

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

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.

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

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).

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 3

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).

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

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 4

gelijke helften kunnen worden verdeeld.

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

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 5

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.

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 stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- persoonlijke of familie-anamnese van leverziekte of een actieve, ernstige lever- of pancreasfunctiestoornis
- leverfunctiestoornis met fatale uitkomst in naast familielid tijdens de valproïnezuur behandeling
- 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).

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Behandeling van epilepsie

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

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

Behandeling van bipolaire 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).

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.

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 8

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

Anticonceptie

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

Jaarlijkse beoordelingen van de behandeling door een specialist

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Natriumvalproaat 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.

In het geval van zwangerschap

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 9

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.

Waarschuwingen

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 of een erfelijke stofwisselingsziekte aanwezig waren. Bij deze groep patiënten moet valproïnezuur met voorzichtigheid en als monotherapie worden toegediend.

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

Suicide/ suïcidale ideevorming of klinische verslechtering

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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.

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 en, vooral bij leverbeschadiging, hematomen, epistaxis, en plaatselijk of gegeneraliseerd oedeem. De patiënten, vooral zuigelingen en peuters, moeten zorgvuldig op deze symptomen gecontroleerd worden. 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.

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.

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 11

Bij patiënten ≥ 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.

Verdere voorzorgsmaatregelen

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

Metabolische ziekten, vooral erfelijke enzymopathieën

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 rubriek 4.3).

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. Wanneer de behandeling gestaakt wordt, dient een adequate dosis van een ander anti-epilepticum toegediend te worden.

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.

Hematologisch

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 12

Controle van de bloedtelling, inclusief van de bloedplaatjes, de bloedingstijd en coagulatietests, wordt aangeraden voorafgaand aan de behandeling, voorafgaand aan een chirurgische of tandheelkundige ingreep, en in gevallen van spontane hematomen of bloedingen (zie rubriek 4.8).

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

Beenmergbeschadiging

Patiënten met een eerdere beenmergbeschadiging moeten streng gecontroleerd worden.

Reacties van het immuunsysteem

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

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.

Gewichtstoename

De patiënten moeten op de hoogte worden gesteld van een mogelijke gewichtstoename 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.

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening

Valproaat kan klinische verschijnselen veroorzaken of verergeren van onderliggende mitochondriale aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties van mitochondriaal DNA en het gecodeerde POLG-kernen. Met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen, veroorzaakt door valproaat, zijn in een hoger percentage gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher.

POLG-gerelateerde aandoeningen dienen te worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of verdachte symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, waaronder maar niet beperkt tot

Gerenvoieerde versie

**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 : 11 december 2023

Bladzijde : 13

onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus bij presentatie, ontwikkelingsachterstanden, psychomotorische regressie, axonale sensorimotorische neuropathie, myopathie, ataxie van het cerebellum, oftalmoplegie of gecompliceerde migraine met occipitale aura. POLG-mutatietests dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk voor de diagnostische evaluatie van dergelijke aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Natriumvalproaat chrono 300 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

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

Natriumvalproaat chrono 500 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Valproïnezuur wordt beïnvloed door:

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 gehouden indien de behandeling van deze enzym-inducerende anti-epileptica gestaakt wordt tijdens behandeling met valproïnezuur, daar de plasmaconcentratie van valproïnezuur gedurende de eerste 2 weken na staken van een enzym-inducerende anti-epilepticum kan stijgen.

Felbamaat veroorzaakt een dosisafhankelijke, lineaire toename van 18% van de serumconcentratie van valproïnezuur in de vrije vorm.

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

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 gelijktijdig

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

toediening van carbapenems niet beheersbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die ingesteld zijn op valproïnezuur (zie rubriek 4.4).

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.

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.

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 en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Effecten van valproïnezuur:

Vooraf verhoogde concentraties fenobarbital als gevolg van de toediening van valproïnezuur 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.

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).

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 zonodig aangepast te worden.

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

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

diazepam stijgen, en kunnen de plasmaklaring en het distributievolume van de vrije diazepamfractie dalen (resp. met 25% en 20%). De halfwaardetijd blijft echter onveranderd.

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

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

Valproïnezuur remt het metabolisme van lamotrigine, waarvan een dosisaanpassing nodig kan zijn. Combinatie van lamotrigine en valproïnezuur geeft een verhoogd risico op (ernstige) huidreacties, met name in 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 geëigende behandeling.

Valproïnezuur kan de serumconcentraties van felbamaat met ongeveer 50% verhogen.

Het metabolisme en de eiwitbinding van andere actieve stoffen, zoals codeïne, worden ook beïnvloed. In combinatie met barbituraten, neuroleptica en antidepressiva 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.

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.

Valproïnezuur kan de serumconcentratie van zidovudine verhogen, wat kan leiden tot een grotere toxiciteit van zidovudine.

Overige interacties:

Gelijktijdige toediening van topiramaat en valproïnezuur is geassocieerd met hyperammoniëmie met of zonder encefalopathie bij patiënten die één van beide geneesmiddelen wel goed verdroegen. Deze bijwerking is niet het gevolg van een farmacokinetische interactie. Het kan verstandig zijn om de bloedspiegels van ammoniak te meten in patiënten van wie het begin van hypothermie is gerapporteerd. In de meeste gevallen verdwenen de symptomen en verschijnselen als een van de geneesmiddelen werd gestopt.

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

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

Mogelijk hepatotoxisch actieve stoffen en alcohol kunnen de hepatotoxiciteit van valproïnezuur verhogen.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 ontwikkelingseffecten

Risico van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap

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

Congenitale misvormingen

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 17

Gegevens afgeleid uit een meta-analyse (van onder meer registers en cohortonderzoeken) lieten zien dat 10,73% van de kinderen van epileptische vrouwen die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld congenitale misvormingen heeft (95% BI: 8,16 -13,29). Dit is een hoger risico op grote misvormingen dan voor de algemene populatie, voor wie het risico ongeveer 2-3% is. Het risico is afhankelijk van de dosis, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan niet worden vastgesteld. Beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine en grote misvormingen. De vaakst voorkomende types misvormingen zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale dysmorphie, gespleten lip en verhemelte, craniostenose, cardiale, renale en urogenitale afwijkingen, afwijkingen aan de ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius) en meerdere anomalieën in verscheidene stelsels in het lichaam. Blootstelling aan valproaat *in utero* kan ook leiden tot gehoorbeschadiging of doofheid als gevolg van misvorming van oren en/of neus (secundair effect) en/of directe toxiciteit betreffende de gehoorfunctie. Gemelde gevallen beschrijven zowel unilaterale als bilaterale doofheid of gehoorbeschadiging. Niet voor alle gevallen werden resultaten gerapporteerd. Bij gevallen waarvan de resultaten wel werden gerapporteerd, is het merendeel niet hersteld. Blootstelling *in utero* aan valproaat kan leiden tot oogmisvormingen (waaronder colobomen, microftalmie) die zijn gemeld in combinatie met andere congenitale misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

Ontwikkelingsstoornissen

Gegevens lieten zien dat een blootstelling in utero aan valproaat schadelijke gevolgen kan hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico lijkt afhankelijk te zijn van de dosis, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. In welke periode van de zwangerschap er precies risico is op deze effecten, is onduidelijk en de mogelijkheid dat er de hele zwangerschap lang een risico is, kan niet worden uitgesloten. Onderzoek bij voorschoolse kinderen die in utero aan valproaat werden blootgesteld, laat zien dat 30-40% van hen vertraging oploopt bij de vroege ontwikkeling zoals later leren lopen en spreken, lagere intellectuele vaardigheden, beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen) en geheugenproblemen. Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten in een onderzoek met kinderen van 6 jaar met een voorgeschiedenis van blootstelling in utero aan valproaat bedroeg gemiddeld 7-10 punten minder dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica waren blootgesteld. Hoewel de rol van confounders (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).

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 18

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

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).

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 19

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 neonaat

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

Borstvoeding

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 testosterongehalten 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).

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 20

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	$\geq 1/10$
vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
zeer zelden	≤ 10.000
niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Trombocytopenie of leukopenie. Deze effecten zijn vaak geheel reversibel als de behandeling met valproïnezuur wordt voortgezet, en altijd als de behandeling wordt gestaakt.

Soms: Perifeer oedeem, bloedingen.

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

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

Een verlengde bloedingstijd 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

Zelden: Lupus erythematosus.

Niet bekend: angio-oedeem, door het geneesmiddel veroorzaakte huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom).

Gerenvoieerde versie

**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 : 11 december 2023

Bladzijde : 21

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

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

Vaak: Dosisafhankelijke gewichtstoename of -verlies, verhoogde of verminderde eetlust.

Zelden: obesitas

Zeer zelden: hyponatriëmie

Niet bekend: Het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

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.

Psychische stoornissen

Soms: Geïrriteerdheid, extreme activiteit en verwardheid, vooral aan het begin van de behandeling.

Ook zijn hallucinaties gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Dosisafhankelijke slaperigheid, tremor of paresthesieën.

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

Soms: 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.

Soms kwam ook stupor voor, die kon leiden tot coma, en gedeeltelijk samenging met een verhoogde frequentie van de epileptische aanvallen. De symptomen verdwenen na dosisverlaging of staken van de behandeling. De meeste van deze gevallen ontstonden tijdens een combinatiebehandeling (vooral met fenobarbital) of na een snelle verhoging van de dosering.

In zeldzame gevallen, 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.

Zelden: Diplopie

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

Zeer zelden: Dementie met cerebrale atrofie, die reversibel was na staken van de behandeling.

Ook is een reversibele ziekte van Parkinson gemeld.

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.

Niet bekend: sedatie, extrapiramidale stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Er is tinnitus waargenomen.

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

Bloedvataandoeningen

Zelden: Vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Pleurale effusie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Hypersalivatie, diarree. Vooral aan het begin van de behandeling zijn soms maagdarmstoornissen beschreven (misselijkheid, buikpijn), die gewoonlijk na enkele dagen afnamem, ook als de behandeling werd voortgezet.

Zelden: Pancreatische beschadiging, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Soms: 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).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Dosisafhankelijke, tijdelijke haaruitval, dunner worden van het haar, nagel en nagelbed aandoeningen.

Zelden: erythema multiforme

Zeer zelden: Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse of het Lyell-syndroom).

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

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

Zelden: Amenorroe, dysmenorroe, verhoogde testosteronspiegels en polycystische ovaria.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: hypothermie, die reversibel was na staken van de behandeling met valproïnezuur.

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 pediatrische 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 pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

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.

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.

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.

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN`

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 25

Farmacotherapeutische groep: 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 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.

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 26

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 placentabarrière bij dieren en mensen.

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

Biotransformatie, 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 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.

Gerenvoieerde versie

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 : 11 december 2023

Bladzijde : 27

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 preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

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

Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gerenvoieerde versie

**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 : 11 december 2023

Bladzijde : 29

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.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.

Swensweg 5

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

Gerenvoieerde versie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 december 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 30

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 8 november 2006

Datum van de laatste hernieuwing: 23 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 24 januari 2024

1223.23v.FN