SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg
Eén tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg natriumvalproaat en 87 mg valproïnezuur (overeenkomend met 300 mg natriumvalproaat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat maximaal 29,1 mg natrium.

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg
Eén tablet met verlengde afgifte bevat 333 mg natriumvalproaat en 145 mg valproïnezuur (overeenkomend met 500 mg natriumvalproaat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat maximaal 48,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg
Witte, langwerpige tabletten met verlengde afgifte met een breukstreep aan beide zijden.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg
Witte, langwerpige tabletten met verlengde afgifte met een breukstreep aan beide zijden.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van:
- Gegeneraliseerde epilepsie in de vorm van absenties, myoclonische epilepsie en tonisch-clonische epilepsie
- Focale en secundair gegeneraliseerde epilepsie

en als combinatiebehandeling van andere vormen van aanvallen, bv. focale epilepsie met eenvoudige en complexe symptomen, evenals focale epilepsie met secundaire generalisate, wanneer deze vormen van epilepsie niet reageren op de gebruikelijke anti-epileptische behandeling.

- Behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen. Voortzetting van de behandeling na een manische episode kan worden overwogen bij patiënten die hebben gereageerd op valproïnezuur voor de behandeling van acute manie.

Opmerkingen:
Bij het overschakelen van eerdere farmaceutische vormen (zonder verlengde afgifte) naar Natriumvalproaat Chrono CF moet verzekerd worden dat adequate serumspiegels van valproïnezuur worden gehandhaafd.

Bij peuters zijn valproïnezuur bevattende geneesmiddelen alleen in uitzonderlijke gevallen eerste keuze; Natriumvalproaat Chrono CF mag enkel met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt na zorgvuldige baten/risicobeoordeling en bij voorkeur als monotherapie.

Voor gebruik tijdens de zwangerschap, zie rubrieken 4.4 en 4.6.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Natriumvalproaat Chrono CF kan worden gedeeld, waardoor een individuele dosering mogelijk is. Piekconcentraties van valproïnezuur in het bloed worden vermeden door de verlengde afgifte, wat zorgt voor meer uniforme niveaus van de werkzame stof in het bloed gedurende de dag.

Dosering

Manische episoden bij bipolaire stoornis
Volwassenen
De dagelijkse dosis moet individueel worden vastgesteld en gecontroleerd door de behandelend arts. De aanvankelijk aanbevolen dagelijkse dosis is 750 mg. Daarnaast heeft een startdosis van 20 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht in klinische studies ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. Formuleringen met verlengde afgifte kunnen een- of tweemaal daags worden gegeven. De dosis moet zo snel mogelijk worden verhoogd om de laagste therapeutische dosis te bereiken die het gewenste klinische effect geeft. De dagelijkse dosis moet worden

aangepast aan de klinische respons om de laagste effectieve dosis voor elke individuele patiënt vast te stellen.

De gemiddelde dagelijkse dosis ligt gewoonlijk tussen 1000 en 2000 mg natriumvalproaat.

Patiënten die een dagelijkse dosis van meer dan 45 mg/kg lichaamsgewicht/dag krijgen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Vervolgbehandeling van een manische episode bij bipolaire stoornis moet individueel worden aangepast met de laagste effectieve dosis.

Pediatrische populatie
De werkzaamheid van valproïnezuur voor de behandeling van een manische episode bij bipolaire stoornis werd niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. Voor informatie over het veiligheidsprofiel bij kinderen, zie rubriek 4.8.

Epilepsie
De dosering moet individueel worden bepaald en gecontroleerd door de (gespecialiseerde) arts, met als doel een aanvalsvrije toestand bij de laagste dosering, vooral tijdens de zwangerschap. De dagelijkse dosis moet worden vastgesteld op basis van leeftijd en lichaamsgewicht.

Er is geen nauw verband vastgesteld tussen de dagelijkse dosis, de serumconcentratie en het therapeutische effect. Daarom moet de optimale dosering voornamelijk worden bepaald op basis van de klinische respons. Bepaling van serumvalproïnezuurspiegels kan in overweging worden genomen als aanvulling op klinische bewaking als adequate aanvalscontrole niet wordt bereikt of bijwerkingen worden vermoed. Het effectbereik is gewoonlijk 40 - 100 mg/L (300 - 700 µmol/L).

Een geleidelijke (tapering) verhoging van de dosering tot de optimale effectieve dosis wordt aanbevolen.

Bij de meeste patiënten die voorbehandeld werden met farmaceutische vormen zonder verlengde afgifte, kan onmiddellijk of binnen enkele dagen worden overgestapt op de farmaceutische vorm met verlengde afgifte. In dit geval moet de grootte van de eerder toegediende dosis worden gehandhaafd. Een dosisverlaging is mogelijk nadat de aanvallen zijn afgenomen.

Bij monotherapie is de aanvangsdosis gewoonlijk 5 - 10 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht. Daarna wordt de dagelijkse dosis elke 4 tot 7 dagen geleidelijk verhoogd met ongeveer 5 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht totdat de aanvalscontrole dosering is bereikt.

In sommige gevallen wordt het volledige effect pas na 4 tot 6 weken waargenomen. Daarom mag de dagelijkse dosis niet te snel worden verhoogd tot boven het gemiddelde niveau.

De gemiddelde dagelijkse dosis (tijdens langdurige behandeling) voor:
- volwassenen en oudere patiënten is over het algemeen 20 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht,

- adolescenten is 25 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht,
- kinderen is 30 mg valproïnezuur/kg lichaamsgewicht.

Oudere patiënten
Hoewel de farmacokinetiek van Natriumvalproaat Chrono CF gewijzigd is, heeft dit een beperkte klinische betekenis en moet de dosering worden bepaald door de aanvalscontrole.

Daarom worden de volgende dagelijkse doses aanbevolen als richtlijn:

Leeftijd	**Lichaamsgewicht**	**Gemiddelde onderhoudsdosering*** **in mg/dag**	**Aantal tabletten met verlengde afgifte**
Volwassenen	vanaf ongeveer 60 kg	1200 - 2100	Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg: 4 - 7 Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg: 2½ - 4
Jongeren van 14 jaar en ouder	ongeveer 40 – 60 kg	1000 - 1500	Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg: 3½ - 5 Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg: 2 - 3
Kinderen**			
3 – 6 maanden	ongeveer 5,5 – 7,5 kg	150	Zie opmerkingen
6 – 12 maanden	ongeveer 7,5 – 10 kg	150 – 300	Zie opmerkingen
1 – 3 jaar	ongeveer 10 – 15 kg	300 – 450	Zie opmerkingen
3 – 6 jaar	ongeveer 15 – 25 kg	450 – 750	Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg: 1½ - 2½
7 – 14 jaar	ongeveer 25 – 40 kg	750 – 1200	Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg: 2½ - 4 Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg: 1½ - 2

* Details hebben betrekking op mg natriumvalproaat.

** Opmerkingen:
Voor kinderen tot 3 jaar worden bij voorkeur farmaceutische vormen gebruikt die beschikbaar zijn met een lager gehalte aan werkzame stof (bv. oplossing).
Voor kinderen tot 6 jaar zijn farmaceutische vormen met een lager gehalte aan werkzame stof [bv. oplossing of tabletten van 150 mg (½ tablet Natriumvalproaat Chrono CF van 300 mg)] bijzonder geschikt.

De dagelijkse dosis kan worden verdeeld in 1 tot 2 eenmalige toedieningen.

Combinatietherapie
Wanneer Natriumvalproaat Chrono CF wordt gegeven in combinatie met - of als substitutietherapie voor - eerdere medicatie, moet de tot dan toe ingenomen dosis anti-epileptica, vooral die van fenobarbital, onmiddellijk worden verlaagd. Als de eerdere medicatie wordt gestaakt, moet deze geleidelijk worden afgebouwd.

Andere anti-epileptica versnellen de afbraak van valproïnezuur. Als deze geneesmiddelen worden gestaakt, zal de valproïnezuurconcentratie in het bloed langzaam stijgen; de serumvalproïnezuur-concentratie moet daarom gedurende een periode van 4 - 6 weken na het staken van de co-medicatie worden gecontroleerd. De dagelijkse dosis Natriumvalproaat Chrono CF moet indien nodig worden verlaagd.

De serumconcentratie (bepaald vóór de eerste dagelijkse dosis) mag niet hoger zijn dan 100 mg valproïnezuur/l.

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

Bij patiënten met hypoproteïnemie moet rekening worden gehouden met de toename van vrij serumvalproïnezuur en moet de dosis zo nodig worden verlaagd. Het klinische beeld dient echter bepalend te zijn voor de dosisaanpassing, aangezien bepaling van de totale serumvalproïnezuur-concentratie tot onjuiste conclusies kan leiden (zie ook rubriek 5.2).

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden
Natriumvalproaat Chrono CF dient te worden opgestart en opgevolgd door een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

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

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

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

Wijze van toediening

Natriumvalproaat Chrono CF moet bij voorkeur in zijn geheel (of in de helft) worden ingenomen, niet gekauwd, 1 uur voor de maaltijd (op een lege maag in de ochtend) met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water, maar geen koolzuurhoudend mineraalwater).

Duur van toediening
Anti-epileptische therapie en behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis zijn in principe langdurige therapieën.

Een specialist moet op individuele basis beslissen over de duur van de behandeling en het staken van Natriumvalproaat Chrono CF. In het algemeen kan een dosisvermindering en stopzetting van medicatie bij de behandeling van epilepsie niet eerder worden overwogen dan na twee of drie jaar aanvalsvrijheid.

Stopzetting moet gebeuren door een geleidelijke dosisvermindering gedurende één tot twee jaar, waarbij de EEG-bevindingen niet mogen verergeren. Bij het verlagen van de dosis bij kinderen kan overwogen worden om hen de dosis per kg lichaamsgewicht te laten ontgroeien.

De ervaring met valproïnezuur bij langdurig gebruik, met name bij kinderen jonger dan 6 jaar, is beperkt.

Soms kunnen de bestanddelen van de tabletten met verlengde afgifte zichtbaar terugkomen als witte restanten in de ontlasting. Dit betekent echter niet dat de werking van het geneesmiddel verminderd is, omdat de werkzame stof tijdens de darmpassage vrijkomt uit de tabletstructuur (matrix).

4.3 Contra-indicaties

Natriumvalproaat Chrono CF is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van leverziekte of manifeste ernstige lever- en pancreasdysfunctie,
- leverdysfunctie met fatale uitkomst tijdens behandeling met valproïnezuur bij broers en zussen,
- hepatische porfyrie,
- bloedstollingsstoornissen,
- bij patiënten bij wie een mitochondriale aandoening bekend is die veroorzaakt wordt door mutaties in het nucleaire gen dat codeert voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijvoorbeeld het syndroom van Alpers-Huttenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar bij wie een POLG-gerelateerde aandoening wordt vermoed (zie rubriek 4.4),
- 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).
- bekende verstoringen van de ureumcyclus (zie rubriek 4.4),
- bij patiënten met een ongecorrigeerd systemisch primair carnitinetekort (zie rubriek 4.4 Patiënten met een verhoogd risico op hypocarnitinemie).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lever- en/of pancreasbeschadiging
In zeldzame gevallen werd ernstige leverschade en zelden pancreasschade waargenomen. Zuigelingen en peuters jonger dan 3 jaar met ernstige epileptische aanvallen worden het vaakst getroffen.

Het risico op lever- of pancreasbeschadiging is vooral verhoogd bij combinatiebehandeling met meerdere anti-epileptica of wanneer er ook sprake is van hersenbeschadiging, mentale retardatie en/of aangeboren stofwisselingsstoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitine-deficiëntie, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4) of degeneratieve ziekte. Bij deze patiënten dient valproïnezuur met bijzondere voorzichtigheid en als monotherapie te worden gebruikt.
In de meeste gevallen werd leverschade waargenomen binnen de eerste 6 maanden van de therapie, met name tussen week 2 en 12.
Na de leeftijd van 3 jaar is het risico aanzienlijk verminderd en neemt het geleidelijk af met de leeftijd. In de meeste gevallen trad dergelijke leverschade op tijdens de eerste 6 maanden van de therapie.
De afloop van deze ziekten kan fataal zijn. Gelijktijdig optreden van hepatitis en pancreatitis verhoogt het risico op een fatale afloop.

Tekenen van lever- en/of pancreasbeschadiging
Ernstige of fatale lever- en/of alvleesklierbeschadiging kan worden voorafgegaan door aspecifieke symptomen die meestal plotseling optreden, zoals terugkerende of toegenomen frequentie of ernst van epileptische aanvallen, bewustzijnsstoornissen met verwardheid, rusteloosheid, bewegings-stoornissen, lichamelijk onbehagen en zwakte, verlies van eetlust, afkeer van gewoon voedsel, afkeer van valproïnezuur, misselijkheid, braken, bovenbuikklachten, lethargie, slaperigheid en, vooral in verband met leverbeschadiging, duidelijk frequente hematomen, epistaxis, evenals verschillend lokaal of gegeneraliseerd oedeem. Patiënten, vooral zuigelingen en peuters, moeten door de arts nauwlettend in de gaten worden gehouden op deze verschijnselen.

Als de bovenstaande symptomen aanhoudend of ernstig zijn, moet er naast een grondig onderzoek ook passend laboratoriumonderzoek worden uitgevoerd (zie "Maatregelen voor vroegtijdige opsporing" hieronder). Omdat bloedwaarden echter niet in alle gevallen opvallend zijn, mag de

behandelend arts niet uitsluitend afgaan op veranderde bloedwaarden. Vooral aan het begin van de behandeling kunnen leverenzymspiegels in geïsoleerde gevallen tijdelijk verhoogd zijn, ongeacht of er sprake is van leverfunctiestoornissen. De medische voorgeschiedenis en het klinische beeld zijn daarom altijd essentieel voor de beoordeling.

Als er gelijktijdig salicylaten worden ingenomen, moeten deze uit voorzorg worden gestaakt, omdat ze via dezelfde route worden gemetaboliseerd als valproïnezuur.

Maatregelen voor vroegtijdige opsporing van lever- en/of pancreasbeschadiging
Vóór de start van de behandeling moet een gedetailleerde medische voorgeschiedenis worden verkregen, vooral met betrekking tot metabole stoornissen, hepatopathieën, pancreasstoornissen en stollingsstoornissen bij de patiënt en in de familie, klinische en chemische laboratoriumtests (bijv. PTT, fibrinogeen, stollingsfactoren, INR, totaal eiwit, bepaling van het bloedbeeld inclusief bloedplaatjes, bilirubine, AST, ALT, gamma-GT, lipase, alfa-amylase in het bloed, bloedsuiker). Vier weken na de start van de behandeling moet een chemische laboratoriumfollow-up worden uitgevoerd om stollingsparameters zoals INR en PTT, AST, ALT, bilirubine en amylase te bepalen. Bij klinisch onverdachte kinderen moet naast de stollingsparameters bij elk ander medisch onderzoek het bloedbeeld met bloedplaatjes, AST en ALT worden bepaald.

Bij klinisch onverdachte patiënten met pathologisch verhoogde 4-wekenwaarden moet driemaal een follow-up worden uitgevoerd met een interval van maximaal 2 weken, daarna eenmaal per maand tot de 6de maand van de behandeling.

Bij adolescenten (ongeveer 15 jaar en ouder) en volwassenen is maandelijkse controle van de klinische bevindingen en laboratoriumparameters raadzaam gedurende de eerste zes maanden en altijd vóór het begin van de therapie.

Na 12 maanden therapie zonder afwijkingen zijn slechts 2 tot 3 verdere medische follow-ups per jaar nodig.

Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd vóór de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, vooral bij risicopatiënten. Bij veranderingen in gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (dosisverhoging of toevoegingen) waarvan bekend is dat ze de lever beïnvloeden, moet een gepaste levercontrole opnieuw worden gestart (zie ook rubriek 4.5 over risico op leverschade met salicylaten, andere anticonvulsiva waaronder cannabidiol).

Ouders moeten worden geïnformeerd over mogelijke tekenen van lever- en/of pancreas-beschadiging (zie "Tekenen van lever- en/of pancreasbeschadiging") en worden aangespoord om de behandelend arts onmiddellijk te informeren in geval van klinische afwijkingen, ongeacht dit schema.

Onmiddellijke stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in gevallen van:
onverklaarde aantasting van het algemeen welzijn, klinische tekenen van lever- en/of pancreasaandoeningen of bloedingsdiathese, meer dan 2- tot 3-voudige stijging van de levertransaminasen met of zonder klinische tekenen (enzyminductie door mogelijke gelijktijdige

medicatie moet worden overwogen), lichte (1½- tot 2-voudige) stijging van de levertransaminasen met gelijktijdige, acute febriele infectie, duidelijke aantasting van de stollingsstatus.

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

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient te verzekeren dat
- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan initiatie van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie (kijk voor meer informatie in de subrubriek anticonceptie in deze omkaderde waarschuwing) te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste eenmaal per jaar) 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 om 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 CF 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 voorschrijvende 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 vóór 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 voorkómen 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 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 éénmaal 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 CF met u besproken zijn" te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapsplanning
Voor de indicatie epilepsie: als een vrouw zwanger wilt 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 wilt worden dient men een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis te raadplegen en dient ment de behandeling met valproaat stop te zetten en zo nodig over te stappen op een alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.

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

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

Educatief materiaal

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

Een “Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Natriumvalproaat Chrono CF 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. Andere studies wijzen echter niet op een verhoogd risico op NDD’s na blootstelling van de man aan valproaat. Het beschikbare bewijsmateriaal is dus inconsistent en de causale rol van valproaat is onzeker (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 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.

Suïcidale gedachten en gedrag
Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica toonde ook een licht verhoogd risico op het ontstaan van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme voor het uitlokken van deze bijwerking is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij gebruik van valproïnezuur niet uit.

Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en moet passende behandeling worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moet worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als er tekenen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag optreden.

Carbapenems
Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur/valproaten en carbapenems wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met valproaat dient alcohol te worden vermeden.

Natriumvalproaat Chrono CF mag niet worden gebruikt voor migraineprofylaxe (zie ook rubriek 4.6).

Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie
Tijdens de behandeling met valproïnezuurpreparaten kan een stijging van de serum-ammoniakspiegel (hyperammoniëmie) optreden. Daarom moeten bij het begin van symptomen zoals apathie, slaperigheid, braken, hypotensie of verhoogde aanvalsfrequentie de serumspiegels van ammoniak en valproïnezuur worden bepaald en moet de dosis van het product zo nodig worden verlaagd.

Als een bestaande enzymatische stoornis van de ureumcyclus wordt vermoed, moet een nauwkeurige opheldering van eventuele metabole afwijkingen nog vóór de start van de behandeling met valproïnezuur worden uitgevoerd om het optreden van hyperammoniëmie te voorkomen (zie rubrieken 4.3, 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie en Lever- en/of pancreasbeschadiging en 4.8).

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale ziekte
Valproaat kan klinische symptomen van onderliggende mitochondriale ziekten veroorzaakt door mutaties in mitochondriaal DNA en het nucleair gecodeerde POLG-gen uitlokken of verergeren. Met name door valproaat geïnduceerd acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen werden vaker gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijv. het Alpers-Huttenlochersyndroom.

POLG-gerelateerde aandoeningen moeten worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of bij suggestieve symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, inclusief maar niet beperkt tot onverklaarde encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus bij presentatie, ontwikkelingsachterstand, psychomotorische regressie, axonale sensorimotorische neuropathie, myopathie, cerebellaire ataxie, oftalmoplegie of gecompliceerde migraine met occipitale aura. POLG-mutatietests moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk voor de diagnostische evaluatie van dergelijke aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met risico op hypocarnitinemie
Toediening van valproaat kan leiden tot het optreden of verergeren van hypocarnitinemie die kan resulteren in hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammonemische encefalopathie). Andere symptomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglykemie, myopathie inclusief cardiomyopathie, rhabdomyolyse, syndroom van Fanconi werden 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 andere patiënten met stofwisselingsstoornissen waaronder mitochondriale aandoeningen gerelateerd aan carnitine (zie ook rubriek 4.4 Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoeningen en ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie), verminderde carnitinevoedingsinname, patiënten jonger dan 10 jaar, gelijktijdig gebruik van pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen of van andere anti-epileptica.

Patiënten moeten gewaarschuwd worden om tekenen van hyperammoniëmie zoals ataxie, bewustzijnsverlies, braken onmiddellijk te melden. Carnitinesuppletie dient te worden overwogen wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen.

Patiënten met systemische primaire carnitinedeficiëntie en gecorrigeerd voor hypocarnitinemie mogen alleen met valproaat behandeld worden als de voordelen van valproaatbehandeling opwegen tegen de risico's bij deze patiënten en er geen therapeutisch alternatief is. Bij deze patiënten dient carnitinebewaking te worden toegepast.

Patiënten met een onderliggende carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II-deficiëntie moeten worden gewaarschuwd voor het grotere risico op rhabdomyolyse bij gebruik van valproaat. Bij deze patiënten dient carnitinesuppletie te worden overwogen.

Zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9.

Verergering van aanvallen
Net als bij andere anti-epileptica kan bij sommige patiënten die valproaat krijgen in plaats van een verbetering, een reversibele verergering van de aanvalsfrequentie en -ernst (met inbegrip van status epilepticus) optreden of kunnen nieuwe soorten aanvallen optreden. In het geval van verergering van aanvallen moet patiënten worden geadviseerd onmiddellijk hun arts te raadplegen.

Beenmergschade
Patiënten met eerdere beenmergschade moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Vermenigvuldiging van HIV
In afzonderlijke onderzoeken werd voor natriumvalproaat *in vitro* een stimulerend effect op de replicatie van HIV-virussen aangetoond. Dit *in vitro* effect is bescheiden en afhankelijk van de gebruikte experimentele modellen en/of individuele reacties op valproïnezuur op cellulair niveau. De klinische gevolgen van deze waarnemingen zijn niet bekend. Desondanks moeten deze resultaten worden meegenomen in de beoordeling van routinematige testresultaten om de virusbelasting te bepalen bij HIV-positieve patiënten die natriumvalproaat krijgen.

Reacties van het immuunsysteem
Hoewel stoornissen van het immuunsysteem slechts zelden werden waargenomen tijdens het gebruik van valproïnezuur-bevattende geneesmiddelen, mogen deze alleen na zorgvuldige afweging van voordelen en risico's worden gebruikt bij patiënten met systemische lupus erythematosus.

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.

Nierinsufficiëntie en hypoproteïnemie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie en hypoproteïnemie moet rekening worden gehouden met de toename van vrij serumvalproïnezuur en moet de dosis overeenkomstig worden verlaagd (zie ook rubriek 4.2). Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, kan het nodig zijn de dosis te verhogen. Valproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). Omdat enkel controle van plasmaconcentraties misleidend kan zijn, moet de dosis worden aangepast aan het klinische beeld.

Onderzoeken
Net als bij andere anti-epileptica moet er rekening mee worden gehouden dat bij het begin van de behandeling met valproïnezuur een voorbijgaande verhoging van de transaminasen zonder klinische symptomen kan optreden. In dergelijke gevallen wordt voortgezet laboratoriumonderzoek (inclusief INR) aanbevolen. In zeldzame gevallen kan ook onschadelijke, meestal voorbijgaande misselijkheid optreden, soms met braken en verlies van eetlust, die spontaan verdwijnt of wanneer de dosis wordt verlaagd.

De stollingsstatus (inclusief bloedbeeld met bloedplaatjes, bloedingstijd en stollingsparameters) moet worden gecontroleerd vóór chirurgische ingrepen en in geval van letsel of spontane bloedingen.

Als gelijktijdig vitamine K-antagonisten worden ingenomen, wordt nauwkeurige controle van de INR-waarde aanbevolen.

Patiënten moeten gewaarschuwd worden voor mogelijke gewichtstoename bij aanvang van de behandeling. Passende strategieën voor gewichtscontrole moeten worden toegepast.

<u>Verdere informatie</u>
Als dosisonafhankelijke bijwerkingen optreden, is stopzetting van het geneesmiddel geïndiceerd.

Pediatrische populatie

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 jaar bij het voorschrijven van valproaat, maar het potentiële voordeel van valproaat moet worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging of pancreatitis bij deze patiënten voorafgaand aan de start van de therapie (zie rubriek 4.4 Lever- en/of pancreasbeschadiging en zie ook rubriek 4.5).

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

Hulpstof
Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg
Dit geneesmiddel bevat 29,1 mg natrium per tablet met verlengde afgifte, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg
Dit geneesmiddel bevat 48,5 mg natrium per tablet met verlengde afgifte, overeenkomend met 2,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op valproïnezuur
Enzym-inducerende anti-epileptica zoals **fenobarbital**, **primidon**, **fenytoïne** en **carbamazepine** verlagen de serumspiegels van valproïnezuur en verminderen zo de werking. In het geval van combinatietherapie moet de dosering worden aangepast, rekening houdend met de klinische werkzaamheid en de serumspiegel.

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne of fenobarbital kan de hoeveelheid metabolieten van valproïnezuur verhogen. Patiënten die met deze geneesmiddelen worden behandeld, moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen van hyperammoniëmie.

Mefloquine verhoogt de afbraak van valproïnezuur en heeft ook mogelijk aanvalsinducerende effecten. Gelijktijdig gebruik kan daarom leiden tot epileptische aanvallen.

Er is een daling van de serumconcentraties van valproïnezuur beschreven wanneer **carbapenems** gelijktijdig werden toegediend, wat leidde tot een daling van 60-100% van de valproïnezuurspiegels in ongeveer 2 dagen. Vanwege het snelle begin en de omvang van de daling worden de gevolgen van interactie tussen valproïnezuur en carbapenems als onbeheersbaar beschouwd bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur en dient gelijktijdige toediening daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien behandeling met deze antibiotica niet kan worden vermeden, dienen de bloedspiegels van valproïnezuur nauwlettend te worden gecontroleerd.

Serumconcentraties van valproïnezuur kunnen verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van **cimetidine** of **erytromycine**, als gevolg van verminderd metabolisme in de lever.

Serumspiegels van valproïnezuur kunnen ook verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van **fluoxetine**; er zijn echter ook gevallen gerapporteerd waarin ze verlaagd waren.

Felbamaat vermindert de uitscheiding van valproïnezuur met 22% tot 50% en verhoogt bijgevolg de serumconcentratie van valproïnezuur op een dosisafhankelijke manier. De valproaatspiegels moeten worden gecontroleerd.

Geneesmiddelen met een hoge binding aan plasma-eiwitten, zoals acetylsalicylzuur, kunnen valproïnezuur concurrerend verdringen van zijn eiwitbinding en de serumconcentratie van vrij valproïnezuur verhogen.

Geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten en acetylsalicylzuur mogen niet gelijktijdig worden toegediend bij zuigelingen en kinderen met koortsachtige aandoeningen, en bij adolescenten alleen volgens specifiek voorschrift van de arts.

Als er gelijktijdig vitamine K-antagonisten worden ingenomen, wordt nauwkeurige controle van de INR-waarde aanbevolen.

Rifampicine kan de serumvalproïnezuurspiegel verlagen, wat leidt tot een gebrek aan therapeutisch effect. Als rifampicine gelijktijdig wordt toegediend, kan aanpassing van de dosis valproïnezuur daarom noodzakelijk zijn.

Plasmaspiegels van valproaat dalen bij gelijktijdig gebruik van proteaseremmers, zoals **lopinavir** of **ritonavir**.

Gelijktijdig gebruik van **cholestyramine** kan de plasmaspiegels van valproaat verlagen.

Oestrogeenbevattende producten, waaronder oestrogeenbevattende hormonale anti-conceptiva
Oestrogenen induceren UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-iso-enzymen die betrokken zijn bij valproaatglucuronidatie. Ze kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat resulteert in verlaagde serumvalproaatconcentraties en dus mogelijk verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubriek 4.4). Opvolging van serumvalproaatspiegels dient overwogen te worden.

Anderzijds heeft valproaat geen enzyminducerende werking; valproaat vermindert dan ook niet de werkzaamheid van oestrogenen of gestagenen bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken.

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met **metamizol**, een inductor van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan leiden tot een verlaging van de plasmaconcentraties van valproïnezuur met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en valproïnezuur gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels dienen waar nodig te worden opgevolgd.

Sommige meldingen beschrijven een significante daling van de valproaat-serumspiegels na toediening van **methotrexaat**, met het optreden van aanvallen. Voorschrijvers dienen de klinische respons (aanvalscontrole of stemmingscontrole) te bewaken en te overwegen de valproaat-serumspiegels waar nodig te controleren.

Effecten van valproïnezuur op andere geneesmiddelen

De stijging van de **fenobarbital**-concentratie als gevolg van valproïnezuur is van bijzonder klinisch belang, wat zich kan uiten als zware sedatie (met name bij kinderen). Als dit gebeurt, moet de dosis fenobarbital of primidon worden verlaagd (primidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital). Zorgvuldige opvolging wordt daarom aanbevolen, vooral tijdens de eerste 15 dagen van combinatietherapie.

In het geval van bestaande therapie met **fenytoïne** kan extra toediening van valproïnezuur-bevattende geneesmiddelen of een verhoging van de dosering de hoeveelheid vrije fenytoïne (concentratie van het niet-eiwitgebonden actieve deel) verhogen, zonder verhoging van de totale fenytoïneconcentratie in het serum. Dit kan het risico op het optreden van ongewenste effecten, met name hersenbeschadiging, verhogen (zie rubriek 4.8). Daarom wordt klinische controle aanbevolen; wanneer de fenytoïne-plasmaconcentraties verhoogd zijn, moet de vrije vorm worden bepaald.

Bij combinatietherapie met **carbamazepine** en valproïnezuur zijn symptomen beschreven die het gevolg kunnen zijn van de versterking van het toxische effect van carbamazepine door valproïnezuur. Met name bij aanvang van combinatietherapie is klinische controle geïndiceerd; de dosis dient zo nodig te worden aangepast.

Valproïnezuur remt het metabolisme van **lamotrigine**, waardoor de gemiddelde halfwaardetijd bijna verdubbelt. Wanneer lamotrigine- en valproïnezuur-bevattende geneesmiddelen worden gecombineerd, kan het risico op huidreacties toenemen; er werden geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties gemeld, die binnen 6 weken na aanvang van de combinatietherapie optraden en gedeeltelijk verdwenen na het staken van de medicatie of pas na passende behandeling. Klinische controle wordt daarom aanbevolen en de dosering van lamotrigine dient zo nodig te worden aangepast (verlaging van de lamotriginedosering).

Valproïnezuur kan de gemiddelde **felbamaat** klaring met maximaal 16% verminderen.

In combinatie met **benzodiazepines**, **barbituraten** en **neuroleptica**, MAO-**remmers** en **antidepressiva** kan valproïnezuur het CZS-depressieve effect van deze geneesmiddelen versterken. Patiënten die dergelijke combinaties gebruiken, moeten zorgvuldig worden geobserveerd en de dosering moet waar nodig worden aangepast.

Valproïnezuur heeft geen effect op de **lithium**spiegel in het serum.

Metabolisme en eiwitbinding van andere werkzame stoffen zoals **codeïne** worden ook beïnvloed.

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

Gelijktijdige inname van valproïnezuur bevattende geneesmiddelen en **anticoagulantia** of **anti-aggregantia** kan de bloedingsneiging verhogen. Regelmatige controle van de bloedstollingswaarden (zie rubriek 4.4) wordt daarom aanbevolen bij gelijktijdig gebruik.

Bij gezonde personen verdringt valproaat **diazepam** van de plasma-albuminebindingsplaatsen en remt het metabolisme ervan. Bij combinatiebehandeling kan de concentratie van ongebonden diazepam toenemen en kunnen zowel de plasmaklaring als het verdelingsvolume van de vrije diazepamfractie afnemen (met respectievelijk 25% en 20%). De halfwaardetijd blijft echter ongewijzigd.

Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige behandeling met valproaat en **lorazepam** in een reductie van de plasmaklaring van lorazepam tot 40%.

De serumspiegels van **fenytoïne** kunnen bij kinderen verhoogd zijn na gelijktijdige toediening van clonazepam en valproïnezuur.

Valproïnezuur kan de plasmaconcentratie van **olanzapine** verlagen.

Valproïnezuur kan de plasmaspiegels van **rufinamide** verhogen. Deze stijging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen, omdat het effect sterker is bij kinderen.

Valproïnezuur kan leiden tot een verhoogde bloedspiegel van **propofol**. Bij gelijktijdig gebruik met valproaat moet een verlaging van de propofoldosis worden overwogen.

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met valproïnezuur en **nimodipine** kan de blootstelling aan nimodipine met 50% verhoogd worden. De dosis nimodipine moet daarom worden verlaagd in geval van hypotensie.

<u>Andere interacties</u>
Risico op leverbeschadiging
Gelijktijdig gebruik van salicylaten moet worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik van valproaat en meerdere anticonvulsiva verhoogt het risico op leverschade, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van verhoogde transaminasen enzymen. In klinische onderzoeken bij patiënten van alle leeftijden die gelijktijdig cannabidiol kregen toegediend in doses van 10 tot 25 mg/kg en valproaat, werden bij 19% van de patiënten ALT-stijgingen groter dan 3 maal de bovengrens van normaal gerapporteerd. Wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva met potentiële hepatotoxiciteit, waaronder cannabidiol, moet de lever goed opgevolgd worden en moet dosisverlaging of stopzetting worden overwogen in geval van significante afwijkingen van leverparameters (zie rubriek 4.4).

Er dient opgemerkt te worden dat potentieel hepatotoxische geneesmiddelen en alcohol de hepatotoxiciteit van valproïnezuur kunnen versterken.

Encefalopathie en/of een stijging van de serumammoniakspiegels (hyperammoniëmie) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en **topiramaat**. Hyperammonemie kan ook optreden wanneer valproïnezuur samen met **acetazolamide** wordt gebruikt, waardoor het risico op encefalopathie kan toenemen.
Patiënten die met deze beide geneesmiddelen worden behandeld, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen van hyperammonemische encefalopathie.

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 gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypocarnitinemie.

Het risico op neutropenie/leukopenie kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en **quetiapine**.

Het effect van hormonale anticonceptiepreparaten (de "pil") wordt niet verminderd door valproïnezuur, omdat valproïnezuur geen enzyminducerende werking heeft.

Aangezien valproïnezuur gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd tot ketonlichamen, moet rekening worden gehouden met een mogelijke fout-positieve reactie bij de uitscheiding van ketonlichamen bij diabetespatiënten met verdenking op ketoacidose.

Tijdens gelijktijdige behandeling met valproïnezuur-bevattende geneesmiddelen en **clonazepam** is absence status opgetreden bij patiënten met een voorgeschiedenis van aanvallen van het absence-type.

Catatonie trad op bij één vrouwelijke patiënte met een schizo-affectieve stoornis tijdens gelijktijdige behandeling met valproïnezuur, sertraline (een antidepressivum) en risperidon (een neurolepticum).

De biologische beschikbaarheid van natriumvalproaat/valproïnezuur in de formulering met verlengde afgifte wordt niet significant beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

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 rubriek 4.3 en 4.4).

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

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. Bij valproaat is aangetoond dat het bij diersoorten en de mens de placentabarrière 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
Een meta-analyse (met inbegrip van registers en cohortstudies) toonde aan dat ernstig aangeboren misvormingen voorkwamen bij ongeveer 11% van de kinderen van vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap monotherapie met valproaat kregen. Deze waarde is hoger dan het risico op ernstige misvormingen in de algemene bevolking (ongeveer 2 - 3%).

Het risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen na blootstelling *in utero* bij combinatiebehandeling met anti-epileptica met valproaat is groter dan bij combinatiebehandeling met anti-epileptica zonder valproaat.

Dit risico bij valproaat monotherapie is dosisafhankelijk en beschikbare gegevens suggereren dosisafhankelijkheid bij combinatietherapie. Er kan echter geen drempeldosis worden vastgesteld waaronder geen risico bestaat.

De beschikbare gegevens laten een verhoogde incidentie van kleine en grote malformaties zien. De meest voorkomende soorten misvormingen zijn neuraalbuisdefecten, dysmorfismen van het gezicht, gespleten lip, kaak en gehemelte, craniostenose, hart-, nier- en urogenitale afwijkingen,

afwijkingen aan de ledematen (waaronder bilaterale aplasie van het spaakbeen) en meerdere afwijkingen van verschillende lichaamssystemen.

Blootstelling aan valproaat *in utero* kan ook leiden tot hardhorigheid of doofheid als gevolg van oor- en/of neusmisvormingen (secundair effect) en/of door directe toxiciteit op de gehoorfunctie. Gevallen beschrijven zowel unilaterale als bilaterale doofheid of hardhorigheid, die in sommige gevallen niet reversibel was.

Blootstelling aan valproaat *in utero* kan leiden tot oogafwijkingen (waaronder colobomen, microftalmie) die zijn gemeld in combinatie met andere aangeboren afwijkingen. Deze oogafwijkingen kunnen het gezichtsvermogen beïnvloeden.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen door blootstelling in utero
Uit gegevens is gebleken dat ongewenste bijwerkingen op de geestelijke en lichamelijke ontwikkeling kunnen optreden bij kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld. Het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (waaronder autisme) lijkt dosisafhankelijk te zijn wanneer valproaat als monotherapie wordt toegediend, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld.

Wanneer valproaat werd gebruikt in combinatietherapie met andere anti-epileptica tijdens de zwangerschap, was het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen ook significant verhoogd vergeleken met kinderen in de algemene bevolking of geboren uit onbehandelde moeders met epilepsie.

Er zijn geen bevestigde gegevens over de exacte zwangerschapsperiode waarin het risico op deze effecten bestaat en de mogelijkheid van een risico gedurende de gehele zwangerschap kan niet worden uitgesloten.

Wanneer valproaat wordt toegediend als monotherapie, laten onderzoeken bij kleuters die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld zien dat tot 30-40% vertragingen in hun vroege ontwikkeling ondervindt, zoals later praten en lopen, intellectuele vaardigheden, slechte taalvaardigheden (spreken en begrijpen) en geheugenproblemen.

Het intelligentiequotiënt (IQ) gemeten bij kinderen van 6 jaar met blootstelling aan valproaat *in utero* was gemiddeld 7 tot 10 punten lager dan bij kinderen blootgesteld aan andere anti-epileptica. Hoewel de rol van verstorende factoren niet kan worden uitgesloten, zijn er bij kinderen die aan valproaat werden blootgesteld aanwijzingen dat het risico op intellectuele beperkingen onafhankelijk kan zijn van het IQ van de moeder.

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomst op lange termijn.

De beschikbare gegevens van een bevolkingsonderzoek tonen aan dat kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld een verhoogd risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3-voudig) en autisme bij kinderen (ongeveer 5-voudig) in vergelijking met de niet-blootgestelde studiepopulatie.

Uit beschikbare gegevens van een ander bevolkingsonderzoek blijkt dat kinderen die in utero aan valproaat zijn blootgesteld een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van aandachtstekort-/hyperactiviteitstoornis (ADHD) (ongeveer 1,5-voudig) in vergelijking met de niet-blootgestelde onderzoekspopulatie.

Indien een vrouw zwanger wilt worden
Voor de indicatie epilepsie geldt dat als een vrouw van plan is zwanger te worden, een specialist met ervaring in de behandeling van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw moet beoordelen en alternatieve behandelingsmogelijkheden moet overwegen. Al het mogelijke moet worden gedaan om over te schakelen op een geschikte alternatieve behandeling voordat de conceptie plaatsvindt, en voordat anticonceptie wordt gestaakt (zie rubriek 4.4). Indien overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verdere raadgeving te ontvangen met betrekking tot de valproaatrisico's voor het ongeboren kind ter ondersteuning van haar geïnformeerde besluitvorming met betrekking tot gezinsplanning.

Voor de indicatie bipolaire stoornis moet, als een vrouw van plan is zwanger te worden, een specialist met ervaring in de behandeling van bipolaire stoornissen worden geraadpleegd en moet de behandeling met valproaat worden gestaakt; er moet zo nodig worden overgeschakeld op een alternatieve behandeling voordat de conceptie plaatsvindt en voordat de anticonceptie wordt gestaakt.

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

Als een vrouw die valproaat gebruikt zwanger wordt, moet ze onmiddellijk worden doorverwezen naar een specialist om alternatieve behandelingsmogelijkheden te overwegen. Tijdens de zwangerschap kunnen maternale tonisch-clonische aanvallen en status epilepticus met hypoxie een bijzonder risico op overlijden voor moeder en ongeboren kind inhouden.

Indien, ondanks de bekende risico's van valproaat tijdens de zwangerschap en na zorgvuldige overweging van alternatieve behandeling, in uitzonderlijke omstandigheden een zwangere vrouw valproaat voor epilepsie moet krijgen, wordt aanbevolen om:
- de laagste effectieve dosis te gebruiken en de dagelijkse dosis valproaat te verdelen in meerdere kleine doses die verspreid over de dag moeten worden ingenomen. Het gebruik van een formulering met verlengde afgifte kan de voorkeur hebben boven andere behandelingsformuleringen om hoge piekplasmaconcentraties te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Alle patiënten met een aan valproaat blootgestelde zwangerschap en hun partners moeten worden doorverwezen naar een specialist met ervaring in <teratologie> {af te stemmen op het gezondheidszorgsysteem} voor evaluatie en raadgeving met betrekking tot de blootgestelde zwangerschap. Gespecialiseerde prenatale opvolging dient plaats te vinden om het mogelijk optreden van neuraalbuisdefecten of andere misvormingen op te sporen. Foliumzuursuppletie vóór

de zwangerschap kan het risico op neuraalbuisdefecten, die in alle zwangerschappen kunnen voorkomen, verlagen. Het beschikbare bewijs suggereert echter niet dat het geboorteafwijkingen of misvormingen als gevolg van blootstelling aan valproaat voorkomt.

De serumconcentratie van valproïnezuur moet regelmatig worden gecontroleerd, omdat de serumconcentratie bij een constante dosis in de loop van de zwangerschap natuurlijk aanzienlijk kan veranderen. Na een ongeveer constante concentratie van vrij valproïnezuur in het eerste en tweede trimester, is een drievoudige stijging waargenomen in het derde trimester tot aan het einde van de zwangerschap.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Oestrogeenbevattende producten
Oestrogeenbevattende producten, waaronder hormonale anticonceptiva die oestrogeen bevatten, kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat resulteert in verlaagde serumvalproaatconcentraties en dus mogelijk verminderde werkzaamheid van valproaat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Risico's voor neonaat

- Gevallen van hemorragisch syndroom werden zeer zelden gemeld bij pasgeborenen waarvan de moeder valproaat heeft ingenomen tijdens de zwangerschap. Dit hemorragisch syndroom is gerelateerd aan trombocytopenie, hypofibrinogenemie en/of een afname van andere stollingsfactoren. Er werd ook afibrinogenemie gemeld, die fataal kan zijn. Dit syndroom moet echter onderscheiden worden van een afname van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren geïnduceerd door fenobarbital en andere enzyminducerende middelen. Daarom moeten het aantal bloedplaatjes, de fibrinogeenplasmaspiegel en de stollingsfactoren bij pasgeborenen worden onderzocht en moeten stollingstests worden uitgevoerd.

- Gevallen van hypoglykemie werden gemeld bij pasgeborenen van moeders die valproaat gebruikten tijdens het derde trimester van hun zwangerschap.

- Gevallen van hypothyreoïdie zijn gemeld bij pasgeborenen waarvan de moeder valproaat heeft gebruikt tijdens de zwangerschap.

- Ontwenningsverschijnselen (met name agitatie, prikkelbaarheid, hyperexcitatie, nervositeit, hyperkinesie, toniciteitsstoornissen, tremor, convulsies en voedingsstoornissen) kunnen voorkomen bij pasgeborenen waarvan de moeder valproaat heeft ingenomen tijdens het laatste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding
Valproaat wordt in de moedermelk uitgescheiden in een concentratie tussen 1% en 10% van de maternale serumspiegel. Hematologische stoornissen zijn aangetoond bij pasgeborenen/zuigelingen van behandelde moeders die borstvoeding kregen (zie rubriek 4.8).

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met valproïnezuur moet worden onderbroken/gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

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.

Andere observationele populatiegebaseerde studies wezen niet op een verhoogd risico op NDD's bij kinderen van mannen die in de drie tot vier maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat als monotherapie werden behandeld vergeleken met mannen die werden behandeld met lamotrigine of levetiracetam als monotherapie.

Verschillen in onderzoeksopzet, waaronder controle op verstorende factoren en populatieselectie, kunnen bijdragen aan verschillen in de onderzoeksresultaten. Bovendien wijzen de beschikbare gegevens erop dat andere factoren dan de blootstelling aan valproaat, waaronder de onderliggende ziekte van de man, mogelijk bijdragen aan het waargenomen verband. Over het geheel genomen is het bewijs met betrekking tot een verhoogd risico op NDD's bij kinderen van mannen die in de drie maanden voorafgaand aan de conceptie met valproaat zijn behandeld inconsistent en is de causale rol van valproaat onzeker.
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.

Vruchtbaarheid
Amenorroe, polycysteuze ovaria en verhoogde testosteronspiegels werden gemeld bij vrouwen die valproaat gebruiken (zie rubriek 4.8). Toediening van valproaat kan ook de vruchtbaarheid bij mannen aantasten (zie rubriek 4.8). Vruchtbaarheidsstoornissen zijn in sommige gevallen reversibel ten minste 3 maanden na staken van de behandeling. Een beperkt aantal casusverslagen geeft aan dat een sterke dosisverlaging de vruchtbaarheid kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de omkeerbaarheid van mannelijke onvruchtbaarheid echter onbekend.

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

Bij aanvang van de behandeling met valproïnezuur, bij hogere doseringen en/of in combinatie met geneesmiddelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel, kunnen effecten op het centrale zenuwstelsel, zoals slaperigheid en/of verwardheid, het reactievermogen zodanig veranderen dat - ongeacht het effect van de onderliggende behandelde aandoening - de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken wordt aangetast. Dit geldt met name voor gelijktijdig alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

De volgende categorieën worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen aan te geven:

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

Vaak: Anemie, Trombocytopenie (zie rubriek 4.4) of leukopenie, die vaak verdwijnt bij voortzetting van de medicatie, maar altijd volledig verdwijnt na het staken van valproïnezuur.

Soms: Pancytopenie.

Zelden: Aantasting van de beenmergfunctie, waaronder pure rode cel aplasie, agranulocytose, macrocytaire anemie, macrocytose, lymfopenie, neutropenie.

Endocriene aandoeningen

Soms: Syndroom van onaangepaste ADH-secretie (SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, acne, haaruitval volgens het typisch mannelijk patroon, en/of verhoogd androgeen).

Zelden: Hypothyroïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Hyperammonaemie* (zie rubriek 4.4).

* Er kunnen geïsoleerde en matige gevallen van hyperammoniëmie optreden, zonder enige verandering van de leverfunctieparameters, waarbij stopzetten van de behandeling niet nodig is. Tevens zijn gevallen van hyperammoniëmie gemeld die werden vergezeld van neurologische symptomen. In deze gevallen is verder onderzoek nodig (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4 Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie en Patiënten met risico op hypocarnitinemie).

Vaak: Gewichtstoename (risicofactor voor polycysteus-ovariumsyndroom, daarom is zorgvuldige controle noodzakelijk, zie rubriek 4.4) of gewichtsverlies, toegenomen eetlust of ook verlies van eetlust, hyponatriëmie.
Zelden: Zwaarlijvigheid
Niet bekend: Hypocarnitinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)..

Psychische stoornissen
Vaak: Verwardheid, hallucinaties, agressie*, agitatie*, verstoorde aandacht*.
Soms: Prikkelbaarheid, hyperactiviteit.
Zelden: Abnormaal gedrag*, psychomotorische hyperactiviteit*, leerstoornis*.

* Deze bijwerkingen zijn voornamelijk waargenomen bij kinderen.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: Tremor
Vaak: Extrapiramidale stoornissen (gedeeltelijk onomkeerbaar), verdwazing*, slaperigheid, paresthesie, convulsies*, geheugenstoornissen, hoofdpijn, nystagmus en duizeligheid.
Soms: Coma*, encefalopathie*, lethargie* (zie hieronder), omkeerbaar Parkinson-syndroom, spasticiteit, ataxie, verergerde aanvallen (zie rubriek 4.4).
Encefalopathie werd soms waargenomen kort na gebruik van valproïnezuurbevattende geneesmiddelen; de pathogenese hiervan is niet duidelijk en het is reversibel na staken van het geneesmiddel.
In sommige gevallen werden ook verhoogde ammoniakspiegels beschreven, evenals een stijging van de fenobarbitalspiegels bij combinatietherapie met fenobarbital.

Zelden: Diplopie. Omkeerbare dementie, geassocieerd met omkeerbare hersenatrofie, cognitieve stoornissen.
Chronische encefalopathie met neurologische symptomen, evenals stoornissen van hogere corticale functies, werden ook zelden gemeld, vooral bij hogere doses of in combinatietherapie met andere anti-epileptica, waarvan de pathogenese evenmin voldoende is opgehelderd.

Niet bekend: Sedatie.

* Er werden gevallen van verdwazing en lethargie die evolueerden naar voorbijgaande coma/hersenbeschadiging (encefalopathie) gemeld, die soms gepaard gingen met een verhoogde aanvalsfrequentie en waarvan de symptomen verdwenen bij verlaging van de dosis of stopzetting van het geneesmiddel. De meeste van deze gevallen traden op tijdens combinatietherapie (vooral met fenobarbital of topiramaat) of na snelle dosisescalatie.

Bij **langdurige** behandeling met valproïnezuur in combinatie met andere anti-epileptica, vooral fenytoïne, kunnen tekenen van hersenbeschadiging (encefalopathie) optreden: toename van

aanvallen, lusteloosheid, verbijstering, spierzwakte (musculaire hypotonie) en ernstige algemene EEG-veranderingen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: Doofheid (gedeeltelijk onomkeerbaar).
Niet bekend: Tinnitus.

Bloedvataandoeningen
Vaak: Bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
Soms: Vasculitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: Pleurale effusie (eosinofiele).

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Misselijkheid.
Vaak: Braken, gingivale aandoening (voornamelijk gingivale hyperplasie), stomatitis, diarree, vooral aan het begin van de behandeling, bovenbuikklachten, die meestal na een paar dagen verdwenen ondanks voortzetting van de behandeling.
Soms: Pancreasbeschadiging, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4), hypersalivatie (vooral aan het begin van de behandeling).

Lever- en galaandoeningen
Vaak: Dosisonafhankelijke, ernstige (soms fatale) leverfunctiestoornissen kunnen optreden. Bij kinderen, in het bijzonder tijdens combinatietherapie met andere anti-epileptica, is de kans op leverschade aanzienlijk toegenomen (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Overgevoeligheid, voorbijgaande en/of dosisgerelateerde alopecia, afwijkingen ter hoogte van de nagels en het nagelbed.
Soms: Angio-oedeem, huiduitslag, haarafwijkingen (zoals abnormale textuur van het haar, verandering van haarkleur, abnormale haargroei).
Zelden: Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, polymorf erytheem, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndroom.
Niet bekend: Hyperpigmentatie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Er werden gevallen gerapporteerd van verminderde botmineraaldichtheid, met symptomen van osteoporose en zelfs pathologische fracturen bij patiënten die langdurig behandeld werden met natriumvalproaat. Het mechanisme waarmee natriumvalproaat effect heeft op het botmetabolisme is niet bekend.
Zelden: Systemische lupus erythematosus, rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: Urine-incontinentie.

Soms: Nierfalen.
Zelden: Enuresis, tubulointerstitiële nefritis, Fanconi syndroom.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: Dysmenorroe.
Soms: Amenorroe.
Zelden: Onvruchtbaarheid bij mannen (zie rubriek 4.6),verhoogde testosteronspiegels en polycystische ovaria.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen
Aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: Hypothermie, milde perifeer oedeem.

Onderzoeken
Zelden: Valproïnezuur kan leiden tot een verlaagde concentratie van ten minste één stollingsfactorn, en kan de secundaire fase van trombocytenaggregatie remmen en zo een verlengde bloedingstijd veroorzaken. Dit kan zich uiten als veranderde resultaten in stollingstesten (zoals verlengde protrombinetijd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd, trombinetijd of INR, zie rubrieken 4.4 en 4.6). Biotine-/biotinidase-deficiëntie kan optreden.
Niet bekend: Verworven Pelger-Huet anomalie.
Verworven Pelger-Huet anomalie werd gerapporteerd in gevallen met en zonder myelodysplastisch syndroom.

Pediatrische populatie
Het veiligheidsprofiel van valproaat bij kinderen en adolescenten is vergelijkbaar met dat van volwassenen, maar sommige bijwerkingen zijn ernstiger of worden voornamelijk bij kinderen en adolescenten waargenomen.
Er is een bijzonder risico op ernstige leverbeschadiging bij zuigelingen en peuters, vooral jonger dan 3 jaar. Peuters lopen ook een bijzonder risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af met toenemende leeftijd (zie rubriek 4.4).

Psychiatrische stoornissen zoals agressie, agitatie, verstoorde aandacht, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornissen werden voornamelijk waargenomen bij kinderen.

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

Bij iedere beoordeling van intoxicatie dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een meervoudige intoxicatie, bijv. door inname van meerdere geneesmiddelen om zelfmoord te plegen.

Bij therapeutische serumconcentraties (40-100 mg/l) bezit valproïnezuur een relatief geringe toxiciteit. In zeer zeldzame gevallen is acute intoxicatie met valproïnezuur opgetreden bij serumconcentraties van meer dan 100 mg/l bij volwassenen en kinderen.
Geïsoleerde gevallen van acute en chronische overdosering met fatale afloop werden gemeld in de wetenschappelijke literatuur.

Symptomen:
Intoxicatie wordt gekenmerkt door verwardheid, sedatie en zelfs coma, spierzwakte, hyporeflexie of areflexie. Miose, ademhalingsstoornissen, metabole acidose, cardiovasculaire stoornissen, hypotensie en circulatoire collaps/shock zijn waargenomen. Afzonderlijke sterfgevallen zijn opgetreden na aanzienlijke overdosering.

Hoge serumspiegels hebben abnormale neurologische stoornissen veroorzaakt, zoals verhoogde neiging tot aanvallen en gedragsveranderingen, bij volwassenen en kinderen. Er werden gevallen van intracraniale hypertensie ten gevolge van cerebraal oedeem gemeld.

Vanwege het natriumgehalte in de valproaatformule kan hypernatriëmie optreden bij overdosering.

Behandeling:
Een specifiek antidotum is niet bekend.
Klinische maatregelen worden bepaald door de symptomen. Toediening van actieve kool of een maagspoeling kan nuttig zijn tot 12 uur na een overdosis. Vitale functies moeten worden gecontroleerd en indien nodig ondersteund. Hemodialyse en geforceerde diurese kunnen effectief zijn bij het verwijderen van niet-eiwitgebonden valproïnezuur in het bloed. Peritoneale dialyse heeft weinig effect. Er is geen gepaste ervaring met de werkzaamheid van volledige plasmasubstitutie en transfusie. Daarom wordt intensieve medische therapie zonder speciale ontgiftingsprocedures aanbevolen, vooral bij kinderen, maar met controle van de serumconcentratie.

Intraveneuze toediening van naloxon is in enkele gevallen effectief gebleken bij het verbeteren van een verminderd bewustzijn. Hemodialyse en hemoperfusie werden met succes gebruikt in gevallen van aanzienlijke overdosering.

In geval van overdosering van valproaat met hyperammoniëmie als gevolg, kan carnitine 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 vertoont met andere antiepileptica. Het werkingsmechanisme van valproïnezuur is vermoedelijk een verhoging van de GABA-gemedieerde inhibitie middels een presynaptisch effect op het GABA metabolisme en/of een direct postsynaptisch effect op de ionkanalen van het neuronale membraan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Na orale toediening worden valproïnezuur en zijn natriumzout snel en bijna volledig geabsorbeerd door het maagdarmkanaal

Het tijdstip van piekserumconcentraties hangt af van de galenische formulering:
Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg
In een onderzoek met één dosis na een vetrijke maaltijd werd de maximale serumconcentratie ongeveer 5-12 uur na inname van een tablet met verlengde afgifte bereikt. Na een dosis van 300 mg natriumvalproaat werden maximale serumconcentraties van 10-29 µg/ml gemeten.

Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg
In een onderzoek met één dosis na een vetrijke maaltijd werd de maximale serumconcentratie ongeveer 4-24 uur na inname van een tablet met verlengde afgifte bereikt. Na een dosis van 500 mg natriumvalproaat werden maximale serumconcentraties van 17-42 µg/ml gemeten.

Distributie
Het gemiddelde therapeutische bereik van serumconcentraties is 50 - 100 mg/l. Boven 100 mg/l is de kans op ongewenste effecten en zelfs intoxicatie groter. Steady state serumspiegels worden meestal binnen 3 tot 4 dagen bereikt.

Valproïnezuurconcentraties in de cerebrospinale vloeistof bedragen 10 % van de heersende serumconcentratie.

Het verdelingsvolume is leeftijdsafhankelijk en bedraagt gewoonlijk 0,13 - 0,23 l/kg BW; bij jongere personen 0,13 - 0,19 l/kg BW.

Valproïnezuur is voor 90 - 95% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. Bij hogere doses neemt de eiwitbinding af. De plasma-eiwitbinding is lager bij oudere patiënten en bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. In één onderzoek werden verhoogde waarden van de vrije werkzame stof (8,5 tot meer dan 20%) waargenomen bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie. De totale valproïnezuurconcentratie, bestaande uit de vrije plus eiwitgebonden fractie, kan echter in wezen onveranderd blijven bij aanwezigheid van hypoproteïnemie, maar kan ook dalen door het verhoogde metabolisme van de vrije fractie.

Biotransformatie

Biotransformatie vindt plaats via glucuronidatie en β-(beta-), ω-(omega-) en ω-1-(omega-1-) oxidatie. De belangrijkste afbraakroute in de biotransformatie van valproaat is glucuronidatie (ongeveer 40%), voornamelijk via UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7. Ongeveer 20 % van de toegediende dosis verschijnt na renale excretie in de urine als esterglucuronide. Er zijn meer dan 20 metabolieten, waarbij die van omega-oxidatie als hepatotoxisch worden beschouwd. Minder dan 5% van de toegediende dosis valproïnezuur verschijnt onveranderd in de urine.

De belangrijkste metaboliet is 3-keto-valproïnezuur, waarvan 3-60 % in de urine verschijnt. Deze metaboliet heeft anticonvulsieve effecten bij muizen, maar het effect bij mensen is nog onduidelijk.

In tegenstelling tot andere anti-epileptica heeft valproïnezuur geen leverenzyminducerend effect en bevordert het dus niet zijn eigen metabolisme.

Eliminatie

De plasmaklaring in één onderzoek was 12,7 ml/min bij patiënten met epilepsie; bij gezonde proefpersonen is dit 5-10 ml/min. Het is verhoogd bij mensen die enzyminducerende anti-epileptica gebruiken.

De plasmahalfwaardetijd van valproïnezuur bij gezonde personen is 17,26 ± 1,72 uur. In combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. primidon, fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) neemt de halfwaardetijd af tot waarden tussen 4 en 9 uur, afhankelijk van de enzyminductie. Bij pasgeborenen en kinderen tot 18 maanden ligt de plasmahalfwaardetijd tussen 10 en 67 uur. De langste halfwaardetijden zijn direct na de geboorte waargenomen; na 2 maanden liggen de waarden dicht bij die van volwassenen.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een bijna lineair verband tussen de dosis valproïnezuur en de serumconcentraties.

Speciale patiëntengroepen

De halfwaardetijd is verlengd bij mensen met leveraandoeningen. In gevallen van overdosering zijn halfwaardetijden tot 30 uur waargenomen.

Pediatrische populatie

Vanaf de leeftijd van 10 jaar is de valproaatklaring bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen. Bij kinderen en adolescenten jonger dan 10 jaar varieert de systemische klaring van valproaat met de leeftijd. Bij pasgeborenen en zuigelingen tot een leeftijd van 2 maanden is de valproaatklaring lager dan bij volwassenen en het laagst direct na de geboorte. Na beoordeling van de wetenschappelijke literatuur bleek de halfwaardetijd van valproaat bij zuigelingen jonger dan 2 maanden aanzienlijk te variëren van 1 tot 67 uur. Bij kinderen van 2 tot 10 jaar is de valproaatklaring 50% hoger dan bij volwassenen.

Tijdens de zwangerschap neemt de lever- en nierklaring toe met een verhoogd verdelingsvolume in het derde trimester, met een mogelijke afname van de serumconcentratie bij dezelfde dosering.

Ook moet worden opgemerkt dat tijdens de zwangerschap de plasma-eiwitbinding verandert en de vrije (therapeutisch effectieve) fractie van valproïnezuur kan toenemen.

Placentale overdracht(zie rubriek 4.6)
Valproaat passeert de placentabarrière bij dieren en mensen.

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

Biologische beschikbaarheid
Een onderzoek naar biologische beschikbaarheid bij 12 gezonde proefpersonen (20 - 45 jaar, mannelijk), uitgevoerd in 1985, toonde het volgende bij steady state (dag 10) na inname van 2 valproïnezuur 500 mg tabletten met verlengde afgifte 's ochtends versus inname van 1 valproïnezuur 500 mg filmomhulde tablet 's ochtends en 's avonds:

	Valproïnezuur 500 mg, tabletten met verlengde afgifte (1 x 1 000 mg/d)	Valproïnezuur 500 mg, filmomhulde, maagsapresistent (2 x 500 mg/d)
Minimale plasmaconcentratie (C_{min}):	44,7 ± 9,6 µg/mL	54,3 ± 16,0 µg/mL
Piekplasmaconcentratie (C_{max}):	81,6 ± 15,8 µg/mL	95,2 ± 15,8 µg/mL
Tijd tot piekplasmaconcentratie (t_{max}):	6,58 ± 2,23 h	3,08 ± 0,5 h
Gebied onder concentratie-tijdcurve (AUC):	1486 ± 249 µg·h/mL	572 ± 286 µg·h/mL

Waarden uitgedrukt als gemiddelde en bereik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen en tumorigeen potentieel
Valproaat was niet mutageen in bacteriën of *in vitro* in de lymfoomtest in muizen en induceerde geen DNA-reparatie in culturen van primaire hepatocyten van ratten. *In vivo* werden echter tegenstrijdige resultaten verkregen bij teratogene doses, afhankelijk van de toedieningsweg. Na orale toediening, de meest gebruikelijke manier van toediening bij mensen, induceerde valproaat geen chromosoomafwijkingen in het beenmerg van ratten of dominante letale effecten bij muizen. Intraperitoneale injectie van valproaat verhoogde DNA-strengbreuken en chromosoom-beschadiging bij knaagdieren. Bovendien werd in gepubliceerde onderzoeken bij epileptische patiënten die aan valproaat werden blootgesteld, een verhoogde uitwisseling van zustercromatiden gemeld in vergelijking met onbehandelde gezonde proefpersonen. Er werden echter tegenstrijdige

resultaten verkregen toen gegevens van epileptische patiënten die werden behandeld met valproaat werden vergeleken met die van onbehandelde epileptische patiënten. De klinische relevantie van deze DNA-/chromosoombevindingen is niet bekend.

Niet-klinische gegevens tonen geen gevaar aan voor de mens op basis van conventionele studies naar carcinogeniteit.

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

Gedragsafwijkingen werden gemeld bij de eerste generatie nakomelingen van muizen en ratten na blootstelling *in utero*. Sommige gedragsveranderingen werden ook waargenomen bij de 2e generatie; deze waren minder uitgesproken bij de 3e generatie na acute blootstelling *in utero* van de eerste generatie aan teratogene valproaatdoses. De onderliggende mechanismen en de klinische relevantie van deze bevindingen zijn onbekend.

Dierstudies tonen aan dat *in utero* blootstelling aan valproaat resulteert in morfologische en functionele veranderingen van het gehoorsysteem bij ratten en muizen.

In toxiciteitsstudies met herhaalde toediening 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 400 mg/kg/dag en 150 mg/kg/dag met bijbehorende NOAEL's (no observed adverse effect levels) voor testis bevindingen van 270 mg/kg/dag bij volwassen ratten en 90 mg/kg/dag bij volwassen honden. De vergelijkingen van de veiligheidsmarge op basis van geëxtrapoleerde AUC (gebied onder de kromme) bij ratten en honden geven aan dat er mogelijk geen veiligheidsmarge is.

Bij jonge ratten werd een afname van het testesgewicht alleen waargenomen bij doses die hoger waren dan de maximaal getolereerde dosis (vanaf 240 mg/kg/dag via intra peritoneale of intraveneuze weg) en zonder bijbehorende histopathologische veranderingen. Er werden geen effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen bij getolereerde doses (tot 90 mg/kg/dag). Op basis van deze gegevens werden jonge dieren niet gevoeliger geacht voor testiculaire bevindingen dan volwassen dieren. De relevantie van de testiculaire vaststellingen voor de pediatrische populatie is onbekend.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten veranderde valproaat bij doses tot 350 mg/kg/dag de mannelijke voortplantingsprestaties niet. Onvruchtbaarheid bij de man werd echter geïdentificeerd als een ongewenst effect bij de mens (zie rubrieken 4.6 en 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumacesulfaam
Basisch gebutyleerd methacrylzuur copolymeer
Dibutylsebacaat
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat
Colloïdaal waterhoudend silicium
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

300 mg:
Bruine glazen fles (glas type III) met plastic sluiting (LDPE):
50, 100, 200 en 500 tabletten met verlengde afgifte
Al/Al blisterverpakking:
7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x 100 en 500 tabletten met verlengde afgifte

500 mg:
Bruine glazen fles (glas type III) met plastic sluiting (LDPE):
50, 100, 200 en 500 tabletten met verlengde afgifte
Al/Al blisterverpakking:
7, 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100, 120, 150, 200, 2x 100 en 500 tabletten met verlengde afgifte
Polypropyleen tablettencontainer met sluiting met droogmiddel (bevat siliciumdioxide):
30, 50, 100, 200 en 500 tabletten met verlengde afgifte

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 35065: Natriumvalproaat Chrono CF 300 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 35066: Natriumvalproaat Chrono CF 500 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2007
Datum van laatste verlenging: 23 mei 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.6: 7 oktober 2026