

▼ 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 Sandoz Chrono 300, tabletten met verlengde afgifte 300 mg
Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500, tabletten met verlengde afgifte 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300, tabletten met verlengde afgifte 300 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg natriumvalproaat en 87 mg valproïnezuur, tezamen overeenkomend met 300 mg natriumvalproaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 1,29 mmol (29,7 mg) natrium.

Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500, tabletten met verlengde afgifte 500 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 333 mg natriumvalproaat en 145 mg valproïnezuur, tezamen overeenkomend met 500 mg natriumvalproaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,14 mmol (49,2 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Witte, langwerpige tabletten met verlengde afgifte, met aan beide kanten een breukstreep.

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De primaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie:
 - typische en atypische absences (petit mal)
 - myoclonieën
 - tonisch-clonische aanvallen (grand mal)
 - gemengde vormen van tonisch-clonische aanvallen en absences
 - atonische aanvallen

Kan tevens worden toegepast bij uitingen van epilepsie die niet voldoende reageren op andere anti-epileptica, zoals:

- Partiële epilepsie, zowel met elementaire (focale) als complexe (psychomotorische) verschijnselen
- De secundaire vormen van generaliseerde epilepsie, vooral akinetische en atonische aanvallen

Monotherapie is veelal mogelijk bij de primaire vorm van generaliseerde epilepsie. Bij partiële epilepsie zal vaker een polytherapie moeten worden ingesteld, evenals bij de secundaire vorm van generaliseerde epilepsie en bij gemengde vormen van primaire, generaliseerde en partiële epilepsie.

- Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontraïndiceerd 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

Epilepsie

De effectieve dosering en duur van de lange-termijn behandeling moet individueel bepaald worden, met het doel om vrij te zijn van aanvallen bij de minimale dosering, vooral tijdens zwangerschap. Aanbevolen wordt de patiënten tijdens de periode van aanpassing van de dosering te controleren. Hoewel een goede correlatie tussen dagdosis, plasmaspiegel en therapeutisch effect niet is aangetoond, wordt in het algemeen gestreefd naar het verkrijgen van een plasmaspiegel tussen 60 en 100 microgram natriumvalproaat per ml (400-700 micromol/l). Gunstige resultaten bij een lagere of hogere spiegel zijn evenwel niet uitgesloten, vooral bij kinderen.

Het verdient aanbeveling om bij doseringen van 35 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht per dag of meer de plasmaspiegel te controleren.

In sommige gevallen wordt de volledige behandelrespons bereikt na 4-6 weken. De dagelijkse dosering moet daarom niet te vroeg verhoogd worden tot waarden boven het gemiddelde.

Een maximale dagdosering van 60 mg natriumvalproaat/kg/dag moet niet worden overschreden.

Wanneer wordt gewisseld van een voorbehandeling met (directe afgifte) farmaceutische vormen naar Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte, moet worden verzekerd dat adequate serumspiegels gehandhaafd blijven.

In het algemeen kan onderstaand doseringsschema worden gebruikt:

Monotherapie

Aanvangsdosering

Volwassenen en kinderen: Aanvankelijk 10-20 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht per dag in 2 giften tijdens de maaltijden; de dosis wekelijks verhogen met 5-10 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht per dag tot het gewenste therapeutisch effect is bereikt.

Onderhoudsdosering

Gewoonlijk 20-30 mg natriumvalproaat /kg lichaamsgewicht per dag met de volgende spreiding:

Volwassenen: 9-35 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht per dag.
Pediatrische patiënten: 15-60 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht per dag.

Nauwkeurige berekening van de dosering in mg/kg lichaamsgewicht is niet strikt noodzakelijk. Bij sommige op lagere doses ingestelde patiënten kan de dagdosis zelfs in één gift worden gegeven, mits dit goed wordt verdragen.

De optimale dagelijkse dosering is gewoonlijk verdeeld in 1 of 2 giften tijdens de maaltijden.

Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 tabletten met verlengde afgifte kunnen bij kinderen gebruikt worden op voorwaarde dat zij deze tabletten kunnen innemen. Omdat Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 tabletten met verlengde afgifte deelbaar zijn, kan een nauwkeurige afstemming van de dosis bereikt worden.

De volgende gemiddelde doseringen van natriumvalproaat worden aangeraden (tabel voor oriënterende doeleinden):

| Leeftijd | Lichaamsgewicht (kg) | Gemiddelde dosering (mg/dag) |
|------------------------|----------------------|------------------------------|
| 3-6 maanden | ≈ 5,5-7,5 | 150 |
| 6-12 maanden | ≈ 7,5-10 | 150-300 |
| 1-3 jaar | ≈ 10-15 | 300-450 |
| 3-6 jaar | ≈ 15-20 | 450-600 |
| 7-11 jaar | ≈ 20-40 | 600-1200 |
| 12-17 jaar | ≈ 40-60 | 1000-1500 |
| Volwassenen en ouderen | ≥ 60 | 1200-2100 |

Combinatie therapie

Als Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 tabletten met verlengde afgifte worden toegediend *in combinatie met* of *als substitutietherapie* voor eerdere geneesmiddelen, dient overwogen te worden om de dosering van natriumvalproaat of het vorige geneesmiddel (vooral fenobarbital) te verlagen, om bijwerkingen te voorkomen (zie rubriek 4.5). Als het vorige geneesmiddel wordt gestaakt, moet dit geleidelijk gebeuren.

Omdat het enzym-inducerende effect van andere anti-epileptica zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon en carbamazepine reversibel is, dient de serumconcentratie van valproïnezuur ongeveer 4-6 weken na de laatste inname van een dergelijk anti-epilepticum gemeten te worden en dient de dagelijkse dosering zo nodig verlaagd te worden.

Manische episodes bij bipolaire stoornissen

Bij 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 per kg lichaamsgewicht ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. Formuleringen met gereguleerde 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 sorteert. De dagelijkse dosis dient te worden aangepast op basis van de klinische respons, om de laagst mogelijk effectieve dosis voor de individuele patiënt vast te stellen. De gemiddelde dagelijkse dosis varieert gewoonlijk tussen de 1000 en 2000 mg natriumvalproaat.

Patiënten die meer dan 45 mg/kg lichaamsgewicht per dag krijgen, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. 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.

Bij kinderen en adolescenten: De veiligheid en werkzaamheid van Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte 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.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

De farmacokinetiek van valproaat kan anders zijn bij ouderen. De dosering dient bepaald te worden door de controle van de aanvallen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met 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. Valproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). De dosering moet worden aangepast volgens de klinische monitoring van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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 rubrieken 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 dosis moet worden opgesplitst in ten minste twee enkelvoudige doses (zie rubriek 4.6).

Wijze van toediening

De tabletten, of halve tabletten indien gewenst, dienen ingenomen te worden met een glas gewoon water (koolzuurhoudende dranken moeten niet gebruikt worden) en zonder kauwen ingeslikt te worden. Als aan het begin of tijdens de behandeling irritatie van de maag of darmen optreedt, moeten de tabletten met of na eten worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

- Behandeling van epilepsie
 - 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 van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Behandeling van bipolaire stoornissen
- tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Verminderde lever- en/of pancreasfunctie.
- Persoonlijke of familie-anamnese van ernstige leverfunctiestoornissen, vooral gerelateerd aan geneesmiddelgebruik.
- Leverporfyrie.
- Hemorragische diathese.
- Bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase γ (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).
- Bij patiënten met bekende ureumcyclusstoornissen (zie rubriek 4.4).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Meisjes, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en zwangere vrouwen:

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).

Valproaat Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte zijn 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 rubrieken 4.3 en 4.6).
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient 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.
- 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 Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte met u besproken zijn).

Deze voorwaarden zijn ook van toepassing voor vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn, tenzij de voorschrijver van 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.

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 Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte met u 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 ongeboren 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 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 Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte met u besproken zijn” dient te worden gebruikt bij initiatie van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist.

Oestrogeen bevattende producten

Gelijktijdig gebruik met oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen bevattende hormonale anticonceptiva, kunnen mogelijk resulteren in een verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers dienen de klinische respons te monitoren (controle op aanvallen of controle op stemming) bij de initiatie of discontinuatie van oestrogeenbevattende producten.

Valproaat verlaagt daarentegen niet de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva.

Hematologisch

Trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie zijn geassocieerd met valproaat en neemt soms ernstige vormen aan (zie rubriek 4.8). Controle van het bloedbeeld, inclusief trombocytenaantal, bloedingstijd en stollingstesten, wordt aangeraden voorafgaand aan de start van de therapie en voorafgaand aan een chirurgische of tandheelkundige ingreep, en in geval van spontane hematomen of bloedingen.

Gelijktijdig gebruik van valproaat en quetiapine vergroot mogelijk de incidentie van leukopenie.

Schade aan het beenmerg

Patiënten met eerdere schade aan het beenmerg moeten strikt gecontroleerd worden.

Leverfunctiestoornissen

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

Zuigelingen en kinderen beneden de 3 jaar met ernstige epilepsie en in het bijzonder epilepsie in combinatie met cerebrale afwijkingen, psychische retardatie, genetisch degeneratieve aandoeningen en/of bekende metabole stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, deficiëntie in ureumcyclusenzymen, en/of leverfunctiestoornissen in de anamnese hebben het hoogste risico van hepatotoxiciteit, vooral in de eerste 6 maanden van de behandeling. Boven de 3 jaar neemt het risico af met het vorderen van de leeftijd. Het risico van hepatotoxiciteit is vooral groter bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica, in het bijzonder bij zeer jonge kinderen.

Bij kinderen onder de drie jaar wordt gelijktijdig gebruik van salicylaten afgeraden vanwege de kans op levertoxiciteit.

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar wanneer wordt overwogen Natriumvalproaat Sandoz Chrono voor te schrijven. Echter de mogelijke voordelen moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis in zulke patiënten voor aanvang van de behandeling.

Klinische symptomen

Klinische symptomen zijn essentieel voor een vroege diagnose. In het bijzonder moet worden gelet op de volgende klachten, die vooraf kunnen gaan aan geelzucht:

- aspecifieke symptomen zoals asthenie, anorexie, lusteloosheid, somnolentie, soms gepaard gaande met herhaald braken en buikpijn.
- het weer optreden of verergeren van convulsies.
- verlenging van de bloedingstijd.

Het is ook raadzaam de patiënt of de ouders op deze verschijnselen te attenderen en te instrueren om, zo deze zich mochten voordoen, onmiddellijk de behandelend arts hiervan in kennis te stellen.

Controle leverfuncties in verband met levertoxiciteit

Voor de aanvang en vervolgens periodiek gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling dient de leverfunctie te worden gecontroleerd. In het bijzonder een abnormaal hoge protrombinetijd, representatief voor een gestoorde eiwitsynthese, is belangrijk. Bij ernstig verstoorde leverfunctietesten (transaminasen en/of bilirubine, en/of fibrinogeenstollingsfactoren) dient de behandeling te worden gestaakt. Als voorzorgsmaatregel dient ook gestopt te worden met het gelijktijdig gebruik van salicylaten (als deze worden gebruikt) aangezien een door valproïnezuur veroorzaakte hepatotoxiciteit sterk kan lijken op het Reye-syndroom.

Zoals bij de meeste anti-epileptica kan in het begin van de behandeling een geïsoleerde tijdelijke stijging van de transaminasen optreden zonder klinische verschijnselen.

Als dit zich voordoet worden uitgebreidere onderzoeken (waaronder PTT- bepaling) aanbevolen; een aanpassing van de dosering kan worden overwogen en de onderzoeken dienen te worden herhaald, indien noodzakelijk.

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 het risico op fatale afloop.

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

Direct staken van de therapie moet ook worden overwogen als een van de volgende symptomen optreedt

Onverklaarde verslechtering van de algehele gesteldheid, klinische verschijnselen van lever- en/of pancreasschade, stollingsstoornis, meer dan twee- tot drievoudige verhoging van SGPT of SGOT zelfs zonder klinische verschijnselen (inductie van leverenzymen door gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen moet in overweging worden genomen), matige (1- tot 1,5-voudige) verhoging van SGPT of SGOT gepaard gaande met een acute koortsachtige infectie, aanzienlijke verstoring van de stollingsparameters, optreden van dosisafhankelijke bijwerkingen.

Hyperammoniëmie met neurologische symptomen

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

Patiënten die valproïnezuur ontvangen en een hyperammoniëmie ontwikkelen moeten ook gecontroleerd worden voor ureumcyclus defecten.

In het geval dat valproïnezuur plotseling gestaakt moet worden wegens toxische verschijnselen zoals verhoogde apathie, somnolentie, braken, hypotensie en een verhoogde frequentie van aanvallen, dient dit te gebeuren onder een adequate dosis van een ander epilepticum.

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening

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 γ (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 aanvallen

Het instellen op een anti-epilepticum kan er in zeldzame gevallen leiden tot verergering van de aanvallen of het ontstaan van nieuwe typen aanvallen. Patiënten moeten worden geadviseerd direct contact op te nemen met hun arts bij verergering van de aanvallen (zie rubriek 4.8).

Provocatie aanvallen

Valproaat bevordert niet het ontstaan van tonisch-clonische of partieel complexe aanvallen, hetgeen bij patiënten met absences van belang is.

Wel kunnen astatisch-myoclonische aanvallen worden geprovoceerd, zij het zelden.

Carbapenem

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

Nierinsufficiëntie

Gebruik van valproaat kan bij toepassing van de gebruikelijke nitroprusside-methode voor de bepaling van ketonlichamen in de urine tot vals positieve reacties leiden.

Gewichtstoename

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over mogelijke gewichtstoename bij de aanvang van de behandeling en de nodige maatregelen die genomen moeten worden om dit tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8). Aangezien dit een risicofactor is voor polycystisch ovariumsyndroom, moet gewichtstoename zorgvuldig gecontroleerd worden.

Patiënten met systemische lupus erythematoses

Valproïnezuur kan, zij het zelden, een systemische lupus erythematoses induceren en een bestaande systemische lupus erythematoses doen opvlammen. Daarom moet bij patiënten met systemische lupus erythematoses het voordeel van Natriumvalproaat Sandoz Chrono worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Suïcidale gedachten en gedrag

Het optreden van suïcidale gedachten en 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 gedachten en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor natriumvalproaat niet uit. Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale gedachten en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten er op gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale gedachten of gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Overige

De combinatie lamotrigine en valproïnezuur geeft een verhoogd risico op (ernstige) huidreacties, met name bij kinderen.

Carnitinepalmitoyltransferase (CPT)-type II-deficiëntie

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

Alcohol

Inname van alcohol tijdens de behandeling met valproaat wordt afgeraden.

Elke Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300 tablet met verlengde afgifte bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat 29,7 mg natrium per tablet, dit komt overeen met ongeveer 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosering van 60 mg/kg/dag komt overeen met ongeveer 22% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene van 75 kg.

Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300 tablet met verlengde afgifte wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Dit moet in overweging genomen worden door patiënten met een zoutarm dieet.

Elke Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500 tablet met verlengde afgifte bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat 49,2 mg natrium per tablet, dit komt overeen met ongeveer 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

De maximale dagelijkse dosering van 60 mg/kg/dag komt overeen met ongeveer 22% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene van 75 kg.

Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500 tablet met verlengde afgifte wordt beschouwd als een 'hoog' natriumgehalte. Dit moet in overweging genomen worden door patiënten met een zoutarm dieet.

NB. De tablet matrix van Natriumvalproaat Sandoz Chrono kan soms teruggevonden worden in de feces.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van valproïnezuur op andere geneesmiddelen

Antipsychotica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepines

Valproïnezuur kan het effect van andere psychotrope middelen zoals antipsychotica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepines potentiëren. Klinische controle is daarom aan te raden. De dosering van deze middelen dient, waar nodig, te worden aangepast.

Fenobarbital

Valproïnezuur 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 moeten de plasmaspiegels van fenobarbital worden bepaald.

Primidon

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

Fenytoïne

Valproïnezuur verlaagt de totale plasmaconcentratie van fenytoïne. Bovendien verhoogt valproïnezuur 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 ook bepaald te worden.

Carbamazepine

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

Lamotrigine

Valproïnezuur vermindert het metabolisme van lamotrigine en verhoogt de gemiddelde halfwaardetijd van lamotrigine met bijna het dubbele. Deze combinatie geeft een verhoogde kans op lamotrigine toxiciteit, in het bijzonder op ernstige huiduitslag. Daarom wordt klinische controle aanbevolen en dient de dosering waar nodig te worden aangepast (dosering lamotrigine verlagen).

Felbamaat

Valproïnezuur kan de gemiddelde klaring van felbamaat met 16% tot 21% verminderen.

Zidovudine

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

Lithium

In een *in-vivo* interactie studie zijn geen relevante interacties waargenomen tussen lithium en valproïnezuur.

Quetiapine (CYP2C9 substraat)

In een *in-vivo* interactie studie is geen significante farmacokinetische interactie waargenomen tussen quetiapine en valproïnezuur.

Bupropion (2B6 substraat)

Een studie in 5 patiënten liet zien dat de AUC van de actieve metaboliet van bupropion bijna verdubbelde wanneer bupropion tegelijk met valproaat werd toegediend. Een verhoging in valproaat-spiegels van bijna 30% werd waargenomen in één patiënt.

Olanzapine

In een retrospectieve studie in kinderen, die valproïnezuur, olanzapine of beide werkzame stoffen tegelijk innamen, leek de combinatie de hepatotoxiciteit te vergroten (zie rubriek 4.4). Valproaat verminderde olanzapine concentraties in volwassenen (met ongeveer 50%), wat in verband zou kunnen worden gebracht met een terugkeer van de psychose. Het mechanisme achter deze interactie blijft onbekend.

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. In klinische studies was de behoefte aan propofol bij algehele anesthesie bij patiënten die behandeld werden met valproïnezuur ongeveer 25-35% lager ten opzichte van patiënten die geen valproïnezuur gebruikten. 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 valproïnezuur

Anti-epileptica met een enzyminducerend effect (o.a. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) verlagen de serumconcentraties van valproïnezuur. In geval van gecombineerde therapie dienen de doseringen te worden aangepast aan de bloedspiegels.

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 metaboliëten 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

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

Remmers van leverenzymen

De serumspiegels van valproïnezuur kunnen verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van middelen die het leverenzymstelsel remmen, zoals cimetidine of erytromycine.

Carbapenems

Er is melding gemaakt van een afname in de concentratie van valproïnezuur in het bloed, wanneer dit gelijktijdig met carbapenem antibiotica (bijvoorbeeld; meropenem, panipenem en imipenem) wordt toegediend. Dit resulteerde in 60 – 100% lagere valproïnezuurconcentraties binnen ongeveer twee dagen. Vanwege de snelle start en de hoge mate van de afname wordt gelijktijdige toediening van carbapenem niet hanteerbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur (zie rubriek 4.4).

Rifampicine

Rifampicine kan de bloedspiegels van valproïnezuur verlagen, waardoor het therapeutische effect van valproïnezuur 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.

Cholestyramine

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

Oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen houdende hormonale anticonceptiva

Oestrogenen induceren de UDP-glucuronosyl transferase (UGT) isovormen die betrokken zijn in valproaat glucuronidering. Deze kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat zou resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubriek 4.4). Overweeg controle van valproaat serumconcentraties.

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

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.

Vitamine K-antagonisten

Bij gelijktijdig gebruik van een vitamine K-antagonist dient de protrombine tijd nauwlettend gecontroleerd te worden (versterkte werking). Ook kan valproïnezuur de werking van acetylsalicylzuur versterken.

Sterk eiwitgebonden middelen

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

Metamizol

Metamizol kan de plasmaconcentraties van valproaat verminderen bij gelijktijdige toediening. Dit kan resulteren in een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Voorschrijvers dienen de klinische respons (controle van epileptische aanvallen of stemmingswisselingen) te controleren en, indien nodig, te overwegen de serumspiegels van valproaat te controleren.

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

Bij mensen

Risico van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap

Zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat worden regelmatig 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).

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 is afhankelijk van de dosis, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan 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 dysmorphie, 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.

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.

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. 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.

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 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 niet-blootgestelde populatie in het onderzoek.

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.

Meisjes, vrouwelijke adolescenten, en vrouwen die zwanger kunnen worden

Oestrogeen bevattende producten

Oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen bevattende hormonale anticonceptiva, kunnen mogelijk de klaring van valproaat verhogen. Dit kan resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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 ongeborn 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.

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 ongeborn 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 bij alle zwangerschappen mogelijk bestaande risico op afwijkingen aan de neurale buis. 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.

Risico's voor de neonat

- 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.
- Ontweningsverschijnselen (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

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 Sandoz Chrono 300/500 mg tabletten met verlengde afgifte 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 omkeerbaar, ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Een beperkt aantal case reports suggereren dat een sterke dosisverlaging de vruchtbaarheidsfunctie kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de omkeerbaarheid van mannelijke infertiliteit echter onbekend.

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

Natriumvalproaat Sandoz Chrono heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Gezien het bijwerkingenprofiel (duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid) is een negatieve beïnvloeding te verwachten. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij deelname aan het verkeer en bij het bedienen van machines.

Epilepsie zelf is ook een reden om voorzichtig te zijn bij deze activiteiten, met name wanneer iemand niet gedurende een langere periode aanvalsvrij is geweest.

Polytherapie, waaronder het gebruik van benzodiazepines, kan dit effect versterken (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, maagkramp en diarree) komen vaak aan het begin van de behandeling voor, maar deze zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard. Deze bijwerkingen kunnen meestal overwonnen worden door Natriumvalproaat Sandoz Chrono in te nemen met of na voedsel.

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en 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 (het risico hierop is dosis-gerelateerd en treedt relatief vaker op bij vrouwen en ouderen)

Soms: leukopenie, pancytopenie

Zelden: factor VIII deficiëntie, beenmergfalen waaronder zuivere erythrocytaire aplasie en agranulocytose, anemie macrocytair, macrocytose

Niet bekend: lymfocytose, bloedingstijd verlengd*

* ten gevolge van gestoorde trombocytenuitstrooming en/of trombocytopathie door deficiëntie van factor VIII/Von Willebrandfactor.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheid

Zelden: Systemische lupus erythematoses

Endocriene aandoeningen

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

Zelden: hypothyroïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyponatriëmie

Zelden: hyperammonieëmie (zie rubriek 4.4)*, zwaarlijvigheid

* hyperammonieëmie zonder symptomen of leverinsufficiëntie komt voor. Staken van de behandeling is dan niet nodig. Hyperammonieëmie geassocieerd met neurologische symptomen is ook gemeld. In dat geval dient verder onderzoek te worden overwogen.

Psychische stoornissen

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

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

* voornamelijk bij kinderen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: tremor

Vaak: duizeligheid, extrapiramidale aandoeningen die mogelijk niet reversibel zijn, convulsies (zie rubriek 4.4), somnolentie, stupor*, geheugenproblemen, hoofdpijn, nystagmus

Soms: lethargie*, coma*, encefalopathie*, verergering van convulsies (zie rubriek 4.4), reversibel parkinsonisme, ataxie, paresthesie

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

Niet bekend: apathie (bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica), sedatie

* soms leidend tot een voorbijgaand coma (encefalopathie). Het betreft enkele geïsoleerde gevallen of gevallen die werden geassocieerd met een toename in het optreden van convulsies tijdens de therapie. De symptomen namen af als de behandeling werd gestopt of bij verlaging van de dosis. De meeste van deze gevallen traden op bij combinatietherapie (in het bijzonder met fenobarbital of topiramaat) of na een plotselinge verhoging van de dosis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: gehoorverlies (reversibel en irreversibel).

Bloedvataandoeningen

Vaak: hemorragie

Soms: cutane vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: pleurale effusie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea*

Vaak: bovenbuikpijn, diarree*, braken*, gingiva-aandoening (voornamelijk gingiva hyperplasie), stomatitis

Soms: pancreatitis (soms fataal verlopend, zie rubriek 4.4), speekselvloed

Niet bekend: maagdarmsstoornissen*, constipatie, toename of afname van de eetlust

*deze zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en treden op bij aanvang van de behandeling

Lever- en galaandoeningen

Vaak: leverletsel (zie rubriek 4.4)

Zelden: porfyrie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: alopecia, nagel(bed)afwijking

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

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Er zijn meldingen van 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: rabdomyolyse (zie rubriek 4.4)

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urine-incontinentie

Soms: nierfalen

Zelden: enurese, syndroom van Fanconi, tubulo-interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: dysmenorroe, onregelmatige menstruatie

Soms: amenorroe

Zelden: mannelijke onvruchtbaarheid, polycysteuze eierstokken

Zeer zelden: gynaecomastie.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: oedeem perifeer, hypothermie

Onderzoeken

Vaak: lichaamsgewicht verhoogd* of verlaagd

Zelden: stollingsfactoren verlaagd (ten minste 1), abnormale coagulatie-tests (zoals protrombintijd verlengd (zie rubriek 4.4), geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, trombintijd verlengd, INR verhoogd (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

* gewichtstoename dient nauwkeurig gevolgd te worden, omdat het een risicofactor is voor polycysteus-ovarium-syndroom (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van valproaat bij pediatriese patiënten is vergelijkbaar met dat bij volwassenen, maar sommige bijwerkingen zijn ernstiger of worden voornamelijk waargenomen bij pediatriese patiënten. Er is een bijzonder risico op ernstige leverschade bij zuigelingen en jonge kinderen, vooral onder de 3 jaar. Jonge kinderen lopen ook een bijzonder risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af met toenemende leeftijd (zie rubriek 4.4). Psychische stoornissen zoals agressie, agitatie, aandachtsstoornis, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornis worden voornamelijk waargenomen bij pediatriese patiënten.

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

Symptomen

Klinische symptomen van acute, forse overdosering (plasmaconcentraties van 10 tot 20 maal het maximale therapeutische niveau) uiten zich gewoonlijk in coma met hypotonie van de spieren, hyporeflexie, miosis, gestoorde ademhalingsfuncties, metabole acidose, hypotensie en circulatoire collaps/shock.

De symptomen kunnen echter variëren en insulpen zijn gemeld onder zeer hoge plasmaspiegels. In enkele gevallen is een massale overdosis fataal gebleken.

Het natrium in de valproaat formuleringen kan bij overdosering leiden tot hypernatriëmie.

Bij zowel volwassenen en kinderen veroorzaken hoge serumconcentraties abnormale neurologische stoornissen, zoals een verhoogde kans op aanvallen en gedragsveranderingen.

Behandeling

Behandeling bij intoxicatie door algemene ondersteunende therapie; zorgdragen voor adequate diurese.

Doordat de absorptie na overdosering over het algemeen trager verloopt, kan preventie van absorptie door het toedienen van geactiveerde kool of maagspoeling ook na lange tijd na inname (6-12 uur) nog zinvol zijn. Gelet dient te worden op het voorkomen van aspiratie; in bepaalde gevallen kan intubatie en bronchiaaltoilet noodzakelijk zijn.

Bij ernstige gevallen kan hemodialyse of hemoperfusie toegepast worden.

In enkele gevallen is naloxon succesvol toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica. ATC-code: N03A G01

Valproïnezuur is, net als het zout natriumvalproaat, een anti-epilepticum.

Het werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd.

In brede kring wordt op grond van dierproeven aangenomen dat een deel van de werking kan worden toegeschreven aan een verhoging van de spiegels van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) in cerebrum en cerebellum, als gevolg van remming van de afbraak. Het is mogelijk dat dan de GABA-receptor wordt beïnvloed.

Het therapeutisch effect begint enkele dagen tot meer dan een week na het begin van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Valproïnezuur wordt goed uit de darminhoud geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is nagenoeg 100% na orale toediening. Maximale bloedspiegels worden 12 uur (spreiding 3-24 uur) na orale toediening bereikt.

Steady state plasmaconcentraties worden na orale toediening binnen 3 tot 4 dagen bereikt. De plasmahalfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 10-15 uur. Bij kinderen is zij beduidend korter: 6-10 uur.

Distributie

De serumeiwitbinding is 80-95%. Bij een plasmaconcentratie boven 100 mg/l neemt de vrije fractie toe. Er is een grote interindividuele variatie in plasmaspiegels bij een bepaalde dosering. Ook de intra-individuele schommelingen binnen het etmaal zijn groot.

Het distributievolume is beperkt tot het bloed, met een snelle extracellulaire uitwisseling. De concentratie valproïnezuur in het cerebrospinale vocht is vrijwel gelijk aan de concentratie vrij valproïnezuur in het plasma.

Placentapassage (zie rubriek 4.6)

Valproaat passeert de placentabarrière bij dieren en mensen

- Bij diersoorten passeert valproaat de placenta in vergelijkbare mate als bij mensen.
- 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

Metabolisme is de voornaamste eliminatieroute van valproaat; minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste wegen zijn conjugatie met glucuronzuur (ongeveer 50%) en mitochondriale bèta-oxidatie (30-40%). Ongeveer 10% wordt door cytochroom P450 oxidatie via CYP2C9, CYP2C19 en CYP2C8 omgezet in verschillende kleinere derivaten.

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

Valproaat is een substraat voor verscheidende UDPGTs, waaronder UGT1A3 and UGT2B7. Valproaat is een remmer van leverenzymen zoals CYP2C9 en, in mindere mate, CYP2C19 en CYP3A4 (zwakke remmer), epoxide hydrolase en verschillende UGT isovormen.

Valproïnezuur kan een matig inducerend effect hebben op P-gp.

Eliminatie

Na omzetting via glucuronidering en bèta-transformatie worden de biotransformatieproducten hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Pediatri sche patiënten

Boven de 10 jaar hebben kinderen en adolescenten een valproaatklaring die vergelijkbaar is met die gerapporteerd bij volwassenen. Bij pediatri sche 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.

Ouderen

In ouderen zijn de concentraties vrij valproïnezuur hoger en is de klaring van vrij valproïnezuur lager dan in jongvolwassenen na zowel enkelvoudige als meervoudige doses valproaat. De totale concentraties valproïnezuur waren minder verschillend.

De farmacokinetiek van valproïnezuur in gezonde ouderen (68-89 jaar) is vergeleken met die in jongvolwassenen (24-26 jaar) na toediening van een enkele orale dosis van 800 mg. De fracties vrij valproïnezuur waren significant hoger in de oudere patiënten vergeleken met de jongvolwassenen: $9,5 \pm 0,6\%$ versus $6,6 \pm 0,5\%$. De klaring van vrij valproïnezuur was afgenomen van 127,0 tot 77,7 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. De halfwaardetijd en het distributievolumen leken iets hoger te zijn in de oudere personen, maar het verschil was niet significant. Ook de klaring was niet significant verschillend. De farmacokinetiek van valproaat in steady state (250 mg tweemaal daags) was vergelijkbaar.

Een farmacokinetische studie van valproïnezuur over een brede dosis range (500, 1000 en 1500 mg per dag) in 6 gezonde ouderen (65-76 jaar) toonde aan dat de vrije fractie (10,0%, 13,0%, 17,4%) en de totale klaring (4,8, 6,0, 6,7 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) toenamen met hogere dosis en totale serumconcentraties. De klaring van vrij valproïnezuur nam af (respectievelijk 49,4, 45,8, 39,4 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van valproïnezuur kan gewijzigd zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie vanwege een vermindering van de eiwitbinding, die kan leiden tot een toename van de concentratie van het vrije geneesmiddel.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De eliminatiehalfwaardetijden bij patiënten met cirrose en bij patiënten die herstellen van acute hepatitis waren significant verlengd vergeleken met de controlegroep, wat een verminderde klaring aangeeft bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Specifieke eigenschappen van Natriumvalproaat Sandoz Chrono

In vergelijking met maagsapresistente formulering van natriumvalproaat heeft de formulering met gereguleerde afgifte (Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300 en Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500) bij gelijke dosis de volgende eigenschappen:

- geen lag-time na dosering
- vertraagde absorptie
- vergelijkbare biologische beschikbaarheid

- lagere totale en vrije piekplasmaspiegels (C_{max} ongeveer 25% lager, maar met een relatief stabiel plateau vanaf 4 tot 14 uur na toediening). Als resultaat van deze afgeplatte pieken zijn de concentraties valproïnezuur meer gelijkmatig en hebben een homogenere verdeling over het etmaal.
- een meer lineaire correlatie tussen doses en plasmaconcentraties (totaal en vrije fractie).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Valproïnezuur bleek teratogeen in dierstudies.

Dieronderzoeken tonen aan dat blootstelling aan valproaat in utero resulteert in morfologische en functionele veranderingen van het auditieve systeem bij ratten en muizen.

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 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 spermatogeneseafwijkingen 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

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Gehydrateerde silica
Ethylcellulose
Hypromellose
Saccharinenatrium (E954)
Macrogol 6000
Methacrylzuur ethylacrylaat co-polymeer (1:1) dispersie 30%
Talk
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

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

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in aluminium / aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 200 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 33299 - Natriumvalproaat Sandoz Chrono 300, tabletten met verlengde afgifte 300 mg
RVG 33300 - Natriumvalproaat Sandoz Chrono 500, tabletten met verlengde afgifte 500 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2005
Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 26 december 2023