase (CPT) type II-tekort moeten worden gewaarschuwd voor een groter risico op rabdomyolyse tijdens het gebruik van valproaat. Bij deze patiënten dient suppletie met carnitine te worden overwogen. Zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9.

Verergerde stuiptrekkingen

Net als bij andere anti-epileptica kunnen sommige patiënten, in plaats van verbetering, een omkeerbare verslechtering van de frequentie en ernst van de stuiptrekking ervaren (inclusief status epilepticus), of het begin van een nieuw type stuiptrekking met valproaat. Als de stuiptrekkingen verergeren, moeten de patiënten worden geadviseerd onmiddellijk hun arts te raadplegen (zie rubriek 4.8).

Ernstige bijwerkingen van de huid en angio-oedeem

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse effects, SCAR's) zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme en angio-oedeem zijn gemeld in relatie met valproaatbehandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en nauwlettend worden opgevolgd. In het geval dat tekenen van SCAR's of angio-oedeem worden waargenomen, is een onmiddellijke beoordeling nodig en moet de behandeling worden stopgezet als de diagnose van SCAR's of angio-oedeem wordt bevestigd.

Natriumvalproaat Seacross bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 13,9 mg natrium per ml, wat overeenkomt met 0,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriuminname van 2 g voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van Natriumvalproaat Seacross op andere geneesmiddelen

Antipsychotica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen

Valproaat kan het effect van andere psychotropen, zoals antipsychotica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen, versterken; daarom wordt klinische controle geadviseerd en moet de dosering van de andere psychotropen worden aangepast, indien nodig.

In het bijzonder toonde een klinische studie aan dat de toevoeging van olanzapine aan de behandeling met valproaat het risico op bepaalde bijwerkingen van olanzapine aanzienlijk kan verhogen.

Lithium

Valproaat heeft geen effect op de serumlithiumspiegels.

Fenobarbital

Valproaat verhoogt de plasmaconcentratie van fenobarbital (als gevolg van remming van leverkatabolisme) en sedatie kan optreden, vooral bij kinderen. Daarom wordt aanbevolen om klinische controle uit te voeren tijdens de eerste 15 dagen van gecombineerde behandeling met onmiddellijke afname van de fenobarbitaldoseringen indien sedatie optreedt en om de plasmaspiegels van fenobarbital te bepalen indien nodig.

Primidon

Valproaat verhoogt de plasmaspiegels van primidon en verergert de bijwerkingen ervan (bijv. sedatie); deze tekenen houden op bij langdurige behandeling. Klinische controle wordt vooral aanbevolen aan het begin van de gecombineerde therapie met aanpassing van dosering, indien nodig.

Fenytoïne

Valproaat verlaagt de totale plasmaconcentraties van fenytoïne. Bovendien verhoogt valproaat de vrije vorm van fenytoïne met mogelijke symptomen van overdosering (valproïnezuur verdringt fenytoïne van zijn plasma-eiwitbindingsplaatsen en vermindert het hepatische katabolisme). Daarom wordt klinische controle aanbevolen; zodra de plasmaspiegels van fenytoïne zijn bepaald, moet de vrije vorm worden beoordeeld.

Carbamazepine

Klinische toxiciteit is gemeld wanneer valproaat gelijktijdig met carbamazepine werd toegediend, aangezien valproaat de toxische effecten van carbamazepine kan versterken. Klinische controle wordt vooral aanbevolen aan het begin van de gecombineerde therapie met aanpassing van dosering, indien nodig.

Lamotrigine

Valproaat verlaagt de stofwisseling van lamotrigine, waardoor de gemiddelde halfwaardetijd van lamotrigine bijna verdubbelt. Deze interactie kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van lamotrigine, met name ernstige huiduitslag. Daarom wordt klinische controle aanbevolen en moeten de doseringen worden aangepast (lamotriginedosering verlaagd), indien nodig.

Zidovudine

Valproaat kan de plasmaconcentratie van zidovudine verhogen, wat resulteert in een verhoogde toxiciteit van zidovudine. Het kan nodig zijn om de dosering van zidovudine te verlagen.

Felbamaat

Valproïnezuur verminderde de gemiddelde klaring van felbamaat met maximaal 16%

Bupropion (2B6 substraat)

Een studie van 5 patiënten toonde aan dat de AUC van de actieve metaboliet van bupropion bijna verdubbelde wanneer bupropion gelijktijdig werd toegediend met valproaat. Bij één patiënt werd een toename van de valproaatspiegels van bijna 30% waargenomen.

Olanzapine

Valproïnezuur kan de plasmaconcentratie van olanzapine verlagen. In een retrospectieve studie bij kinderen die valproïnezuur, olanzapine of beide geneesmiddelen tegelijkertijd gebruikten, bleek de combinatie de hepatotoxiciteit te verhogen (zie rubriek 4.4). Valproaat verlaagt de olanzapineconcentraties bij volwassenen (ongeveer 50%), wat in verband kan worden gebracht met een terugkeer van psychose. Het mechanisme achter deze interactie blijft onbekend.

Rufinamide

Valproïnezuur kan een toename van plasmaspiegels van Rufinamide veroorzaken. Deze toename is afhankelijk van de concentratie valproïnezuur. Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt, vooral bij kinderen, omdat het effect bij deze populatie groter is.

Propofol

Valproïnezuur kan een toename van de bloedspiegels van ongeconjugeerd propofol veroorzaken. In klinische studies was de dosering van de propofol die nodig was voor algemene anesthesie bij patiënten die werden behandeld met valproïnezuur ongeveer 25-35% lager dan die van patiënten die niet werden behandeld met valproïnezuur. Bij

gebruik in combinatie met valproaat dient een afname van de dosering van de propofol te worden overwogen.

Nimodipine

Bij patiënten die worden behandeld met natriumvalproaat en nimodipine kan de blootstelling aan nimodipine met 50% worden verhoogd. Daarom moet in geval van hypotensie de dosering van de nimodipine worden verlaagd.

Vitamine K-afhankelijke anticoagulantia

Het anticoagulerende effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia kan worden verhoogd nadat valproïnezuur de plasma-eiwitbindingsplaatsen heeft verplaatst. De protrombinetijd moet nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Ethosuximide

Valproaat remt de stofwisseling van ethosuximide, wat het risico op bijwerkingen verhoogt. Patiënten die met valproaat en ethosuximide worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op veranderingen in serumconcentraties van beide geneesmiddelen.

Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Risico op afname van plasmaconcentraties en effectiviteit van anticonvulsivum.

Aztreonam

Er bestaat een risico op epileptische aanvallen als gevolg van de afname van de plasmaconcentratie van valproïnezuur.

Klinische controle, plasmadosering en mogelijke aanpassing van de anticonvulsieve dosering tijdens en na anti-infectieuze therapie.

Zonisamide

Verhoogde hyperammoniëmie met een verhoogd risico op encefalopathie.

Regelmatig klinische en biologische controle.

Clozapine

Gelijktijdige behandeling met valproaat en clozapine kan het risico op neutropenie en door clozapine geïnduceerde myocarditis verhogen. Als gelijktijdig gebruik van valproaat met clozapine noodzakelijk is, is zorgvuldige monitoring op beide bijwerkingen noodzakelijk.

Effect van andere geneesmiddelen op Natriumvalproaat Seacross

Anti-epileptica met enzyminducerend effect (inclusief *fenytoïne*, *fenobarbital*, *carbamazepine*) kunnen de serumconcentraties van valproïnezuur verlagen. In het

geval van gecombineerde therapie moeten de doseringen worden aangepast aan de klinische respons en de bloedspiegels.

Aan de andere kant kan de combinatie van **felbamaat** en valproaat de valproïnezuurklaring met 22% tot 50% verminderen, waardoor de plasmaconcentratie van valproïnezuur toeneemt. Valproaatdosering moet worden gecontroleerd.

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

Mefloquine en **chloroquine** verhogen de valproïnezuurstofwisseling en hebben een convulsie-veroorzakend effect. Ze kunnen de aanvalsdrempel verlagen; Daarom kunnen epileptische aanvallen optreden in het geval van gecombineerde therapie. Het kan nodig zijn de valproaatdosering dienovereenkomstig aan te passen.

Bij gelijktijdig gebruik van valproaat en **sterk eiwitgebonden agenten (bijv. aspirine)**, kunnen valproïnezuurvrije serumspiegels worden verhoogd.

Serumspiegels van valproïnezuur kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met **cimetidine, fluoxetine of erytromycine** (als gevolg van een verlaagd leverstofwisseling).

Carbapenem-agenten

Afnamen van bloedspiegels van valproïnezuur zijn gemeld wanneer valproïnezuur wordt gecombineerd met **carbapenem-agenten**, resulterend in een afname van 60-100% van valproïnezuurspiegels binnen twee dagen. Vanwege het snelle begin en de mate van afname worden carbapenem-agenten als onhandelbaar beschouwd bij patiënten gestabiliseerd met valproïnezuur en dienen daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Als de behandeling met deze antibiotica niet kunnen worden vermeden, moeten de bloedspiegels van valproaat nauwlettend worden gecontroleerd.

Cholestyramine

Cholestyramine kan een afname van de plasmavalproaatspiegels veroorzaken bij gelijktijdige toediening.

Rifampicine

Rifampicine kan de valproaatbloedspiegels verlagen, wat resulteert in een gebrek aan therapeutisch effect. Daarom kan een aanpassing van de valproaatdosering nodig zijn wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine.

Proteaseremmers

Proteaseremmers, zoals lopinavir en ritonavir, kan de plasmaspiegel van valproaat verlagen bij gelijktijdige toediening.

Metamizol

Bij gelijktijdige toediening kan metamizol de serumspiegels van valproaat verlagen, wat kan leiden tot een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid van

valproaat. Voorschrijvers dienen de klinische respons (aanvalscontrole of emotionele controle) te controleren en te overwegen de valproaatserumspiegels te controleren, indien nodig.

Methotrexaat

Sommige casusmeldingen beschrijven een significante afname van de valproaatserumspiegels na toediening van methotrexaat, met het optreden van aanvallen. Voorschrijvers dienen de klinische respons (aanvalscontrole of emotionele controle) te controleren en te overwegen de valproaatserumspiegels te controleren, indien nodig.

Andere interacties

Risico op leverschade

Het gelijktijdige gebruik van salicylaten dient te worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van valproaat en meervoudige anticonvulsieve therapie verhoogt het risico op leverschade, met name bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van toename van het transaminasenzym. In klinische onderzoeken waarin patiënten van alle leeftijden tegelijkertijd cannabidiol kregen in doseringen van 10 - 25 mg/kg en valproaat, nam ALT toe met meer dan 3 keer de bovengrens van normaal. Dit werd gemeld bij 19% van patiënten. Passende levercontrole moet worden uitgeoefend wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva met mogelijke hepatotoxiciteit, waaronder cannabidiol, en doseringsafnamen of stopzetting moeten worden overwogen in geval van significante afwijkingen van leverparameters (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden wanneer valproaat wordt gebruikt in combinatie met nieuwere anti-epileptica waarvoor de farmacodynamiek nog niet is vastgesteld.

Gelijktijdige toediening van valproaat en **topiramaat** of **acetazolamide** is in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die met deze twee geneesmiddelen worden behandeld, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hyperammonemische encefalopathie.

Quetiapine (CYP2C9 substraat)

Gelijktijdige toediening van valproaat en quetiapine kan het risico op neutropenie/leukopenie verhogen. In een *in-vivo* interactiestudies was er geen significante farmacokinetische interactie tussen quetiapine en valproaat.

Oestrogeenbevattende producten, waaronder oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva

Oestrogenen zijn inductoren van de isovormen van UDP-glucuronosyltransferase (UGT) tijdens glucuronidatie van valproaat en kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat resulteert in een afname van de serumvalproaatconcentraties en kan de valproaatwerkzaamheid verminderen (zie rubriek 4.4). Overweeg om de serumvalproaatspiegels te controleren.

Valproaat daarentegen heeft geen enzyminducerend effect; daarom vermindert valproaat de werkzaamheid van oestroprogestatieve agenten niet bij vrouwen die hormonale anticonceptie krijgen.

Pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van valproaat en pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen (bijv. cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmicillinam en pivampicilline) dient te worden vermeden omdat dit het risico op carnitinedepletie verhoogt (zie rubriek 4.4 'Patiënten met een risico op hypocarnitinemie'). Patiënten die gelijktijdige toediening niet kunnen vermijden, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypocarnitinemie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

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 voor het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Teratogene en ontwikkelingseffecten bij blootstelling in utero

Zwangerschap Blootstellingsrisico gerelateerd aan valproaat

Bij vrouwen, worden zowel valproaatmonotherapie en valproaatpolytherapie, inclusief andere anti-epileptica, vaak in verband gebracht met abnormale zwangerschapsuitkomsten. Beschikbare gegevens tonen een verhoogd risico op ernstige aangeboren misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij zowel valproaat als polytherapie in vergelijking met degenen die niet zijn blootgesteld aan valproaat. Valproaat bleekt de placentabarrière te passeren bij zowel diersoorten als mensen (zie rubriek 5.2).

Dierproeven: teratogene effecten zijn aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).

Aangeboren misvormingen door blootstelling aan utero

Een meta-analyse (inclusief registers en cohortstudies) toonde aan dat ongeveer 11% van de kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap aan valproaat als monotherapie waren blootgesteld, ernstige aangeboren misvormingen had. Dit is hoger dan het risico op ernstige misvormingen in de algemene bevolking (ongeveer 2-3%).

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

Dit risico is doseringsafhankelijk bij valproaatmonotherapie, en beschikbare gegevens suggereren dat het doseringsafhankelijk is bij valproaatpolytherapie. Het is echter niet mogelijk om een drempeldosering te bepalen waaronder geen risico bestaat.

Beschikbare gegevens tonen een verhoogde incidentie van lichte en ernstige misvormingen. De meest voorkomende soorten misvormingen zijn onder meer neurale buisdefecten, gezichtsdyshormisme, gespleten lip en gehemelte, craniale stenose, defecten van het hart, nieren en urogenitale organen, defecten van ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius) en meerdere afwijkingen waarbij verschillende lichaamssystemen betrokken zijn.

In-utero blootstelling aan valproaat kan ook oor- en/of neusmisvormingen veroorzaken die leiden tot slechthorendheid of doofheid (secundaire effecten) en/of directe toxiciteit voor de gehoorfunctie. Gevallen beschrijven zowel eenzijdige als bilaterale doofheid of slechthorendheid. Resultaten voor alle gevallen zijn niet gemeld. Toen de resultaten zijn gemeld, herstelden de meeste gevallen zich niet.

In-utero blootstelling aan valproaat kan leiden tot oogmisvormingen (inclusief darmtumoren en microftalmie) die samen met andere congenitale misvormingen zijn gemeld. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen als gevolg van in-utero blootstelling

Gegevens suggereren dat *in-utero* blootstelling aan valproaat de intellectuele en fysieke ontwikkeling van blootgestelde kinderen nadelig kan beïnvloeden. Het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (inclusief dat van autisme) lijkt doseringsafhankelijk te zijn wanneer valproaat wordt gebruikt bij monotherapie, maar een drempeldosering waaronder geen risico bestaat, kan niet worden vastgesteld op basis van beschikbare gegevens. Wanneer valproaat tijdens de zwangerschap in polytherapie wordt toegediend met andere anti-epileptica, de risico's van neuro-ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen waren ook significant verhoogd in vergelijking met die bij kinderen uit de algemene bevolking of geboren bij onbehandelde epileptische moeders.

De exacte zwangerschapsduur waarbij risico bestaat voor deze effecten is onzeker en de mogelijkheid van een risico gedurende de hele zwangerschap kan niet worden uitgesloten.

Wanneer valproaat wordt toegediend als monotherapie, blijkt uit studies bij kleuters die *in utero* zijn blootgesteld aan valproaat dat tot 30-40% vertraging oploopt in hun vroege ontwikkeling, zoals praten en later lopen, lagere intellectuele vaardigheden, slechte taalvaardigheid (spreken en begrijpen) en geheugenproblemen.

Intelligentiequotiënt (IQ) gemeten bij schoolgaande kinderen (6 jaar) met een voorgeschiedenis van *in utero* blootstelling aan valproaat was gemiddeld 7-10 punten lager dan die kinderen die werden blootgesteld aan andere anti-epileptica. Hoewel de rol van versturende factoren niet kan worden uitgesloten, zijn er bij kinderen die aan valproaat zijn blootgesteld aanwijzingen dat het risico op intellectuele beperking onafhankelijk kan zijn van het maternale IQ.

Er zijn beperkte gegevens over de resultaten op lange termijn.

Beschikbare gegevens van een op de bevolking gebaseerde studie suggereren dat kinderen die *in utero* aan valproaat zijn blootgesteld, een verhoogd risico hebben op autismespectrumstoornis (ongeveer 3-voudig) en autisme bij kinderen (ongeveer 5-voudig) in vergelijking met de niet-blootgestelde populatie in de studie.

Beschikbare gegevens uit een ander op de bevolking gebaseerde studie dat kinderen die *in utero* aan valproaat zijn blootgesteld, een hoger risico hebben op

aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) (ongeveer 1,5 keer) vergeleken met de niet-blootgestelde populatie in het onderzoek.

Vrouwelijke kinderen en vruchtbare vrouwen (zie hierboven en rubriek 4.4).

Als een vrouw van plan is zwanger te worden

Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moet een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie, de behandeling met valproaat opnieuw evalueren en alternatieve behandelingsopties overwegen. Alles moet in het werk worden gesteld om over te schakelen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan de zwangerschap en voordat de anticonceptie wordt gestopt (zie rubriek 4.4). Als conversie niet mogelijk is, moet de vrouw verdere begeleiding krijgen over de risico's van valproaat voor haar ongeboren baby om haar te ondersteunen bij het nemen van een weloverwogen beslissing over gezinsplanning.

Zwangere vrouwen

Valproaat is gecontra-indiceerd voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Als een vrouw die valproaat gebruikt, zwanger is, moet ze onmiddellijk worden doorverwezen naar een specialist om alternatieve behandelingsopties te overwegen. Tijdens de zwangerschap kunnen maternale tonisch clonische aanvallen en status epilepticus met hypoxie een speciaal risico op overlijden met zich meebrengen voor moeder en het ongeboren kind.

Als een zwangere vrouw, ondanks het bekende risico van valproaat tijdens de zwangerschap en na zorgvuldige overweging van alternatieve behandelingen, in bijzondere gevallen behandeld moet worden met valproaat voor epilepsie, wordt aanbevolen om:

- een minimale effectieve dosering te gebruiken en de dagelijkse dosering van valproaat te verdelen in een aantal kleine doseringen die worden ingenomen gedurende de dag. Het gebruik van een formulering met verlengde afgifte kan beter zijn dan andere behandelingsformuleringen om hoge piekplasmaconcentraties te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Alle patienten met die aan valproaat zijn blootgesteld tijdens de zwangerschap en hun partners moeten worden doorverwezen naar een specialist met verloskundige ervaring voor de evaluatie en begeleiding van de blootgestelde zwangerschap.

Gespecialiseerde prenatale controle moet worden uitgevoerd om het mogelijke optreden van neurale buisdefecten of andere misvormingen te detecteren.

Folaatsuppletie voorafgaande aan de zwangerschap kan het risico van neurale buisdefecten verminderen die bij alle zwangerschappen kunnen optreden. Het beschikbare bewijsmateriaal wijst er echter niet op dat het geboortefwijkingen, of misvormingen als gevolg van blootstelling aan valproaat, kan voorkomen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Oestrogeenbevattende producten

Oestrogeenbevattende producten, waaronder de oestrogeenbevattende hormonale anticonceptiva, kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat leidt tot lagere

serumconcentraties van valproaat en mogelijk tot een vermindering van de werkzaamheid van valproaat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Risico bij pasgeborenen

- Er zijn zeer zelden gevallen van hemorragisch syndroom gemeld bij pasgeborenen die valproaat tijdens de zwangerschap hebben ingenomen. Dit hemorragische syndroom wordt geassocieerd met trombocytopenie, hypofibrinogenemie, en/of een afname van andere stollingsfactoren. Afibrinogenemie is ook gemeld en kan fataal zijn. Dit syndroom moet echter worden onderscheiden van een afname van de vitamine k-factoren veroorzaakt door fenobarbital en andere enzymatische inductoren. Daarom moeten het aantal bloedplaatjes, de plasmaspiegel van fibrinogeen, stollingstesten en stollingsfactoren bij pasgeborenen worden onderzocht.
- Er zijn gevallen van hypoglykemie gemeld bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens het derde trimester van de zwangerschap valproaat heeft ingenomen.
- Er zijn gevallen van hypothyreoïdie gemeld bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap valproaat heeft ingenomen.
- Ontwenningssyndroom (zoals, in het bijzonder, agitatie, prikkelbaarheid, hyperexcitabiliteit, zenuwachtigheid, hyperkinesie, toniciteitsstoornissen, tremor, stuip trekkingen en voedingsstoornissen) kunnen voorkomen bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens het laatste trimester van de zwangerschap valproaat heeft ingenomen.

Mannen en potentieel risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders behandeld met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan conceptie

Een retrospectieve observatiestudie in 3 Scandinavische landen suggereert een hoger risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) bij kinderen (0 tot 11 jaar) van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan conceptie met valproaat als monotherapie zijn behandeld vergeleken met kinderen van mannen die met lamotrigine of levetiracetam werden behandeld als monotherapie, met een gepoolde aangepaste gevaarverhouding (HR) van 1,50 (95% BI: 1,09-2,07). Het aangepaste cumulatieve risico van NDD's varieerde tussen 4,0% en 5,6% in de valproaatgroep versus tussen 2,3% en 3,2% in de samengestelde lamotrigine/levetiracetam-groep. De studie was niet groot genoeg om de relatie met specifieke NDD-subtypes te onderzoeken en studiebeperkingen waren onder andere mogelijke verwarring door indicatie en verschillen in follow-up tijd tussen blootgestelde groepen. De gemiddelde follow-up tijd van kinderen in de valproaatgroep lag tussen 5,0 tot 9,2 jaar vergeleken met 4,8 tot 6,6 jaar voor kinderen uit de lamotrigine/levetiracetam-groep. Over het algemeen is een verhoogd risico op NDD's mogelijk bij kinderen van vaders die in de 3 maanden voorafgaand aan conceptie met valproaat werden behandeld, maar het causale verband van valproaat wordt niet bevestigd. Bovendien evalueerde de studie niet het risico van NDD's voor kinderen van mannen die valproaat meer dan 3 maanden voorafgaand aan conceptie stopten (d.w.z., een nieuwe spermatogenese mogelijk maken zonder blootstelling aan valproaat).

Als voorzorgsmaatregel dienen voorschrijvers mannelijke patiënten te informeren over dit potentiële risico en de noodzaak te bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, met inbegrip van vrouwelijke partners, tijdens het gebruik van valproaat en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4). Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na het stoppen van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig worden beoordeeld door hun voorschrijver om te beoordelen of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt is. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn een kind te verwekken, moeten passende behandelingsopties worden overwogen en besproken met de mannelijke patiënten. Individuele omstandigheden moeten in elk geval worden beoordeeld. Het is raadzaam om, indien nodig, advies in te winnen bij een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie.

Borstvoeding

Valproaat wordt in moedermelk uitgescheiden in een concentratie variërend van 1% tot 10% van de serumspiegels van de moeder. Hematologische stoornissen hebben zich voorgedaan bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen (zie rubriek 4.8).

Er moet worden besloten om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met valproaattherapie, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Amenorroe, polycysteuze eierstokken en verhoogde testosteronniveaus zijn gemeld bij vrouwen die valproaat gebruiken (zie rubriek 4.8). De toediening van valproaat kan ook de vruchtbaarheid bij mannen verminderen (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen zijn vruchtbaarheidsstoornissen omkeerbaar gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Uit een beperkt aantal casusrapporten blijkt dat een sterke afname van doseringen de vruchtbaarheidsfunctie kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de omkeerbaarheid van mannelijke onvruchtbaarheid echter niet bekend.

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

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico van voorbijgaande slaperigheid, met name in gevallen van anticonvulsieve polytherapie of in combinatie met benzodiazepinen (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Maagdarmstelselstoornissen zijn bijwerkingen die vaak voorkomen aan het begin van de behandeling, maar meestal verdwijnen na een paar dagen zonder de behandeling stop te zetten. Deze problemen kunnen meestal worden opgelost door valproaat in te nemen met of na het eten of door Maagzuurresistente valproaat te gebruiken.

Tabellijst met bijwerkingen

Bijwerkingen worden vermeld per Systeemorgaanklasse en frequentie.

Indien van toepassing wordt de volgende CIOMS-frequentieclassificatie gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):	Zelden:	Myelodysplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak:	Bloedarmoede, trombocytopenie (zie rubriek 4.4)
	Soms:	Pancytopenie, leukopenie
	Zelden:	Beenmergfalen, waaronder pure rode celaplasie, agranulocytose, anemie macrocytisch, macrocytose
Endocriene aandoeningen:	Soms:	Syndroom van ongepaste secretie van ADH (SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, acne, mannelijk patroon alopecia en/of verhoogd androgeen)
	Zelden:	Hypothyreoïdie (zie rubriek 4.6)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Vaak:	Hyponatriëmie, gewichtstoename
	Zelden:	Hyperammoniëmie (zie rubriek 4.4), obesitas.
	Onbekend:	Hypocarnitinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
Psychische stoornissen:	Vaak:	Verwarde toestand, hallucinaties, agressie, agitatie, aandachtsstoornis
	Zelden:	Abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit, leerstoornis
Zenuwstelselaandoeningen:	Zeer vaak:	Tremor
	Vaak:	Extrapiramidale stoornis, stupor, slaperigheid, stuip trekking, geheugenstoornis, hoofdpijn, nystagmus, misselijkheidsgevoelens of duizeligheid
	Soms:	Coma, encefalopathie, lethargie, omkeerbaar parkinsonisme, ataxie, paresthesie
	Zelden:	Omkeerbare dementie geassocieerd met omkeerbare hersenatrofie, cognitieve stoornis, diplopie, sedatie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Vaak:	Doofheid
Bloedvataandoeningen:	Vaak:	Hemorragie (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
	Soms:	Vasculitis, voornamelijk leukocytoclastische vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen:	Soms:	Pleurale effusie (eosinofiele)

Systeemorgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
Maagdarmsstelselaandoeningen:	Zeer vaak:	Misselijkheid
	Vaak:	Braken, gingivale stoornis (voornamelijk gingivale hyperplasie), stomatitis, bovenste buikpijn, diarree
	Soms:	Pancreatitis, soms dodelijk, waardoor vroegtijdige stopzetting van de behandeling vereist is (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen:	Vaak:	Leverschade (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Vaak:	Overgevoeligheid, voorbijgaande en/of doseringsgerelateerde alopecia, nagel- en nagelbedstoornissen
	Soms:	Angio-oedeem, huiduitslag, haarstoornis (zoals abnormale haartextuur, haarkleurveranderingen, abnormale haargroei).
	Zelden:	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) syndroom
	Niet bekend:	Hyperpigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Soms:	Verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig met valproaat worden behandeld
	Zelden:	Systemische lupus erythematosus (zie rubriek 4.4), rabdomyolyse (zie rubriek 4.4.)
Nier- en urinewegaandoeningen:	Vaak:	Urinaire incontinentie
	Soms:	Nierfalen
	Zelden:	Enuresis, tubulo-interstitiële nefritis, omkeerbaar Fanconi-syndroom (een defect in proximale niertubulaire functie die leidt tot glycosurie, amino-acidurie, fosfaturie en uricosurie) in verband met valproaattherapie, maar het werkingsmechanisme is nog niet duidelijk
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	Vaak:	Dysmenorroe
	Soms:	Amenorroe
	Zelden:	Mannelijke onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.6), polycysteuze eierstokken
	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Soms:	Hypothermie, perifeer niet-ernstig oedeem
Onderzoeken:	Vaak:	Gewichtstoename
	Zelden:	De stollingsfactoren namen af (ten minste één), abnormale stollingstests (zoals verlengde protrombintijd, langere tijd voor

Systeemorgaanklasse	Incidentie	Bijwerking
		geactiveerde delen van trombine, verlengde trombinetijd, INR verlengd), biotinetekort/biotinidasetekort

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aangeboren misvormingen en ontwikkelingsstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Pancytopenie, leukopenie: Het bloedbeeld werd weer normaal toen het geneesmiddel werd stopgezet.

Er zijn meldingen van een geïsoleerde bevinding van een vermindering van het fibrinogeen in het bloed en/of een toename van de protrombinetijd, meestal zonder bijbehorende klinische symptomen en vooral met hoge doseringen (valproaat heeft een remmend effect op de tweede fase van bloedplaatjesaggregatie). Spontane blauwe plekken of bloedingen zijn een indicatie voor stopzetting van het geneesmiddel in afwachting van onderzoeken (zie ook rubriek 4.6).

Tekort aan factor VIII / Von Willebrand.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Gewichtstoename moet zorgvuldig worden gecontroleerd, aangezien dit een factor is voor polycysteus ovariumsyndroom (zie rubriek 4.4).

Hyperammoniëmie: Geïsoleerde en matige gevallen van hyperammoniëmie zonder veranderingen in de leverfunctie kunnen vaak voorkomen en mogen niet leiden tot stopzetting van de behandeling. Ze kunnen zich echter klinisch manifesteren met braken, ataxie en verwardheid. Als deze symptomen optreden, moet de behandeling met valproaat worden stopgezet.

Hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen is ook gemeld (zie rubriek 4.4). In dergelijke gevallen moet verder onderzoek worden overwogen.

Psychische stoornissen:

Agressiviteit, agitatie, aandachtsstoornissen, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit, leerstoornissen: Deze bijwerkingen (ADR's) komen vooral voor bij pediatrische patiënten.

De alertheid kan worden verhoogd; dit is meestal gunstig, maar agressie, hyperactiviteit en gedragsstoornissen zijn af en toe gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen:

Sedatie is af en toe gemeld en wordt vaak gebruikt in combinatie met andere anticonvulsiva. Bij monotherapie komt het zelden vroeg in de behandeling voor en is het meestal van voorbijgaande aard.

Stupor, stuiptrekkingen, coma, lethargie: Er zijn zeldzame gevallen van lethargie en verwarring gemeld, die af en toe overgaan in stupor, soms met bijbehorende hallucinaties of stuiptrekkingen. Encefalopathie en coma zijn zeer zelden waargenomen. Deze gevallen zijn meestal samen gegaan met een aanvangsdosering die te hoog is of een dosering die te snel stijgt, of gelijktijdig gebruik van andere

anticonvulsiva, met name fenobarbital of topiramaat. Ze zijn meestal omkeerbaar na stopzetting van behandeling of afname van dosering.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Overgevoeligheid, voorbijgaande en/of doseringsgerelateerde alopecia: Hergroei begint meestal binnen zes maanden, hoewel het haar meer gekruld kan zijn dan voorheen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Patiënten die langdurig worden behandeld met valproaat, hebben een verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fractures. Het mechanisme waarmee valproaat het botmetabolisme beïnvloedt, is niet geïdentificeerd.

Pediatrische populatie

Valproaat heeft een vergelijkbaar veiligheidsprofiel bij de pediatrische populatie als bij volwassenen, maar sommige bijwerkingen (ADR) zijn ernstiger of worden voornamelijk waargenomen bij de pediatrische populatie. Zuigelingen en jonge kinderen, vooral die jonger dan 3 jaar, lopen een bijzonder risico op ernstige leverschade. Jonge kinderen lopen ook een bijzonder risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af met toenemende leeftijd (zie rubriek 4.4). Psychiatrische stoornissen, zoals agressie, agitatie, aandachtsstoornissen, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornis, worden voornamelijk waargenomen bij de pediatrische populatie.

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.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gemeld van accidentele en opzettelijke overdosering van valproaat. Wanneer de plasmaconcentraties 5 tot 6 keer het maximale therapeutische niveau bereiken, is het onwaarschijnlijk dat er andere symptomen zullen optreden dan misselijkheid, braken en duizeligheid.

Tekenen van een grote overdosering, d.w.z. plasmaconcentraties van 10 tot 20 keer het maximale therapeutische niveau, omvatten meestal CNS-depressie of coma met spierhypotonie, hyporeflexie, miose, verminderde ademhalingsfunctie, metabole acidose, hypotensie en circulatoir collaps/shock.

Overlijden is opgetreden na een grote overdosering; toch is een gunstige uitkomst gebruikelijk.

De symptomen kunnen echter variabel zijn en er zijn aanvallen gemeld bij zeer hoge plasmaspiegels (zie ook rubriek 5.2). Er zijn gevallen van intracraniele hypertensie gemeld die verband houden met hersenoedeem.

De aanwezigheid van natrium in valproaatformuleringen kan bij overmatige inname leiden tot hypernatriëmie.

Beheer:

In gevallen van hyperammoniëmie als gevolg van een overdosering met valproaat kan de ammoniakspiegel worden genormaliseerd door carnitine via IV-route toe te dienen.

Ziekenhuisbeheer van overdosering moet symptomatisch zijn: maagspoeling, cardio-respiratoire controle. Hemodialyse en hemoperfusie zijn met succes gebruikt.

Naloxon is ook in enkele geïsoleerde gevallen gebruikt. In gevallen van massale overdosering zijn hemodialyse en hemoperfusie met succes gebruikt.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, vetzuurderivaten, ATC-code: N03AG01

Natriumvalproaat is een anticonvulsivum.

Het meest waarschijnlijke werkingsmechanisme van valproaat is het versterken van het remmende effect van gamma-amino-boterzuur (GABA) door verdere synthese of verdere stofwisseling van GABA.

In sommige *in-vitro* studies is gemeld dat valproaat hiv stimuleert. Dit effect is echter bescheiden, variabel, doseringsafhankelijk en is niet gedocumenteerd bij mensen.

Hoewel er geen gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies zijn uitgevoerd, is aangetoond in gepubliceerde prospectieve en retrospectieve studies dat IV-valproaat effectief is bij het oplossen van Status Epilepticus bij patiënten bij wie traditionele eerstelijns therapieën, zoals benzodiazepinen en fenytoïne, eerder hebben gefaald.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Placenta-overdracht (zie rubriek 4.6)

Valproaat passeert de placentabarière bij zowel diersoorten als mensen.

- Bij diersoorten passeert valproaat de placenta in dezelfde mate als bij mensen.
- Bij mensen hebben verschillende publicaties de concentratie van valproaat beoordeeld in de navelstreng van pasgeborenen op het moment van de bevalling. De serumconcentratie van valproaat in de navelstreng, die overeenkomt met die in de foetussen, was vergelijkbaar met of iets hoger dan die bij de moeders.

De halfwaardetijd van valproaat ligt meestal binnen het bereik van 8-20 uur.

Bij kinderen is het meestal korter.

Er is gemeld dat een effectief therapeutisch bereik van valproïnezuurspiegels in plasma varieert van 40 tot 100 mg/liter (278 tot 694 micromol/liter). Het gemelde bereik kan afhangen van het tijdstip van de bemonstering en de aanwezigheid van comedicaatie. Het percentage vrij (ongeconjugerd) geneesmiddel ligt meestal tussen

6% en 15% van de totale plasmaspiegels. De incidentie van bijwerkingen kan toenemen wanneer de plasmaspiegels boven het effectieve therapeutische bereik liggen.

De farmacologische (of therapeutische) effecten van valproaat zijn mogelijk niet duidelijk gecorreleerd met de totale of de vrije (ongeconjugeerde) plasmavalproïnezuurspiegels.

Stofwisseling

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

Pediatrische patiënten

De klaring van valproaat is vergelijkbaar met die van volwassenen bij kinderen en adolescenten ouder dan 10 jaar. Bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar varieert de systemische klaring van valproaat met de leeftijd. De klaring van valproaat is verminderd bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 2 maanden in vergelijking met volwassenen en is 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 van 1 tot 67 uur. Bij kinderen van 2-10 jaar is de klaring van valproaat 50% hoger dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies hebben aangetoond dat *in-utero* blootstelling aan valproaat bij ratten en muizen morfologische en functionele veranderingen in het auditieve systeem kan veroorzaken.

Valproaat was niet mutageen in bacteriën, noch in de muislymfoomtest *in vitro*, en induceert geen DNA-herstel in primaire hepatocyten culturen van ratten. *In vivo* werden echter, afhankelijk van de toedieningsweg, tegenstrijdige resultaten verkregen bij teratogene doseringen. Na orale toediening, de overheersende route bij mensen, induceerde valproaat geen chromosoomafwijkingen in het beenmerg van ratten of dominante letale effecten bij muizen. Intraperitoneale injectie met valproaat verhoogde de breuk van de DNA-streng en chromosomale schade bij knaagdieren. Bovendien hebben gepubliceerde studies een toename van de uitwisseling van zusterchromatiden gemeld bij epileptische patiënten die werden blootgesteld aan valproaat in vergelijking met onbehandelde gezonde proefpersonen. Bij het vergelijken van gegevens van patiënten met epilepsie die werden behandeld met valproaat versus patiënten met onbehandelde epilepsie, werden echter tegenstrijdige resultaten verkregen. De klinische relevantie van deze DNA/chromosoombevindingen is onbekend.

Volgens traditionele carcinogeniteitsstudies onthullen niet-klinische gegevens geen bijzondere schade aan de mens.

Voortplantingstoxiciteit

Door valproaat veroorzaakte teratogene effecten (misvormingen van het multi-orgaansysteem) bij muizen, ratten en konijnen.

Gedragafwijkingen zijn gemeld bij nakomelingen van muizen en ratten van de eerste generatie na *in-utero* blootstelling. Sommige gedragsveranderingen werden ook waargenomen bij muizen van de tweede generatie na acute *in-utero* blootstelling aan teratogene valproaatdoseringen bij muizen van de eerste generatie, terwijl deze veranderingen minder uitgesproken waren bij muizen van de derde generatie. De onderliggende mechanismen en klinische relevantie van deze bevindingen zijn onbekend.

In toxiciteitsstudies bij herhaalde toediening ontwikkelden volwassen ratten en honden met orale doseringen van 1250 mg/kg/dag en 150 mg/kg/dag respectievelijk testiculaire degeneratie/atrofie of spermatogenese-afwijkingen en een afname van testikelgewicht.

Bij jonge ratten werd een afname van testikelgewicht alleen waargenomen wanneer de doseringen de maximaal getolereerde dosering (vanaf 240 mg/kg/dag via intraperitoneale of intraveneuze route) overschreed en er geen geassocieerde histopathologische veranderingen waren. Bij getolereerde doseringen (tot 90 mg/kg/dag) waren er geen effecten op de mannelijke voortplantingsorganen. Op basis van deze gegevens werden jonge dieren niet vatbaarder geacht voor testiculaire bevindingen dan volwassen dieren. Relevantie van testiculaire bevindingen voor de pediatrische populatie is onbekend.

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten veranderden valproaatdoseringen tot 350 mg/kg/dag het mannelijke vruchtbaarheid niet. Mannelijke onvruchtbaarheid is echter geïdentificeerd als een bijwerking bij de mens (zie rubrieken 4.6 en 4.8).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Natriumvalproaat Seacross mag niet via dezelfde IV-lijn worden toegediend als andere IV-toevoegingsmiddelen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar.

Na verdunning:

Bij 2-8°C en 25°C is aangetoond dat chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik 96 uur is. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning wordt uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml of 4 ml oplossing in een glazen flacon en een broombutylrubberen stop met aluminium afdichting en plastic flip-off dop.

Verpakkingsgrootte van 5 flacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor infusie kan dit product worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucoseoplossing voor infusie.

Voorafgaand aan het gebruik van Natriumvalproaat Seacross oplossing voor injectie en verdunde oplossing, moet deze visueel worden geïnspecteerd. Er mogen alleen deeltjesvrije, heldere oplossingen worden gebruikt.

De inhoud van de flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Ierland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131067

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 12 mei 2025