

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

▼ 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 chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 200 mg natriumvalproaat en 87 mg valproïnezuur (overeenkomend met 300 mg natriumvalproaat).

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 333 mg natriumvalproaat en 145 mg valproïnezuur (overeenkomend met 500 mg natriumvalproaat).

Hulpstof met bekend effect

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 27,7 mg natrium.

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 46,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Witte, langwerpige filmomhulde tablet, met breukgleuf aan beide zijden.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van:

- **gegeneraliseerde epilepsie** in de vorm van absences, myoclonieën en tonisch-clonische aanvallen
- **elementaire (focale) en secundaire vormen van gegeneraliseerde epilepsie** en als combinatiebehandeling van andere vormen van epilepsie, bijv. elementaire (focale) epilepsie met zowel elementaire (focale) als complexe verschijnselen en elementaire (focale) epilepsie met verschijnselen van secundaire vormen van gegeneraliseerde epilepsie, in geval dat deze vormen van epilepsie niet voldoende op de gewone anti-epileptische behandeling reageren.

Opmerking: bij kleine kinderen tot en met 3 jaar zijn anti-epileptica die valproïnezuur bevatten alleen in uitzonderlijke gevallen eerste keuzetherapie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Opmerking

Wanneer wordt gewisseld van een voorbehandelingsvorm met directe afgifte naar Natriumvalproaat chrono Teva, moet worden verzekerd dat adequate serumspiegels gehandhaafd blijven.

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie rubriek 4.3 en 4.4). Voordeel en risico moeten zorgvuldig worden heroverwogen bij regelmatige beoordelingen van de behandeling. 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).

Mannen

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 3

Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen de behandeling met Natriumvalproaat chrono Teva start en opvolgt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Epilepsie

De dosering moet individueel bepaald en gecontroleerd worden door een specialist. Bepaling van de dosering moet hoofdzakelijk gebaseerd worden op klinische kenmerken en minder op routinematige controle van serumspiegels. Bepaling van de serumspiegels kan nuttig zijn in geval van toxische symptomen of bij gebrek aan effectiviteit (zie rubriek 5.2). Het doel is om vrij te zijn van aanvallen bij een minimale dosering. Een oplopende (geleidelijk) dosistoename wordt aangeraden om het gewenste therapeutische effect te bereiken. Verschillende doseringssterktes en farmaceutische vormen zijn beschikbaar om de geleidelijke dosistoename en een nauwkeurige titratie van de onderhoudsdosering te vergemakkelijken.

Bij de monotherapie is de **startdosering** 5-10 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht. Dit dient verhoogd te worden met ongeveer 5 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht elke 4-7 dagen.

In sommige gevallen wordt de volledige behandelingsrespons pas bereikt na 4-6 weken. De dagelijkse dosering dient daarom niet te snel verhoogd te worden tot waarden boven het gemiddelde.

De gebruikelijke **gemiddelde dagelijkse dosering** bij de lang durende behandeling is:

- 20 mg valproïnezuur /kg lichaamsgewicht voor volwassenen en ouderen
- 25 mg valproïnezuur /kg lichaamsgewicht voor adolescenten
- 30 mg valproïnezuur /kg lichaamsgewicht voor kinderen.

De volgende dagelijkse doseringen worden aangeraden als richtlijn:

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Gemiddelde dosering (mg*/dag)
Kinderen**		
3-6 jaar	ongeveer 15-25 kg	450-600
7-14 jaar	ongeveer 25-40 kg	750-1200
Adolescenten vanaf 14 jaar	ongeveer 40-60 kg	1000-1500
Volwassenen	vanaf ongeveer 60 kg	1200-2100

* Gegevens gebaseerd op mg natriumvalproaat.

** Opmerking: bij kinderen tot 3 jaar moeten bij voorkeur doseringvormen met een lager gehalte aan werkzame stof (bijvoorbeeld een oplossing) worden gebruikt. Voor de behandeling bij kinderen \geq 3 jaar kunnen Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva tabletten met gereguleerde afgifte worden gebruikt, die in gelijke helften kunnen worden verdeeld.

Als Natriumvalproaat chrono Teva wordt toegediend in **combinatie met** of als **substitutie therapie** voor

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 4

eerdere geneesmiddelen, dient de dosering van het gelijktijdig toegediende anti-epilepticum, met name fenobarbital, onmiddellijk te worden verlaagd. Als het vorige geneesmiddel wordt gestaakt, dient dit geleidelijk te gebeuren.

Omdat het enzym-inducerende effect van andere anti-epileptica omkeerbaar 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.

Een verlaging van de dosering kan nodig zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij hypoproteïnemie in verband met een verhoging van het gehalte vrij valproïnezuur in het serum. De dosering moet aangepast worden op geleide van het klinisch effect, aangezien monitoring van de totale serumconcentratie van valproïnezuur misleidend kan zijn (zie rubriek 5.2).

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).

De dagelijkse dosering wordt in 1-2 giften verdeeld.

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 dagelijkse dosering dient zo snel mogelijk te worden verhoogd om de laagst mogelijk therapeutische dosis te bereiken die het gewenste klinische effect geeft. 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 1.000 en 2.000 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 chrono Teva voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen zijn niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar.

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 5

Wijze en duur van toediening

De tabletten met gereguleerde afgifte dienen bij voorkeur één uur vóór de maaltijd (op de lege maag in de ochtend) te worden ingenomen. In geval van gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt door de behandeling, dienen de tabletten met gereguleerde afgifte tijdens of na de maaltijd te worden ingenomen. Ze dienen geheel of in twee delen zonder kauwen en met voldoende vloeistof (bijv. een glas water) te worden doorgeslikt.

De duur van de behandeling wordt door de behandelend arts bepaald.

Epilepsie

Anti-epileptische therapie is altijd langdurende therapie.

Een specialist (neuroloog, kinderneuroloog) dient op individuele basis de dosistitratie, de duur van behandeling en staking van de behandeling met Natriumvalproaat chrono Teva te bepalen. In het algemeen dient geen dosis reductie of staking van de behandeling te worden overwogen voordat de patiënt tenminste twee tot drie jaar aanvalsvrij is. Staking van de behandeling moet met een geleidelijke dosisvermindering over een periode van één tot twee jaar gebeuren.

Bij kinderen is het mogelijk om uit de dosis per kg lichaamsgewicht te groeien in plaats van het maken van leeftijdsgebonden dosisaanpassingen. EEG bevindingen dienen echter niet te verslechteren.

Langdurige ervaring met Natriumvalproaat chrono Teva is beperkt, vooral bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Natriumvalproaat chrono Teva is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- lever- of pancreasfunctiestoornis
- persoonlijke of familieanamnese van leverziekte
- familieanamnese met aan het gebruik van valproïnezuur toegeschreven leverbeschadiging
- porfyrie
- stollingsziekten
- ureumcyclus defecten (zie ook rubriek 4.4)
- valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase 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)
- patiënten met ongecorrigeerde systemische primaire carnitinedeficiëntie (zie rubriek 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie).

Behandeling van epilepsie

- Tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.4 en 4.6).

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

Behandeling van bipolaire stoornis

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschapspreventieprogramma

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

Natriumvalproaat chrono Teva is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

Behandeling van epilepsie

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

Behandeling van bipolaire stoornis

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

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma

De voorschrijver dient 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

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 7

- 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 chrono Teva met u besproken zijn).

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

Meisjes

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

Zwangerschapstest

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

Anticonceptie

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 8

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.

Producten die oestrogeen bevatten

Gelijktijdig gebruik van producten die oestrogeen bevatten, waaronder hormonale anticonceptie die oestrogeen bevat, kan mogelijk leiden tot een afname van de doeltreffendheid van valproaat (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers dienen de klinische respons (beheer van epileptische aanvallen of stemmingswisselingen) te controleren wanneer men oestrogeenbevattende producten initieert of stopzet. Anderzijds, valproaat leidt niet tot een afname in de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie.

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 chrono Teva 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

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 stoornis: 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.

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 9

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 chrono Teva 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.

Gebruik bij mannelijke patiënten

Een retrospectieve observationele studie suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD’s) bij kinderen van mannen die met valproaat zijn behandeld in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie, in vergelijking met die van mannen die met lamotrigine of levetiracetam zijn behandeld (zie rubriek 4.6).

Als voorzorgsmaatregel moeten voorschrijvers mannelijke patiënten informeren over dit mogelijke risico (zie rubriek 4.6) en de noodzaak bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, inclusief voor de vrouwelijke partner, 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 stopzetting van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om te kijken of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft. Voor mannelijke

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 10

patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten per geval worden beoordeeld. Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornissen, indien van toepassing.

Er zijn voorlichtingsmaterialen beschikbaar voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en mannelijke patiënten. Mannelijke patiënten die valproaat gebruiken, dienen een patiëntengids te krijgen.

Bloedbeeldstoornissen

Trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie zijn geassocieerd met valproïnezuur en nemen soms ernstige vormen aan (zie rubriek 4.8). Controle van het bloedbeeld, inclusief het trombocytenaantal, de bloedingstijd en stollingstesten, wordt aanbevolen 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.

Bij gelijktijdige toediening van vitamine K antagonisten wordt zorgvuldige controle van de INR aanbevolen.

Beenmergbeschadiging

Patiënten met een eerdere beenmergbeschadiging moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Lever- en/of pancreasfunctiestoornissen

Soms is ernstige leverbeschadiging, zelden pancreasbeschadiging voorgekomen. Deze kwamen vooral bij zuigelingen en kleine kinderen onder de 3 jaar voor die vatbaar zijn voor ernstige epileptische aanvallen, met name als valproïnezuur werd gecombineerd met andere anticonvulsiva of als er ook hersenbeschadiging, een mentale handicap, genetisch degeneratieve aandoeningen en/of metabole stoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, deficiëntie in ureumcyclusenzymen, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4) en/of leverfunctiestoornissen in de anamnese aanwezig waren.

Bij deze groep patiënten moet valproïnezuur met voorzichtigheid en als monotherapie worden toegediend. De mogelijke voordelen van valproïnezuur moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis in zulke patiënten voor aanvang van de behandeling.

In de meeste gevallen werd leverbeschadiging waargenomen binnen de eerste zes maanden na aanvang van de behandeling, vooral tussen de tweede en twaalfde week.

Ervaring heeft aangetoond dat boven de leeftijd van 3 jaar (en dan vooral bij patiënten ouder dan 10 jaar) de frequentie van de leverziekten aanzienlijk afnam. Het risico op pancreatitis neemt af met het toenemen van de leeftijd.

Het verloop van deze ziekten kan dodelijk zijn. Gelijktijdig optreden van hepatitis en pancreatitis verhoogt de kans op een dodelijke afloop.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 11

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 (zie ook rubriek 4.5).

Bij aanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (dosisverhoging of toevoeging) waarvan bekend is dat ze een effect op de lever hebben, moet de controle van de lever indien van toepassing worden hervat (zie ook rubriek 4.5 over het risico op leverbeschadiging bij gebruik van salicylaten en andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol).

Symptomen van hepatische en/of pancreatische beschadiging

Ernstige of dodelijke lever- en/of pancreasbeschadiging kan voorafgegaan worden door specifieke symptomen zoals een toename in de frequentie/ernst van de epileptische aanvallen, een verminderd bewustzijn met verwardheid, agitatie, bewegingsstoornissen, gevoel van malaise, asthenie, verlies van eetlust, aversie tegen gewone voedingsmiddelen of valproïnezuur, misselijkheid, braken, buikpijn, lethargie, somnolentie, het weer optreden of verergeren van convulsies, verlenging van de bloedingstijd en, vooral bij leverbeschadiging, hematomen, epistaxis, en plaatselijk of gegeneraliseerd oedeem. De patiënten, vooral zuigelingen en peuters, moeten zorgvuldig op deze symptomen gecontroleerd worden. Het is dan ook raadzaam de patiënt of de ouders op deze verschijnselen te attenderen en te instrueren om, zouden deze zich voordoen, onmiddellijk de behandelende arts hiervan in kennis te stellen. Als deze symptomen blijvend of ernstig zijn moeten naast een grondig medisch onderzoek de geëigende laboratoriumtests (zie hieronder maatregelen voor een tijdige opsporing) uitgevoerd worden.

De behandelend arts mag niet alleen op de laboratoriumuitkomsten vertrouwen, aangezien deze niet in alle gevallen buiten de normale grenzen vallen. Vooral aan het begin van de behandeling kunnen de leverenzymen verhoogd zijn, onafhankelijk van een eventuele leverfunctiestoornis. Daarom zijn de medische voorgeschiedenis en het klinische beeld altijd cruciaal bij het interpreteren van de laboratoriumuitkomsten.

Maatregelen voor een tijdige opsporing van lever- en/of pancreasbeschadiging

Voor aanvang van de behandeling dient een gedetailleerde anamnese, vooral met betrekking tot stofwisselingsstoornissen, hepatopathie, pancreasstoornissen en coagulopathie, medisch onderzoek en laboratoriumtests (bv. PTT, fibrinogeen, coagulatiefactoren, INR, totaal eiwit, bloedtelling inclusief trombocyten, bilirubine, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipase, alfa-amylase, bloedglucose) uitgevoerd te worden.

Vier weken na aanvang van de behandeling moeten de laboratoriumtests met betrekking tot parameters zoals INR en PTT, SGOT, SGPT, bilirubine en amylase gecontroleerd worden.

Bij kinderen die geen abnormale klinische symptomen vertonen moet de bloedtelling, inclusief trombocyten, SGOT en SGPT om de andere visite gecontroleerd worden.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 12

Bij patiënten zonder klinische symptomen, maar met afwijkende laboratoriumtests na 4 weken behandelen, moet een follow-up plaatsvinden, driemaal met tussenpozen van maximaal twee weken, en daarna nog elke maand tot aan de 6e maand van de behandeling.

Bij patiënten \geq 15 jaar en bij volwassenen is medisch en laboratoriumonderzoek vereist voordat de behandeling begonnen wordt, en vervolgens nog elke maand gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling.

In het algemeen worden 2-3 follow-up onderzoeken als voldoende beschouwd als er 12 maanden geen abnormale bevindingen zijn geconstateerd.

Ouders moeten op de hoogte gesteld worden van mogelijke symptomen van lever- en/of pancreasbeschadiging, en ze dienen de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van ongebruikelijke klinische symptomen, ongeacht bovengenoemd tijdsschema.

Onmiddellijk staken van de behandeling moet overwogen te worden als een van de volgende symptomen optreedt:

onverklaarde verslechtering van de algehele conditie, klinische symptomen van hepatische en/of pancreatische beschadiging, coagulatiestoornissen, een verhoging van de SGPT of SGOT met een factor 2 of 3 ook zonder klinische symptomen (inductie van leverenzymen door gelijktijdige medicatie moet in aanmerking genomen worden), een matige verhoging (factor 1 tot 1,5) van SGPT of SGOT die gepaard gaat met een acute infectie met koorts, een duidelijke verslechtering van de coagulatieparameters, of het optreden van dosisafhankelijke bijwerkingen.

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 van, of verdachte symptomen passend bij, 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, cerebellaire ataxie, 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).

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 13

Ureumcyclusstoornissen en het risico op hyperammoniëmie met neurologische symptomen

Bij verdenking op een enzymstoornis in de ureumcyclus dient stofwisselingsonderzoek plaats te vinden alvorens de behandeling met valproïnezuur te starten, vanwege het risico op hyperammoniëmie door valproïnezuur (zie ook rubriek 4.3 en rubriek '4.4 Patiënten met het risico op hypocarnitinemie en leverfunctiestoornissen').

De serumconcentraties van ammonium en valproïnezuur moeten bepaald worden als er symptomen optreden zoals apathie, slaperigheid, braken, hypotensie of een verhoogde frequentie van de epileptische aanvallen en het kan nodig zijn de dosering Natriumvalproaat chrono Teva te verlagen of de behandeling te staken. In het geval valproïnezuur plotseling gestaakt moet worden wegens toxische verschijnselen dient dit te gebeuren onder dekking van een adequate dosis van een ander anti-epilepticum.

Misselijkheid

Let op, na het begin van de behandeling met valproïnezuur kan misselijkheid optreden die onschuldig is, soms in combinatie met braken en verlies van eetlust, die spontaan of na verlaging van de dosis weer verdwijnt.

Patiënten met het risico op hypocarnitinemie

Toediening van valproaat kan leiden tot het ontstaan of verergeren van hypocarnitinemie wat kan resulteren in hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammoniëmie encefalopathie). Andere symptomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglykemie, myopathie inclusief cardiomyopathie, rhabdomyolyse, syndroom van Fanconi zijn waargenomen, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren voor hypocarnitinemie of reeds bestaande hypocarnitinemie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypocarnitinemie bij behandeling met valproaat zijn onder meer patiënten met stofwisselingsstoornissen waaronder mitochondriale stoornissen die verband houden met carnitine (zie ook rubriek 4.4 'Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoeningen' en 'Ureumcyclusstoornissen en het risico op hyperammoniëmie met neurologische symptomen'), patiënten met een verminderde carnitine-inname, patiënten jonger dan 10 jaar, patiënten die gelijktijdig pivalaatgeconjugeerde geneesmiddelen of andere anti-epileptica gebruiken.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk alle tekenen van hyperammoniëmie te melden, zoals ataxie, verminderd bewustzijn, braken. Carnitinesuppletie moet worden overwogen wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen. Patiënten met systemische primaire carnitinedeficiëntie en die gecorrigeerd zijn voor hypocarnitinemie mogen alleen met valproaat worden behandeld als de voordelen van valproaatbehandeling opwegen tegen de risico's bij deze patiënten en er geen therapeutisch alternatief is. Bij deze patiënten dient de carnitinespiegel gemonitord te worden.

Carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiëntie

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Patiënten met een onderliggende carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiëntie moeten worden gewaarschuwd voor het grotere risico van rhabdomyolyse bij gebruik van valproaat. Bij deze patiënten moet carnitinesuppletie worden overwogen. (Zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9.)

Provocatie aanvallen

Valproïnezuur bevordert niet het ontstaan van tonisch-clonische of partieel complexe aanvallen, hetgeen bij patiënten met convulsies van belang is. Wel kunnen astatisch-myoclonische aanvallen worden geprovoceerd, zij het zelden.

Verergering van convulsies

Het instellen op een anti-epilepticum kan er in zeldzame gevallen toe leiden dat de aanvallen verergeren of dat de patiënt een nieuw type aanval krijgt. Patiënten moeten worden geadviseerd direct contact op te nemen met hun arts bij verergering van de aanvallen (zie rubriek 4.8).

Nieren

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

Nierinsufficiëntie en hypoproteïnemie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of hypoproteïnemie moet rekening gehouden worden met een toename van de hoeveelheid valproïnezuur die niet aan serumproteïnen gebonden is, en dient de dosering dienovereenkomstig te worden verlaagd.

Lupus erythematosus

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 erythematosus het voordeel van Natriumvalproaat chrono Teva worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Gewichtstoename

De patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van een mogelijke gewichtstoename (zie rubriek 4.8) en eventuele maatregelen om deze te verminderen. Aangezien dit een risicofactor is voor polycystisch ovariumsyndroom, moet gewichtstoename zorgvuldig gecontroleerd worden.

Thyroïdehormonen

Afhankelijk van de plasmaconcentratie kan valproaat thyroïdehormonen van de plasma eiwitbindingsplaatsen verdringen en hun stofwisseling verhogen, wat kan leiden tot de foutieve diagnose van hypothyroïdie.

Suicide/suïcidale ideevorming en -gedrag

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 15

Het optreden van suïcidale ideevorming 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 heeft ook een kleine toename van het risico op suïcidale ideevorming en gedrag laten zien. 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 gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedragingen en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

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.

Carbapenems

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

Lamotrigine

De combinatie lamotrigine en valproïnezuur geeft een verhoogd risico op (ernstige) huidreacties, met name bij kinderen (zie rubriek 4.5).

Alcohol

Inname van alcohol tijdens de behandeling met valproaat wordt afgeraden.

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 27,7 mg natrium per tablet met gereguleerde afgifte, overeenkomend met 1,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 46,2 mg natrium per tablet met gereguleerde afgifte, overeenkomend met 2,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 16

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als Natriumvalproaat chrono Teva wordt gecombineerd met andere anticonvulsiva kunnen zij elkaars werking versterken.

Valproïnezuur wordt beïnvloed door:

Anti-epileptica

Enzyminducerende anti-epileptica, zoals fenobarbital, fenytoïne, primidon en carbamazepine, verhogen de eliminatie van valproïnezuur, waardoor het effect van valproïnezuur wordt verminderd. Hier moet ook rekening mee worden gehouden indien de behandeling van deze enzyminducerende anti-epileptica gestaakt wordt tijdens behandeling met valproïnezuur, daar de plasmaconcentratie van valproïnezuur gedurende de eerste 2 weken na staken van een enzyminducerende anti-epilepticum kan stijgen.

In geval van gecombineerde therapie dienen de doseringen te worden aangepast aan de bloedspiegels.

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

De combinatie van felbamaat en valproaat verlaagt de klaring van valproïnezuur met 22% tot 50%. Felbamaat veroorzaakt een dosisafhankelijke, lineaire toename van 18% van de serumconcentratie van valproïnezuur in de vrije vorm. De dosering van valproïnezuur dient gemonitord te worden.

Mefloquine

Mefloquine verhoogt de afbraak van valproïnezuur en kan ook epileptische aanvallen uitlokken. Gelijktijdig gebruik kan dus epileptische aanvallen veroorzaken.

Carbapenems

Er is melding gemaakt van een afname in de concentratie van valproïnezuur in het bloed, wanneer dit gelijktijdig met carbapenems 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 carbapenems niet beheersbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die ingesteld 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.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 17

Proteaseremmers

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

Colestyramine

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

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 effectiviteit van valproaat (zie rubriek 4.4).

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

Cimetidine, erythromycine en fluoxetine

De serumconcentratie van valproïnezuur kan verhoogd worden door gelijktijdige toediening van cimetidine, erythromycine en fluoxetine. Er is echter ook melding gemaakt van gevallen waarbij de serumconcentratie van valproïnezuur daalde na gelijktijdig gebruik van fluoxetine.

Anticoagulantia en acetylsalicylzuur

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en anticoagulantia of acetylsalicylzuur kan de bloedingsneiging vergroten. Acetylsalicylzuur vermindert ook de binding van valproïnezuur aan plasmaproteïnen.

Geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten mogen ook niet tegelijk met acetylsalicylzuur worden toegediend voor de behandeling van koorts en pijn, vooral bij zuigelingen en peuters. Daarom wordt een regelmatige controle van de coagulatiewaarden aanbevolen bij gelijktijdig gebruik.

Metamizol

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van valproïnezuur veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en valproïnezuur gelijktijdig worden toegediend; klinische respons (controle van aanvallen of controle van de stemming) en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Methotrexaat

Sommige gemelde gevallen beschrijven een significante daling van de serumspiegels van valproaat na toediening van methotrexaat, met optreden van insulpen. Voorschrijvers moeten de klinische respons

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 18

controleren (controle van aanvallen of controle van de stemming) en indien nodig overwegen om de valproaat serumspiegels te controleren.

Effecten van valproïnezuur:

Barbituraten, neuroleptica, monoamineoxidase (MAO)-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen

In combinatie met barbituraten, neuroleptica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen kan valproïnezuur de psychotrope werking van deze geneesmiddelen versterken. Patiënten die dit soort combinaties toegediend krijgen moeten dus zorgvuldig gevolgd worden en de dosis moet aangepast worden indien gewenst.

Fenobarbital

Vooraf verhoogde concentraties fenobarbital als gevolg van de toediening van valproïnezuur (door remming van de hepatische afbraak) zijn klinisch significant. Deze kunnen resulteren in een diepe sedatie (vooral bij kinderen). In dergelijke gevallen moet de dosis fenobarbital of primidon verlaagd worden (primidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital). Daarom wordt, vooral tijdens de eerste 15 dagen van de combinatietherapie, een zorgvuldige controle aanbevolen. Indien nodig worden plasmaspiegels van fenobarbital bepaald.

Primidon

Valproïnezuur verhoogt de plasmaconcentraties van primidon met een toename van de bijwerkingen ervan (onder andere 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

Bij patiënten die al behandeld worden met fenytoïne kan toevoeging van valproïnezuur of een dosisverhoging hiervan een stijging van de hoeveelheid fenytoïne in vrije vorm veroorzaken (concentratie van de effectieve fractie die niet aan proteïnen gebonden is) zonder dat de serumconcentraties van het totale fenytoïne stijgen. Hierdoor kan de kans op bijwerkingen toenemen, vooral hersenbeschadiging (zie rubriek 4.8).

Klinische monitoring wordt daarom aangeraden. Wanneer plasmaspiegels van fenytoïne bepaald worden, dient de vrije vorm mee bepaald te worden.

Carbamazepine

Bij een combinatiebehandeling met valproïnezuur en carbamazepine zijn symptomen beschreven die het gevolg kunnen zijn van de versterking van het toxische effect van carbamazepine door valproïnezuur. Een klinische controle wordt vooral aangeraden aan het begin van de combinatiebehandeling, en de dosering dient zonnodig aangepast te worden.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 19

Lamotrigine

Valproïnezuur vermindert het metabolisme van lamotrigine en verhoogt de gemiddelde halfwaardetijd van lamotrigine met bijna het dubbele. Een dosisaanpassing van lamotrigine kan nodig zijn. Combinatie van lamotrigine en valproïnezuur geeft een verhoogd risico op (ernstige) huidreacties, met name bij kinderen. Er zijn incidentele gevallen van ernstige huidreacties gemeld, die binnen 6 weken na aanvang van de combinatiebehandeling optraden. Deze reacties verdwenen gedeeltelijk na staken van de behandeling of na de juiste medische behandeling. Klinische controle wordt aanbevolen en de dosering dient waar nodig te worden aangepast (verlaging van de lamotriginedosering).

Zidovudine

Valproïnezuur kan de serumconcentratie van zidovudine verhogen, wat kan leiden tot een grotere zidovudine-toxiciteit. Een dosisverlaging van zidovudine kan noodzakelijk zijn.

Felbamaat

Valproïnezuur kan de gemiddelde klaring van felbamaat met 16% tot 21% verminderen.
Valproïnezuur kan de serumconcentraties van felbamaat met ongeveer 50% verhogen.

Lithium

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

Quetiapine (CYP2C9 substraat)

Gelijktijdig gebruik van valproaat en quetiapine kan de incidentie van leukopenie verhogen.
In een *in-vivo* interactie studie is geen significante farmacokinetische interactie waargenomen tussen quetiapine en valproïnezuur.

Bupropion (2B6 substraat)

Een studie met 5 patiënten toonde aan dat de AUC van de actieve metaboliet van bupropion bijna verdubbelde wanneer bupropion tegelijk met valproaat werd toegediend. Een verhoging van de valproaatspiegels van bijna 30% werd waargenomen bij 1 patiënt.

Olanzapine

In een retrospectieve studie bij kinderen, die valproïnezuur, olanzapine of beide geneesmiddelen tegelijk innamen, leek de combinatie de hepatotoxiciteit te vergroten (zie rubriek 4.4). Valproaat verminderde olanzapineconcentraties bij 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

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 20

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 ongeconjugerd 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.

Pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van valproaat en pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen (zoals cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam en pivampicilline) moet worden vermeden vanwege een verhoogd risico op carnitinedepletie (zie rubriek 4.4 'Patiënten met risico op hypocarnitinemie'). Patiënten bij wie gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten zorgvuldig worden gemonitord op tekenen en symptomen van hypocarnitinemie.

Diazepam

Bij gezonde vrijwilligers werd diazepam door valproaat uit zijn binding aan plasma-albumine verdrongen en het metabolisme van diazepam geremd. Bij de combinatiebehandeling kan de concentratie van ongebonden diazepam stijgen, en kunnen de plasmaklaring en het distributievolume van de vrije diazepamfractie dalen (resp. met 25% en 20%). De halfwaardetijd blijft echter onveranderd.

Lorazepam

Bij gezonde proefpersonen veroorzaakte een gelijktijdige behandeling met valproaat en lorazepam een verlaagde plasmaklaring van lorazepam van wel 40%.

Clonazepam

Bij kinderen kunnen de serumconcentraties van fenytoïne stijgen na gelijktijdige toediening van clonazepam en valproïnezuur.

Codeïne

Het metabolisme en de eiwitbinding van andere actieve stoffen, zoals codeïne, worden ook beïnvloed.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 21

Ketonlichamen

Aangezien valproïnezuur gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd in ketonlichamen moet rekening gehouden worden met een mogelijke vals-positieve reactie op een eliminatietest van ketonlichamen bij diabetische patiënten met een vermoede ketoacidose.

Overige interacties:

Topiramaat en acetazolamide

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 gemonitord te worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie encefalopathie.

Orale anticonceptiva

Het effect van orale anticonceptiva ('de pil') wordt door valproïnezuur niet verminderd, aangezien het middel geen enzyminducerend effect heeft.

Risico op leverbeschadiging

Mogelijk hepatotoxisch actieve stoffen en alcohol kunnen de hepatotoxiciteit van valproïnezuur verhogen. Gelijktijdig 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 verschillende anticonvulsieve therapieën verhoogt het risico op leverbeschadiging, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van verhoging van de transaminase-enzymen. In klinische onderzoeken zijn bij 19 % van de patiënten ALAT-waarden van hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal gemeld. Dit betrof patiënten van alle leeftijden die gelijktijdig valproaat en cannabidiol gebruikten in een dosering van 10 tot 25 mg/kg. Wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol, die hepatotoxisch kunnen zijn, dient de lever te worden gecontroleerd indien van toepassing en dient een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling te worden overwogen als er sprake is van significante afwijkingen van de leverparameters (zie rubriek 4.4).

Clonazepam

Na gelijktijdige behandeling met valproïnezuur en clonazepam deed zich absence status voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van absence toevallen.

Sertraline en risperidon

Bij één vrouwelijke patiënt met een schizo-affectieve stoornis kwam catatonie voor na gelijktijdige behandeling met valproïnezuur, sertraline en risperidon.

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 22

Vitamine K-antagonisten

Bij gelijktijdig gebruik van een vitamine K-antagonist dient de protrombine tijd nauwlettend gemonitord 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.

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.

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

Teratogeniciteit en effecten op de ontwikkeling door blootstelling in utero

Risico van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap

Bij vrouwen worden zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat, met inbegrip van andere anti-epileptica, vaak in verband gebracht met abnormale uitkomsten van de zwangerschap. De beschikbare gegevens tonen een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij zowel de monotherapie als polytherapie met valproaat in vergelijking met de populatie die niet werd blootgesteld aan valproaat.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 23

Bij valproaat is aangetoond dat het bij diersoorten en de mens de placentabarière passeert (zie rubriek 5.2). Bij dieren: er werden teratogene effecten aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).

Congenitale misvormingen door blootstelling in utero

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

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

Beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine en grote misvormingen. De vaakst voorkomende types misvormingen zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale 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.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen door blootstelling in utero

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 wanneer valproaat wordt gebruikt in monotherapie, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. Wanneer valproaat tijdens de zwangerschap wordt toegediend in polytherapie met andere anti-epileptica, waren de risico's op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen ook significant verhoogd in vergelijking met die bij kinderen uit

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 24

de algemene bevolking of bij kinderen van onbehandelde moeders met epilepsie. In welke periode van de zwangerschap er precies risico is op deze effecten, is onduidelijk en de mogelijkheid dat er de hele zwangerschap lang een risico is, kan niet worden uitgesloten.

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 (versturende factoren) niet kan worden uitgesloten, is er bewijs bij kinderen die aan valproaat werden blootgesteld dat het risico op intellectuele beperkingen mogelijk los staat van het IQ van de moeder.

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

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

Beperkte gegevens suggereren dat kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld mogelijk meer kans lopen op het ontwikkelen van symptomen van ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit).

Meisjes, vrouwelijke adolescenten, en vrouwen die zwanger kunnen worden (zie hierboven en rubriek 4.4)

Indien een vrouw zwanger wil worden

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

Voor de indicatie bipolaire stoornis: als een vrouw zwanger wil worden, dient 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.

Zwangere vrouwen

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 25

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

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

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

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

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

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

- Ontwenningssverschijnselen (zoals met name agitatie, prikkelbaarheid, hyperexcitabiliteit, zenuwachtigheid, hyperkinesie, spierspanningsstoornissen, tremor, convulsies en eetstoornissen) kunnen optreden bij neonaten waarvan de moeders tijdens het laatste trimester van hun zwangerschap valproaat hadden ingenomen.

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

Een retrospectieve observationele studie in 3 Scandinavische landen suggereert een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD's) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar) van mannen die in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werden behandeld met valproaat als monotherapie, in vergelijking met mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie, met een gepoolde aangepaste hazardratio (HR) van 1,50 (95%-BI: 1,09-2,07). Het aangepaste cumulatieve risico op 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 verbanden met specifieke NDD-subtypen te onderzoeken en de beperkingen van de studie omvatten mogelijke versturende effecten per indicatie en verschillen in opvolgingstijd tussen blootstellingsgroepen. De gemiddelde opvolgingstijd van kinderen in de valproaatgroep varieerde tussen 5,0 en 9,2 jaar in vergelijking met 4,8 en 6,6 jaar voor kinderen in 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 de conceptie met valproaat zijn behandeld. De oorzakelijke rol van valproaat is echter niet bevestigd. Daarnaast beoordeelde de studie niet het risico op NDD's bij kinderen van mannen die langer dan 3 maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat stopten (d.w.z. dat er nieuwe spermatogenese zonder blootstelling aan valproaat mogelijk was).

Als voorzorgsmaatregel moeten voorschrijvers mannelijke patiënten informeren over dit mogelijke risico en de noodzaak bespreken om effectieve anticonceptie te overwegen, inclusief voor de vrouwelijke partner, 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 stopzetting van de behandeling.

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om te kijken of valproaat de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten per geval worden beoordeeld. Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie of bipolaire stoornissen, indien van toepassing.

Borstvoeding

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

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

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Natriumvalproaat chrono Teva 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).

Case reports geven aan dat verstoringen van de vruchtbaarheid omkeerbaar zijn na stopzetting van de behandeling.

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

Met name aan het begin van de behandeling met Natriumvalproaat chrono Teva kunnen, als er hogere doseringen worden gebruikt of in combinatie met stoffen die het zenuwstelsel beïnvloeden, effecten op het zenuwstelsel optreden, zoals duizeligheid of verwardheid, die zo'n invloed kunnen hebben, dat het vermogen om een voertuig te besturen, een machine te bedienen of andere activiteiten te ontplooiën die in verband gebracht worden met de kans op vallen of een ongeluk, verminderd wordt, ongeacht de onderliggende ziekte. Dit effect wordt nog versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	≤10.000
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

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

Zelden: myelodysplastisch syndroom.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 28

Vaak: anemie, trombocytopenie (het risico hierop is dosis-gerelateerd en treedt relatief vaker op bij vrouwen en ouderen) of leukopenie.

Soms: pancytopenie.

Zelden: fibrinogeenverlaging, meestal zonder klinische verschijnselen en in het bijzonder bij hoge doses (natriumvalproaat heeft een remmend effect op de tweede fase van trombocytenuitstroom).

Factor VIII deficiëntie, beenmergfalen waaronder erythrocytaire aplasie en agranulocytose, macrocytaire anemie, macrocytose.

Zeer zelden: vermindering van de beenmergfunctie kan leiden tot lymfopenie, neutropenie, pancytopenie of anemie.

Niet bekend: bloedingstijd verlengd*, lymfocytose.

*als gevolg van een verlaagde concentratie fibrinogeen, verstoorde aggregatie van bloedplaatjes en/of trombocytopenie als gevolg van de factor VIII en de Von Willebrand factor deficiëntie (zie rubriek 4.4).

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheid.

Zelden: gegeneraliseerde lupus erythematosus.

Endocriene aandoeningen

Soms: anti-diuretisch hormoon-secretiedeficiëntie (SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, acne, mannelijk alopeciapatroon, en/of verhoogde androgeenspiegels).

Zelden: hypothyroïdie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: geïsoleerde en matige gevallen van hyperammonie, zonder verandering van de leverfunctieparameters, waarbij staken van de behandeling niet nodig is.

Bovendien zijn er gevallen van hyperammonie gemeld die samengingen met neurologische symptomen. In deze gevallen is verder lichamelijk onderzoek nodig (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Vaak: hyponatriëmie, dosisafhankelijke gewichtstoename* of -verlies, verhoogde of verminderde eetlust.

Zelden: obesitas.

Niet bekend: hypocarnitinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Bij een klinisch onderzoek bij 75 kinderen werd een verminderde activiteit van biotinidase waargenomen tijdens de behandeling met geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten. Er is ook melding gemaakt van een tekort aan biotine.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 29

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, agressie*, agitatie*, aandachtsstoornis*, hallucinaties.

Soms: geïrriteerdheid.

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

*voornamelijk bij kinderen.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: tremor.

Vaak: dosisafhankelijke slaperigheid, extrapiramidale aandoeningen die mogelijk niet reversibel zijn, convulsies (zie rubriek 4.4), somnolentie, stupor*, geheugenstoornis, hoofdpijn, nystagmus, paresthesieën.

Vermoeidheid, slaperigheid, apathie en ataxie zijn vaak waargenomen tijdens gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica.

Soms: lethargie*, coma*, encefalopathie*, verergering van convulsies, reversibel parkinsonisme, paresthesie, hoofdpijn, spasticiteit, ataxie, vooral aan het begin van de behandeling. Kort na gebruik van geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten is encefalopathie waargenomen. De pathogenese is niet vastgesteld, en de encefalopathie is reversibel na staken van de behandeling. In sommige gevallen zijn verhoogde concentraties ammonium beschreven, en in een combinatiebehandeling met fenobarbital werd een verhoogde concentratie van fenobarbital beschreven.

Zelden: dementie met cerebrale atrofie, die reversibel was na staken van de behandeling, cognitieve aandoening, vooral bij hoge doseringen of in combinatietherapie met andere anti-epileptica, werd chronische encefalopathie beschreven met neurologische symptomen en functiestoornissen van de cortex. De pathogenese van deze stoornissen is nog niet duidelijk.

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

*soms leidend tot coma, gedeeltelijk geassocieerd met een verhoogd aantal convulsies. De symptomen namen af bij verlaging van de dosis of als de behandeling werd gestopt. De meeste van deze gevallen traden op bij combinatietherapie (in het bijzonder met fenobarbital of topiramaat) of na een plotselinge verhoging van de dosis.

Bij langdurige behandeling met valproïnezuur in combinatie met andere anti-epileptica, met name fenytoïne, kunnen symptomen van hersenbeschadiging optreden (encefalopathie): een verhoogde frequentie van de aanvallen, lethargie, stupor, spierzwakte (musculaire hypotensie), bewegingsstoornissen (choroïde dyskinesie) en ernstige gegeneraliseerde veranderingen in het EEG.

Oogaandoeningen

Zelden: diplopie.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 30

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: er is een reversibel of irreversibel gehoorverlies gemeld, maar er werd geen causaal verband met valproïnezuurhoudende geneesmiddelen vastgesteld.

Er is tinnitus waargenomen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: hemorragie.

Soms: cutane vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: pleurale effusie (eosinofiele).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid*.

Vaak: pijn in de bovenbuik, diarree*, braken*, gingiva-aandoening (voornamelijk gingiva hyperplasie), stomatitis.

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

Niet bekend: maagdarmsstoornissen*, constipatie.

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

Lever- en galaandoeningen

Vaak: er kunnen dosisafhankelijke, ernstige (soms fatale) leverfunctiestoornissen optreden. Bij kinderen, vooral bij combinatiebehandeling met andere anti-epileptica, neemt de kans op leverbeschadiging aanzienlijk toe (zie rubriek 4.4).

Zelden: porfyrie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: alopecia, nagel en nagelbed aandoeningen.

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

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

Zeer zelden: Lyell-syndroom.

Niet bekend: hyperpigmentatie.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 31

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met valproaat. Het mechanisme van de beïnvloeding van het bot metabolisme is niet bekend.

Zelden: rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urine-incontinentie.

Soms: nierfalen.

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: onregelmatige menstruatie, dysmenorroe.

Soms: amenorroe.

Zelden: mannelijke onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.6), verhoogde testosteronspiegels, polycystische ovaria.

Zeer zelden: gynaecomastie.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Niet bekend: congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: hypothermie, die reversibel was na staken van de behandeling met valproïnezuur, perifeer oedeem.

Onderzoeken

Zelden: verlaagde stollingsfactoren (ten minste een), abnormale coagulatie testen (zoals verlengde protrombinetijd (zie rubriek 4.4), verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlengde trombinetijd, verhoogde INR) (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van valproaat bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met dat bij volwassenen, maar sommige bijwerkingen zijn ernstiger of worden voornamelijk waargenomen bij pediatriche 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). Psychiatrische stoornissen zoals agressie, agitatie, aandachtsstoornis, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornis worden voornamelijk waargenomen bij pediatriche patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 32

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

Bij het beoordelen van een vergiftiging moet altijd rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een meervoudige intoxicatie, bv dat meerdere geneesmiddelen zijn ingenomen om zelfmoord te plegen.

Bij therapeutische serumconcentraties (50-100 µg/mol) heeft valproïnezuur een betrekkelijk geringe toxiciteit. In zeer zeldzame gevallen is bij volwassenen en kinderen acute intoxicatie met valproïnezuur opgetreden bij serumconcentraties boven 100 µg/ml.

In de wetenschappelijke literatuur zijn geïsoleerde gevallen gemeld van acute en chronische overdosering met fatale afloop.

Symptomen van overdosering

Intoxicatie wordt gekenmerkt door verwardheid, sedatie die soms leidt tot coma, spierzwakte, hyporeflexie en areflexie, circulatoire collaps/shock.

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hypotensie, miose, cardiovasculaire en respiratoire stoornissen, cerebraal oedeem, metabole acidose en hypernatriëmie.

Zowel bij volwassenen als bij kinderen veroorzaakten hoge serumconcentraties abnormale neurologische stoornissen, zoals een verhoogde neiging tot epileptische aanvallen en gedragsveranderingen.

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

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

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum.

De klinische behandeling van overdosering moet daarom beperkt worden tot algemene maatregelen, die erop gericht zijn het toxine te elimineren en de vitale functies te ondersteunen.

Zo mogelijk moet binnen 30 minuten braken worden opgewekt, maagspoeling worden uitgevoerd of geactiveerde kool worden toegediend. Maagspoeling is bruikbaar tot 10-12 uur na de overdosis. Controle op de intensive care afdeling is nodig.

Hemodialyse en gedwongen diurese kan effectief zijn. Peritoneaaldialyse is minder effectief. Hemoperfusie kan worden toegepast.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 33

Er is onvoldoende ervaring om de werkzaamheid van hematogene koolstofperfusie of complete plasmasubstitutie en transfusie te beoordelen. Daarom wordt intensieve medische behandeling aanbevolen waarbij de serumconcentraties worden gevolgd, maar zonder specifieke detoxificatieprocedures, vooral bij kinderen.

De intraveneuze toediening van naloxon om het verminderde bewustzijn te verbeteren is in één geval effectief gebleken.

Er moet zorg worden gedragen om aspiratie te voorkomen; in bepaalde gevallen kan intubatie en bronchiaaltoilet noodzakelijk zijn.

In geval van valproaatoverdosering resulterend in hyperammoniëmie, kan carnitine via IV worden toegediend om te proberen de ammoniakspiegel te normaliseren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, vetzuurderivaten, ATC-code: N03AG01.

Valproïnezuur is een anti-epilepticum dat geen structurele overeenkomsten met andere actieve anticonvulsiva heeft. Het meest waarschijnlijke werkingsmechanisme van valproïnezuur is de versterking van de door GABA gestimuleerde remming door een presynaptisch effect op het GABA-metabolisme en/of een direct postsynaptisch effect op de ionkanalen van het neuronale membraan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Valproïnezuur is zeer slecht in water oplosbaar (1:800), het natriumzout is zeer goed in water oplosbaar (1:0,4).

Absorptie

Na orale toediening worden valproïnezuur en zijn natriumzout snel en bijna volledig in het maagdarmkanaal geabsorbeerd.

Serumconcentratie, binding aan plasmaproteïnen, distributie

Het tijdstip waarop de maximale serumconcentraties worden bereikt hangt af van de galenische formulering:

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Bij onderzoek naar een enkelvoudige dosering werd de maximale serumconcentratie na een vetrijk dieet ongeveer 5-12 uur na inname van een tablet met langdurige afgifte bereikt. Na een dosis van 300 mg natriumvalproaat werden maximale serumconcentraties van 10-29 µg/ml gemeten.

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 34

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Bij onderzoek naar een enkelvoudige dosering werd de maximale serumconcentratie na een vetrijk dieet ongeveer 4-24 uur na inname van een tablet met langdurige afgifte bereikt. Na een dosis van 500 mg natriumvalproaat werden maximale serumconcentraties van 17-42 µg/ml gemeten.

Er bestaat een bijna lineair verband tussen de dosis van de tabletten met gereguleerde afgifte en de serumconcentratie.

De gemiddelde therapeutische range van de serumconcentratie wordt op 50-100 µg/ml gesteld. Bijwerkingen, inclusief intoxicatie, zijn waarschijnlijker bij doseringen hoger dan 100 µg/ml. Steady state serumconcentraties worden meestal binnen 3-5 dagen bereikt, 5 maal de halfwaardetijd.

In de cerebrospinale vloeistof komen valproïnezuurconcentraties overeen met de vrije fractie van valproïnezuur in het plasma.

Het distributievolume is leeftijdsafhankelijk en meestal 0,13-0,23 l/kg; bij jongere patiënten is dit 0,13-0,19 l/kg.

Valproïnezuur is voor 90-95% aan plasmaproteïnen gebonden, vooral aan albumine. Bij hogere doseringen is de proteïnebinding lager. De binding aan plasmaproteïnen is lager bij bejaarde patiënten en bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Bij één onderzoek werden bij patiënten met een aanzienlijk verminderde nierfunctie hogere waarden van de vrije, actieve stoffen gevonden van 8,5 tot meer dan 20%.

De totale valproïnezuurconcentratie, die bestaat uit vrije en aan proteïnen gebonden fracties, kan grotendeels onveranderd zijn bij hypoproteïnemie, maar kan ook verminderd zijn als gevolg van een verhoogd metabolisme van de vrije fractie.

Placentapassage (zie rubriek 4.6)

Valproaat passeert de placentabarière 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, eliminatie

De biotransformatie bestaat uit glucuronidering en β- (bèta), ω- (omega) en ω-1- (omega-1) oxidatie. Ongeveer 20% van een toegediende dosis wordt in de urine aangetroffen als glucuronide-ester. Er zijn meer dan 20

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 35

metabolieten, en degene die uit omegaoxidatie ontstaan worden als hepatotoxisch beschouwd. Minder dan 5% van de dosis valproïnezuur wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

De belangrijkste metaboliet is 3-keto-valproïnezuur, die voor 3-60% in de urine wordt aangetroffen. Deze metaboliet heeft een anticonvulsieve werking bij de muis, maar dit effect is bij de mens niet vastgesteld.

Plasmaklaring, plasmahalfwaardetijd

Bij één onderzoek was de plasmaklaring 12,7 ml/min bij patiënten met epilepsie. Bij gezonde vrijwilligers is deze 5-10 ml/min, en hoger indien enzyminducerende anti-epileptica worden ingenomen.

Bij monotherapie is de gemiddelde plasmahalfwaardetijd 12-16 uur, die bij langdurige behandeling constant blijft.

In combinatie met andere geneesmiddelen (bv. primidon, fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) is de halfwaardetijd verlaagd tot 4-9 uur, afhankelijk van de enzyminductie.

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

Bij patiënten met leverziekten is de halfwaardetijd verlengd. Bij gevallen van overdosering zijn halfwaardetijden tot 30 uur gemeld.

Tijdens de zwangerschap is het distributievolume in het derde trimester verhoogd en is er een overeenkomstige toename van de hepatische en renale klaring, waarbij de serumconcentratie kan dalen bij een constante dosering.

Er moet ook rekening gehouden worden met het feit dat de binding aan plasmaproteïnen tijdens de zwangerschap kan veranderen, en dat de vrije (therapeutisch actieve) fractie van valproïnezuur kan toenemen.

Uitscheiding in de moedermelk

Valproïnezuur gaat over in de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij steady state is de concentratie in moedermelk ongeveer 10% van de serumconcentratie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 36

Tijdens onderzoek naar chronische toxiciteit werden bij hoge doseringen (250 mg/kg bij ratten, 90 mg/kg bij honden) testiculaire atrofie, degeneratie van de zaadleider en onvoldoende spermatogenese gemeld, evenals veranderingen in de longen en prostaat.

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 pediatrische 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 rubrieken 4.6 en 4.8).

Onderzoek naar de mutageniciteit bij bacteriën en bij ratten en muizen was negatief.

Er werd langetermijn onderzoek gedaan bij ratten en muizen. Bij zeer hoge doseringen werd een verhoogde incidentie van subcutane fibrosarcomen waargenomen bij mannelijke ratten. Bij dierproeven bleek valproïnezuur teratogeen te zijn.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Hypromellose 4000 mPa·s

Hypromellose 15000 mPa·s

Kaliumacesulfaam

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Coating

Natriumlaurylsulfaat

Dibutylsebacaat

Basisch gebutyleerd methacrylzuur co-polymeer

Magnesiumstearaat

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 26 februari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 37

Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking op een droge plaats ter bescherming tegen vocht. Dit geneesmiddel is hygroscopisch. Tabletten met gereguleerde afgifte dienen pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moeten worden ingenomen. De blisterverpakking mag niet worden geknipt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten voor gereguleerde afgifte

Blisterverpakking gemaakt van dubbel gecoat aluminiumfolie.

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200, 200 (2x100, multiverpakking), 500 (10x50, ziekenhuisverpakking) tabletten met gereguleerde afgifte.

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten voor gereguleerde afgifte

Blisterverpakking gemaakt van dubbel gecoat aluminiumfolie.

20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200, 200 (2x100, multiverpakking), 500 (10x50, ziekenhuisverpakking) tabletten met gereguleerde afgifte.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5

**NATRIUMVALPROAAT CHRONO 300 MG TEVA
NATRIUMVALPROAAT CHRONO 500 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 26 februari 2025

Bladzijde : 38

2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 33979 - Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

RVG 33980 - Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2006

Datum van laatste verlenging: 23 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 t/m 4.6, 4.8 en 4.9: 22 januari 2025

0225.27v.LD