▼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 Desitin 300 mg/5 ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumvalproaat Desitin drank bevat als werkzaam bestanddeel 300 mg natriumvalproaat per 5 ml (60 mg/ml).

Hulpstoffen met bekend effect:
Natriumvalproaat Desitin drank bevat 45,3 mg natrium per 5 ml.
Natriumvalproaat Desitin drank bevat 7,0 mg methylparahydroxybenzoaat per 5 ml
Natriumvalproaat Desitin drank bevat 3,0 mg propylparahydroxybenzoaat per 5 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.
De vloeistof is helder, rood en heeft een vanillegeur en -smaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

Kan voorts worden toegepast tegen uitingen van epilepsie die niet voldoende reageren op andere anti-epileptica, zoals:
- de secundaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie, vooral de akinetische en atonische aanvallen
- partiële epilepsie, zowel met elementaire (focale) als complexe (psychomotorische) verschijnselen

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

Manische episodes bij bipolaire stoornissen
Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium gecontra-indiceerd is of

niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op natriumvalproaat voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Epilepsie
Hoewel een goede correlatie tussen dagdosis, plasmaspiegel en therapeutisch effect niet is aangetoond, wordt in het algemeen gestreefd naar het verkrijgen van een plasmaspiegel tussen 60 en 100 microgram per ml. Gunstige resultaten bij een lagere of hogere spiegel zijn echter niet uitgesloten, vooral bij kinderen.
Het verdient aanbeveling om bij doseringen van 35 mg/kg lichaamsgewicht per dag of meer de plasmaspiegel te bepalen.

Als regel kan onderstaand doseringsschema worden gebruikt.

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

Onderhoudsdosis
Gewoonlijk 20-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag (spreiding: volwassenen 9-35 mg/kg per dag, kinderen 15-60 mg/kg per dag).
Nauwkeurige berekening van de dosering in mg/kg is niet strikt noodzakelijk. De gebruikelijke dosering kan ook in eenheden van het product worden opgegeven, bijv. 300 mg viermaal per dag.

Manische episodes bij bipolaire stoornissen

Bij volwassenen
De dagelijkse dosering dient individueel vastgesteld en gecontroleerd te worden door de behandelend arts.
De aanbevolen startdosering is 750 mg per dag. Bovendien heeft in klinische studies een startdosis van 20 mg natriumvalproaat per kg lichaamsgewicht ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. Formuleringen met gereguleerde afgifte kunnen één- of tweemaal daags worden toegediend.
De dosering dient zo snel mogelijk te worden verhoogd om de laagst mogelijk therapeutische dosis te bereiken die het gewenste klinische effect sorteert. De dagelijkse dosis dient te worden aangepast op basis van de klinische respons, om de laagst mogelijk effectieve dosis voor de individuele patiënt vast te stellen.
De gemiddelde dagelijkse dosis varieert gewoonlijk tussen de 1000 en 2000 mg natriumvalproaat. Patiënten die meer dan 45 mg/kg lichaamsgewicht per dag krijgen, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden
Het voortzetten van de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen dient per individu bepaald te worden, waarbij de laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

Bij pediatrische patiënten
De werkzaamheid van dit middel voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen is niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar. Met betrekking tot veiligheidsinformatie bij kinderen, zie rubriek 4.8.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen
Hoewel de farmacokinetiek van natriumvalproaat in ouderen anders is, heeft dit beperkte klinische

significantie aangezien de dosis dient te worden getitreerd op basis van aanvalscontrole.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met renale insufficiëntie kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of om de dosering te verhogen bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Natriumvalproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). De dosering moet worden aangepast volgens de klinische monitoring van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen
Zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden
De behandeling met valproaat dient te worden opgestart en gecontroleerd door een specialist die ervaren is in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie 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 valproaat start en opvolgt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Wijze van toediening
Natriumvalproaat dient te worden toegediend tijdens een maaltijd.
De verpakking wordt geleverd met een PE/PP-doseerspuit voor orale toediening.
1 orale spuit (= 5 ml drank) bevat 300 mg natriumvalproaat.

4.3 Contra-indicaties

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 stoornissen
- 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).

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Lever- of pancreasfunctiestoornis.
- Familieanamnese met aan het gebruik van valproaat toegeschreven leverbeschadiging.
- Hemorragische diathese.
- Porfyrie.
- Valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG) codeert, bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar van wie vermoed wordt dat ze een POLG-gerelateerde aandoening hebben (zie rubriek 4.4).

- Patiënten bekend met ureumcyclusstoornissen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met ongecorrigeerde systemische primaire carnitinedeficiëntie (zie rubriek 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie).

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 Desitin 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 stoornissen

- 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 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 Desitin met de patiënt besproken zijn).

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

Meisjes

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

Zwangerschapstest

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

Anticonceptie

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 valproaat met de patiënt besproken zijn" te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapsplanning

Voor de indicatie epilepsie: als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie (zie rubriek 4.6). Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

Voor de indicatie bipolaire stoornissen: als een vrouw zwanger wil worden, dient te worden overlegd met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis en dient te worden gestopt met de behandeling met valproaat en zo nodig te worden overgestapt op een alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.

In het geval van zwangerschap

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

De apotheker dient te verzekeren dat

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

Educatief materiaal

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

Een "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van Natriumvalproaat Desitin met u besproken zijn" dient te worden gebruikt bij initiatie van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist.

Gebruik bij mannelijke patiënten

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

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

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

Oestrogeen bevattende producten

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

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.

Bloedbeeldstoornissen

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

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

Leverfunctiestoornissen

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van ernstige leverbeschadiging na inname van natriumvalproaat, soms met fatale afloop. Bij aanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (dosisverhoging of toevoeging) waarvan bekend is dat ze een effect op de lever hebben, moet de controle van de lever indien van toepassing worden hervat (zie ook rubriek 4.5 over het risico op leverbeschadiging bij gebruik van salicylaten en andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol).

Zuigelingen en kinderen beneden de 3 jaar met ernstige epilepsie en in het bijzonder epilepsie in combinatie met cerebrale afwijkingen, psychische retardatie, genetisch degeneratieve aandoeningen en/of bekende metabole stoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, deficiëntie in ureumcyclusenzymen, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4) en/of leverfunctiestoornissen in de anamnese, hebben het hoogste risico van hepatotoxiciteit, vooral in de eerste zes maanden van de behandeling.
Boven de 3 jaar neemt het risico af met het vorderen van de leeftijd.
Het risico van hepatotoxiciteit is vooral groter bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica, in het bijzonder bij zeer jonge kinderen.

Bij kinderen onder de drie jaar wordt gelijktijdig gebruik van salicylaten afgeraden vanwege de kans op levertoxiciteit (zie ook rubriek 4.5).

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar wanneer wordt overwogen Natriumvalproaat Desitin voor te schrijven. Echter de mogelijke voordelen van natriumvalproaat moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis bij zulke patiënten voor aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.4 Ernstige leverbeschadiging en zie ook rubriek 4.5).

Klinische symptomen
Klinische symptomen zijn essentieel voor een vroege diagnose. In het bijzonder moet worden gelet op de volgende klachten, die vooraf kunnen gaan aan geelzucht:
- aspecifieke symptomen zoals asthenie, anorexie, lusteloosheid, somnolentie, soms gepaard gaande met herhaald braken en buikpijn.
- het weer optreden of verergeren van convulsies.
- verlenging van de bloedingstijd.

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

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

In het begin van de behandeling kan, zoals bij de meeste anti-epileptica, een geïsoleerde tijdelijke stijging van de transaminasen optreden zonder klinische verschijnselen.
Als dit zich voordoet, worden uitgebreidere onderzoeken (waaronder PTT-bepaling) aanbevolen. Een aanpassing van de dosering kan worden overwogen en de onderzoeken dienen te worden herhaald, indien noodzakelijk.

Pancreatitis
Ernstige pancreatitis, die fataal kan aflopen, is zeer zelden gemeld. Met name jonge kinderen lopen risico. Dit risico neemt af met toenemende leeftijd. Ernstige aanvallen, neurologische afwijkingen in combinatie met andere anti-epileptica kunnen risicofactoren zijn. Leverfalen in combinatie met pancreatitis verhoogt de kans op fatale afloop.

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

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-kerngen. Met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen, veroorzaakt door valproaat, zijn in een hoger percentage gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher.

POLG-gerelateerde aandoeningen dienen te worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of verdachte symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, waaronder maar niet beperkt tot onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status

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

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

In het geval valproïnezuur plotseling gestaakt moet worden wegens toxische verschijnselen dient dit te gebeuren onder een adequate dosis van een ander epilepticum.

Patiënten met risico op hypocarnitinemie
Toediening van valproaat kan leiden tot het ontstaan of verergeren van hypocarnitinemie wat kan resulteren in hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammoniëmische encefalopathie). Andere symptomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglykemie, myopathie inclusief cardiomyopathie, rhabdomyolyse, Fanconi syndroom zijn waargenomen, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren voor hypocarnitinemie of reeds bestaande hypocarnitinemie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypocarnitinemie bij behandeling met valproaat zijn onder meer patiënten met stofwisselingsstoornissen waaronder mitochondriale stoornissen die verband houden met carnitine (zie ook rubriek 4.4 Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoeningen en Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie met neurologische symptomen), een verminderde carnitine-inname, patiënten jonger dan 10 jaar, gelijktijdig gebruik van pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen of van andere anti-epileptica.
Patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk alle tekenen van hyperammoniëmie te melden, zoals ataxie, verminderd bewustzijn, braken. Carnitinesuppletie moet worden overwogen wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen.
Patiënten met systemische primaire carnitinedeficiëntie en gecorrigeerd voor hypocarnitinemie mogen alleen met valproaat worden behandeld als de voordelen van valproaatbehandeling opwegen tegen de risico's bij deze patiënten en er geen therapeutisch alternatief is. Bij deze patiënten dient carnitinebewaking te worden toegepast.

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

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

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

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

Overige
De combinatie lamotrigine en natriumvalproaat geeft een verhoogde kans op (ernstige) huidreacties,

vooral bij kinderen.

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

Gewichtstoename
Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor de kans op gewichtstoename (zie rubriek 4.8) in het begin van de behandeling; en de nodige maatregelen moeten worden genomen om dit tot een minimum te beperken. Aangezien het een risicofactor is voor polycysteus-ovariumsyndroom, dient gewichtstoename nauwkeurig gevolgd te worden.

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

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

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

Alcohol
Inname van alcohol tijdens de behandeling met valproaat wordt afgeraden.

Natriumvalproaat Desitin bevat natrium
Dit middel bevat 1,97 mmol (of 45,3 mg) natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 5 ml drank. Dit komt overeen met 2,3% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

Natriumvalproaat Desitin 300mg/5 ml drank bevat methyl- en propylparahydroxybenzoaat
Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

<u>Effecten van valproïnezuur op andere geneesmiddelen</u>

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

Fenobarbital

Valproïnezuur verhoogt de plasmaconcentraties van fenobarbital (door remming van de hepatische afbraak) waardoor sedatie kan optreden, vooral bij kinderen. Klinische controle wordt daarom aangeraden gedurende de eerste 15 dagen van de gelijktijdige therapie, waarbij de dosis fenobarbital in geval van sedatie onmiddellijk verlaagd dient te worden. Indien nodig worden plasmaspiegels van fenobarbital bepaald.

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

Fenytoïne
Valproïnezuur verlaagt de totale plasmaconcentratie van fenytoïne. Bovendien verhoogt natriumvalproaat de vrije vorm van fenytoïne met als gevolg mogelijk symptomen van overdosering (valproaat neemt de plaats in van fenytoïne op de bindingsplaatsen van het plasma-eiwit en verlaagt de hepatische afbraak van fenytoïne). Klinische controle wordt daarom aangeraden. Wanneer plasmaspiegels van fenytoïne bepaald worden, dient de vrije vorm meebepaald te worden.

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

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.

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

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

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

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

Quetiapine (CYP2C9 substraat)
In een in-vivo interactie studie is geen significante farmacokinetische interactie waargenomen tussen quetiapine en valproïnezuur.

Bupropion (2B6 substraat)
Een studie in 5 patiënten liet zien dat de AUC van de actieve metaboliet van bupropion bijna verdubbelde wanneer bupropion tegelijk met valproaat werd toegediend. Een verhoging in valproaat spiegels van bijna 30% werd waargenomen in één patiënt.

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

Rufinamide
Valproïnezuur kan de plasmaspiegel van rufinamide verhogen. Deze verhoging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid moet worden betracht, vooral bij kinderen omdat dit effect groter is in deze patiëntengroep.

Propofol
Valproïnezuur kan de bloedspiegel van ongeconjugeerd propofol verhogen. In klinische studies was de behoefte aan propofol bij algehele anesthesie bij patiënten die behandeld werden met valproïnezuur ongeveer 25-35% lager ten opzichte van patiënten die geen valproïnezuur gebruikten. Bij gelijktijdige toediening met valproïnezuur dient een verlaging van de dosis propofol te worden overwogen.

Nimodipine
Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met nimodipine en valproïnezuur kan de blootstelling aan nimodipine met 50% worden verhoogd. In het geval van hypotensie dient de dosis nimodipine hierom te worden verlaagd.

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

<u>Effecten van andere geneesmiddelen op valproïnezuur</u>

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

Daarentegen verlaagt de combinatie van felbamaat en valproaat de klaring van valproïnezuur met 22% tot 50%, en dientengevolge stijgt de plasmaconcentratie valproïnezuur. De dosering van valproïnezuur dient gecontroleerd te worden.

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

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

Remmers van leverenzymen
De serumspiegels van natriumvalproaat kunnen verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van middelen die het leverenzymsysteem remmen, zoals cimetidine of erythromycine.

Carbapenems

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

Rifampicine
Rifampicine kan de bloedspiegels van valproïnezuur verlagen, waardoor het therapeutische effect van valproïnezuur vermindert. Een aanpassing van de dosis valproïnezuur kan nodig zijn, als het gelijktijdig wordt gebruikt met rifampicine.

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

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

Oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen houdende hormonale anticonceptiva
Oestrogenen induceren de UDP-glucuronosyl transferase (UGT) isovormen die betrokken zijn in valproaat glucuronidering. Deze kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat zou resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk verminderde effectiviteit van valproaat (zie rubriek 4.4). Overweeg controle van valproaat serumconcentraties.
Valproaat heeft daarentegen geen enzyminducerend effect; met als gevolg dat valproaat niet de effectiviteit verlaagt van oestro-progestatieve middelen bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken.

Metamizol
Gelijktijdig gebruik van metamizol kan de serumspiegels van valproaat verlagen wat mogelijk leidt tot een verlaagd klinische effectiviteit van valproaat. Voorschrijvers moeten de klinische respons controleren (controle van aanvallen of controle van de stemming) en indien nodig overwegen om de valproaat serumspiegels te controleren.

Methotrexaat
Sommige gemelde gevallen beschrijven een significante daling van de serumspiegels van valproaat na toediening van methotrexaat, met optreden van insulten. Voorschrijvers moeten de klinische respons controleren (controle van aanvallen of controle van de stemming) en indien nodig overwegen om de valproaat serumspiegels te controleren.

<u>Andere interacties</u>

Risico op leverbeschadiging
Gelijktijdig gebruik van salicylaten dient te worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik van valproaat en verschillende anticonvulsieve therapieën verhoogt het risico op leverbeschadiging, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van verhoging van de transaminase-enzymen. In klinische onderzoeken zijn bij 19 % van de patiënten ALAT-waarden van hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal gemeld, voor patiënten van alle leeftijden die gelijktijdig met cannabidiol in een dosering van 10 tot 25 mg/kg en valproaat werden behandeld. Wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol, die hepatotoxisch kunnen zijn, dient de lever te worden gecontroleerd indien van toepassing en dient een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling te worden overwogen als er sprake is van significante afwijkingen van de leverparameters (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en topiramaat of acetazolamide is in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die beide geneesmiddelen gebruiken, dienen daarom nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmische encefalopathie.

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

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

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)

Teratogeniteit en effecten op de ontwikkeling door blootstelling *in utero*

Bij dieren
Teratogene effecten zijn aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).

Bij mensen
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, in vergelijking met de populatie die niet is blootgesteld aan valproaat, een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij zowel monotherapie als polytherapie met valproaat. Van valproaat werd aangetoond dat het de placentabarrière passeert, zowel bij dieren als bij mensen (zie rubriek 5.2).

Congenitale misvormingen door blootstelling in utero
Een meta-analyse (van onder meer registers en cohortonderzoeken) liet zien dat ongeveer 11% van de kinderen van epileptische vrouwen die tijdens de zwangerschap aan een monotherapie met valproaat werden blootgesteld ernstige congenitale misvormingen heeft. Dit is groter dan het risico op ernstige misvormingen in de algemene populatie (ongeveer 2-3%). Het risico op ernstige congenitale misvormingen bij kinderen na blootstelling in utero aan polytherapie met valproaat is hoger dan dat van anti-epileptica polytherapie zonder valproaat.

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

Beschikbare gegevens wijzen op een grotere incidentie van kleine en grote misvormingen. De vaakst voorkomende types misvormingen zijn afwijkingen aan de neurale buis, faciale dysmorfie, gespleten lip en verhemelte, craniostenose, cardiale, renale en urogenitale afwijkingen, afwijkingen aan de ledematen (inclusief bilaterale aplasie van de radius) en meerdere anomalieën in verscheidene stelsels in het lichaam.

Blootstelling aan valproaat *in utero* kan ook leiden tot gehoorbeschadiging of doofheid als gevolg van misvorming van oren en/of neus (secundair effect) en/of directe toxiciteit betreffende de gehoorfunctie. Gemelde gevallen beschrijven zowel unilaterale als bilaterale doofheid of gehoorbeschadiging. Niet voor alle gevallen werden resultaten gerapporteerd. Bij gevallen waarvan de resultaten wel werden gerapporteerd, is het merendeel niet hersteld.

Blootstelling in utero aan valproaat kan leiden tot oogmisvormingen (waaronder colobomen, microftalmie) die zijn gemeld in combinatie met andere congenitale misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen door blootstelling in utero
Gegevens lieten zien dat een blootstelling *in utero* aan valproaat schadelijke gevolgen kan hebben voor de mentale en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (inclusief autisme) lijkt afhankelijk te zijn van de dosis wanneer valproaat wordt gebruikt in monotherapie, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld.
Wanneer valproaat tijdens de zwangerschap wordt toegediend in polytherapie met andere anti-epileptica, waren de risico's op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen ook significant verhoogd in vergelijking met die bij kinderen uit de algemene bevolking of bij kinderen van onbehandelde moeders met epilepsie.

In welke periode van de zwangerschap er precies risico is op deze effecten, is onduidelijk en de mogelijkheid dat er de hele zwangerschap lang een risico is, kan niet worden uitgesloten.

Wanneer valproaat wordt toegediend in monotherapie toont 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 bij kinderen in een onderzoek met kinderen van 6 jaar met een voorgeschiedenis van blootstelling *in utero* aan valproaat bedroeg gemiddeld 7-10 punten minder dan bij kinderen die aan andere anti-epileptica waren blootgesteld. Hoewel de rol van confounders (verstorende factoren) niet kan worden uitgesloten, is er bewijs bij kinderen die aan valproaat werden blootgesteld dat het risico op intellectuele beperkingen mogelijk los staat van het IQ van de moeder.

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

De beschikbare gegevens verkregen uit een bevolkingsonderzoek laten zien dat kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld een hoger risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer hoger) en autisme bij kinderen (ongeveer 5 keer hoger) dan de niet blootgestelde populatie in het onderzoek.

Beschikbare gegevens verkregen uit een ander bevolkingsonderzoek tonen aan dat kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld een hoger risico lopen op het ontwikkelen van ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) (ongeveer 1,5 keer hoger) dan de niet-blootgestelde

populatie in het onderzoek.

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 te worden overlegd met een specialist die ervaring heeft met het behandelen van bipolaire stoornis en dient te worden gestopt met de behandeling met valproaat en zo nodig over te worden gestapt op een alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.

Zwangere vrouwen

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

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

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

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

Alle zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap. Gespecialiseerde prenatale opvolging moet plaatsvinden voor detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen. Foliumzuursuppletie voorafgaand aan de zwangerschap kan zorgen voor een verlaging van het bij alle zwangerschappen mogelijk bestaande risico op afwijkingen aan de neurale buis. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt foliumzuur echter niet preventief te werken voor de geboorteafwijkingen of misvormingen ten gevolge van de blootstelling aan valproaat.

Meisjes, vrouwelijke adolescenten, en vrouwen die zwanger kunnen worden

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

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

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

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

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

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

Borstvoeding

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 drank moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Amenorroe, polycysteuze ovaria en verhoogde testosterongehaltes werden gemeld bij vrouwen die valproaat innamen (zie rubriek 4.8).

De toediening van valproaat kan ook schadelijk zijn voor de vruchtbaarheid bij de man (zie rubriek 4.8). Vruchtbaarheidsstoornissen zijn in sommige gevallen omkeerbaar ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Een beperkt aantal case reports suggereren dat een sterke dosisverlaging de vruchtbaarheidsfunctie kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de omkeerbaarheid van mannelijke infertiliteit echter onbekend.

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

Gezien het bijwerkingenprofiel (duizeligheid, sufheid en slaperigheid) is een negatieve beïnvloeding te verwachten. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij deelname aan het verkeer en bij het bedienen van machines.
Epilepsie zelf is ook een reden om voorzichtig te zijn bij deze activiteiten, met name wanneer iemand niet gedurende een langere periode aanvalsvrij is geweest.
Polytherapie, waaronder het gebruik van benzodiazepinen, kan dit effect versterken (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen:

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 nietworden bepaald

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Zelden: myelodysplastisch syndroom.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen (zie rubriek 4.4)
Vaak: anemie, trombocytopenie (het risico hierop is dosis-gerelateerd en treedt relatief vaker op bij vrouwen en ouderen), reversibele beenmergsuppressie.
Soms: bloedingen, leukopenie, pancytopenie.
Zelden: fibrinogeenverlaging (zie rubriek 4.6); meestal zonder klinische verschijnselen en in het bijzonder bij hoge doses (natriumvalproaat heeft een remmend effect op de tweede fase van trombocytenaggregatie), factor VIII deficiëntie, beenmergfalen waaronder zuivere erytrocytaire aplasie en agranulocytose, anemie macrocytair, macrocytose.
Zeer zelden: Incidenteel neemt de beenmergsuppressie ernstige vormen aan, leidend tot agranulocytose, anemie en pancytopenie (lymfopenie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie).
Niet bekend: lymfocytose, bloedingstijd verlengd*.

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

Immuunsysteemaandoeningen
Vaak: overgevoeligheid.
Zelden: gegeneraliseerde lupus erythematosus.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: Een geïsoleerde hyperammoniëmie, dat wil zeggen zonder symptomen of leverfunctiestoornissen. Staken van de therapie is niet nodig.
Vaak: hyponatriëmie.
Zelden: hyperammoniëmie (zie rubriek 4.4)*, verhoogde testosteronspiegel, zwaarlijvigheid.
Niet bekend: hypocarnitinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

* hyperammoniëmie zonder symptomen of leverfunctiestoornissen komt voor. Staken van de behandeling is dan niet nodig. Hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen is ook gemeld. In dat geval dient verder onderzoek te worden overwogen (zie rubrieken 4.3 en 4.4 Ureumcyclusstoornissen en risico van hyperammoniëmie en Patiënten met risico op hypocarnitinemie).

Psychische stoornissen
Vaak: verwarde toestand, agressie*, agitatie*, stoornis van aandacht*, hallucinaties.
Zelden: hallucinaties, abnormaal gedrag*, psychomotorische hyperactiviteit*, leerstoornis*.

* voornamelijk bij kinderen.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: tremor.
Vaak: duizeligheid, extrapiramidale aandoeningen die mogelijk niet reversibel zijn, convulsies (zie rubriek 4.4), somnolentie, stupor*, geheugen vermindering, paresthesie, hoofdpijn, nystagmus, tremores manuum, sufheid, ataxie en apathie.
Soms: lethargie*, coma*, encefalopathie*, verergering van convulsies (zie rubriek 4.4), reversibel parkinsonisme, ataxie, paresthesie, hyperactiviteit, geïrriteerdheid, verhoogde alertheid, verwardheid, verslechterd gedrag, sedatie, agressie.
Zelden: reversibele dementie geassocieerd met reversibele cerebrale atrofie, cognitieve aandoening. Hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen is ook gemeld. In dat geval dient verder onderzoek te worden overwogen.
Zeer zelden: geïsoleerd reversibel parkinsonisme.
Niet bekend: apathie (bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica), sedatie. Hyperammonemische encephalopathy, geheugenverlies, verminderd geheugen, verminderde cognitieve functie, spraakstoornis.

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

Oogaandoeningen
Zelden: diplopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: doofheid (reversibel en irreversibel).
Zeer zelden: tinnitus

Bloedvataandoeningen
Vaak: hemorragie.
Soms: cutane vasculitis.

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

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: nausea*
Vaak: bovenbuikpijn, braken*, diarree* gingiva-aandoening (voornamelijk gingiva hyperplasie), stomatitis, maagdarmstoornissen*, maagkramp, constipatie, toename of afname van eetlust.
Soms: hypersalivatie, pancreatitis (soms fataal verlopend, zie rubriek 4.4).

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

Lever- en galaandoeningen
Vaak: leverletsel (zie rubriek 4.4), verhoogde leverenzymen.
Zelden: leverfunctiestoornissen, ernstige leverbeschadiging (inclusief leverfalen, soms met fatale afloop) (zie rubriek 4.4), porfyrie.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: alopecia, lichter worden van het haar, nagelafwijking en nagelbedstoornis.
Soms: angio-oedeem, rash, haaraandoening (waaronder haartextuur abnormaal, haarkleurveranderingen, haargroei abnormaal).
Zelden: geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, exanthemateuze huiduitslag.
Zeer zelden: hirsutisme, acne.
Niet bekend: Hyperpigmentatie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken bij patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met natriumvalproaat.
Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme is niet bekend.
Zelden: rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: urine-incontinentie.
Soms: nierfalen.
Zelden: enuresis, syndroom van Fanconi (defecte proximale renale tubulaire functie leidend tot glucosurie, aminoacidurie, fosfaturie en urticosurie), tubulo-interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: dysmenorroe, onregelmatige menstruatie.
Soms: amenorroe.
Zelden: mannelijke onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.6), polycysteuze eierstokken.
Zeer zelden: gynaecomastie.

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen
Congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: gewichtsafname.
Soms: perifeer oedeem, hypothermie.

Onderzoeken
Vaak: gewicht verhoogd*.
Zelden: stollingsfactoren verlaagd (ten minste een), abnormale coagulatietests (zoals protrombinetijd verlengd (zie rubriek 4.4), geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, trombinetijd verlengd, INR verhoogd) (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
Niet bekend: verworven Pelger-Huet anomalie**.

* gewichtstoename dient nauwkeurig gevolgd te worden, omdat het een risicofactor is voor polycysteus-ovarium-syndroom (zie rubriek 4.4).
** verworven Pelger-Huet anomalie is gemeld in gevallen met en zonder myelodysplastisch syndroom.

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 specifiek risico op ernstige leverschade bij zuigelingen en jonge kinderen, vooral onder de 3 jaar. Jonge kinderen lopen ook specifiek risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af naarmate ze ouder worden (zie rubriek 4.4). Psychische 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

Symptomen
Klinische symptomen van acute, forse overdosering uiten zich gewoonlijk in coma met hypotonie van de spieren, hyporeflexie, miosis, gestoorde ademhalingsfunctie, metabole acidose, hypotensie, en circulatoire collaps/shock. De symptomen kunnen echter variëren en insulten zijn gemeld onder zeer hoge plasmaspiegels. In enkele gevallen is een massale overdosis fataal gebleken.
Het natrium in de valproaat-formuleringen kan bij overdosering leiden tot hypernatriëmie.

Behandeling
Behandeling bij intoxicatie door algemene ondersteunende therapie; zorgdragen voor adequate diurese. Gelet dient te worden op het voorkomen van aspiratie; in bepaalde gevallen kunnen intubatie en bronchiaaltoilet noodzakelijk zijn.
Bij ernstige gevallen kan hemodialyse of hemoperfusie toegepast worden. In enkele gevallen is naloxon succesvol toegepast. In geval van valproaatoverdosering resulterend in hyperammoniemie, kan carnitine via IV worden toegediend om te proberen de ammoniakspiegel te normaliseren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Natriumvalproaat, alsmede het zout natriumvalproaat is een anti-epilepticum. Het werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd. In brede kring wordt op grond van dierproeven aangenomen dat een deel van de werking kan worden toegeschreven aan een verhoging van de spiegels van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) in cerebrum en cerebellum, als gevolg van remming van de afbraak. Het is mogelijk dat daarnaast de GABA-receptor wordt beïnvloed.
Het therapeutische effect begint na enkele dagen tot meer dan een week na het begin van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Valproïnezuur wordt goed uit de darminhoud geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is nagenoeg 100% na orale toediening.
Maximale bloedspiegels worden, afhankelijk van de farmaceutische vorm, 1-6 uur na orale toediening bereikt.
Steady state plasmaconcentraties worden na orale toediening binnen 3 tot 4 dagen bereikt.
De plasmahalfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 10-15 uur. Bij kinderen is zij beduidend korter: 6-10 uur.

Distributie
De serumeiwitbinding is 80-95%. Bij een plasmaconcentratie boven 100 mg/l neemt de vrije fractie toe. Er is een grote interindividuele variatie in plasmaspiegels bij een bepaalde dosering. Ook de intra-individuele schommelingen binnen het etmaal zijn groot.
Het distributievolume is beperkt tot het bloed, met een snelle extracellulaire uitwisseling. De concentratie valproïnezuur in het cerebrospinale vocht is vrijwel gelijk aan de concentratie vrij valproïnezuur in het plasma.

Placentapassage (zie rubriek 4.6)
Valproaat passeert de placentabarrière bij dieren en mensen
- Bij diersoorten passeert valproaat de placenta in vergelijkbare mate als bij mensen.
- Bij mensen werd in verschillende publicaties de concentratie valproaat in de navelstreng van neonaten bij de bevalling beoordeeld. De serumconcentratie valproaat in de navelstreng, die de concentratie in de foetussen vertegenwoordigt, was vergelijkbaar met of iets hoger dan die bij de moeders.

In de moedermelk worden zeer geringe hoeveelheden uitgescheiden (1-10% van de totale serumconcentratie).

Biotransformatie
Biotransformatie is de voornaamste eliminatieroute van valproaat; minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste wegen zijn conjugatie met glucuronzuur (ongeveer 50%) en mitochondriale bèta-oxidatie (30-40%). Ongeveer 10% wordt door cytochroom P450 oxidatie via CYP2C9, CYP2C19 en CYPA6 omgezet in verschillende kleinere derivaten.

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

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

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

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

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

De farmacokinetiek van valproïnezuur in gezonde ouderen (68-89 jaar) is vergeleken met die in jongvolwassenen (24-26 jaar) na toediening van een enkele orale dosis van 800 mg. De fracties vrij valproïnezuur waren significant hoger in de oudere patiënten vergeleken met de jongvolwassenen: 9,5 ± 0,6% versus 6,6 ± 0,5 %. De klaring van vrij valproïnezuur was afgenomen van 127,0 tot 77,7 $ml.h^{1}.kg^{-1}$. De halfwaardetijd en het distributievolume leken iets hoger te zijn in de oudere personen, maar het verschil was niet significant. Ook de klaring was niet significant verschillend. De farmacokinetiek van valproaat in steady state (250 mg bid) was vergelijkbaar. Een farmacokinetische studie van valproïnezuur over een brede dosis range (500, 1000 en 1500 mg per dag) in 6 gezonde ouderen (65-76 jaar) toonde aan dat de vrije fractie (10.0%, 13.0%, 17.4%) en de totale klaring (4.8, 6.0, 6.7 ml.h-1.kg-1) toenamen met hogere dosis en totale serumconcentraties. De klaring van vrij valproïnezuur nam af (respectievelijk 49.4, 45.8, 39.4 ml.h-1.kg-1).

Pediatrische patiënten
Boven de 10 jaar hebben kinderen en adolescenten een valproaatklaring die vergelijkbaar is met die gerapporteerd is 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 twee maanden een aanzienlijke variabiliteit, variërend van 1 tot 67 uur. Bij kinderen van 2 tot 10 jaar is de klaring van valproaat 50% hoger dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Carcinogenese, mutagenese

Valproaat was niet mutageen in bacteriën en ook niet in de in vitro- muizenlymfoomtest en induceerde geen DNA-reparatie in primaire kweek van rattenhepatocyten. Echter in vivo zijn er tegenstrijdige resultaten verkregen bij teratogene doses, afhankelijk van de toedieningsroute. Na orale toediening, wat de belangrijkste toedieningsroute bij mensen is, veroorzaakte valproaat noch chromosoomafwijkingen in het beenmerg van ratten, noch dominante letale effecten bij muizen. Bij knaagdieren zijn, na intraperitoneale injectie van valproaat verhoogde DNA-strengbreuken en chromosomale schade gemeld. Daarnaast werden in gepubliceerde studies een toegenomen zuster-chromatide-uitwisselingen waargenomen bij epileptische patiënten die werden blootgesteld aan valproaat in vergelijking met gezonde personen die niet werden behandeld. Er zijn echter conflicterende resultaten gevonden bij het vergelijken van gegevens van epileptische patiënten die werden behandeld met valproaat met gegevens van niet behandelde epileptische patiënten. De klinische relevantie van deze DNA-/chromosoombevindingen is niet bekend.
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaalrisico voor mensen op basis van conventionele carcinogeniciteitsstudies.

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

Gedragsafwijkingen zijn gemeld bij eerste generatie nakomelingen van muizen en ratten na in utero blootstelling. Bij muizen zijn er ook een aantal gedragsveranderingen waargenomen in de 2e generatie, en deze waren minder uitgesproken in de 3e generatie, na een acute in utero blootstelling aan teratogene doses in de baarmoeder van de eerste generatie. De onderliggende werkingsmechanismen en de klinische relevantie van deze bevindingen voor mensen zijn onbekend.

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden testiculaire degeneratie/atrofie of spermatogeneseafwijkingen en een afname in het gewicht van de testes gemeld bij volwassen ratten en honden na orale toediening in doses van respectievelijk 400 mg/kg/dag en 150 mg/kg/dag met bijbehorende NOAEL's 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 bij ratten en honden geven aan dat er mogelijk geen veiligheidsmarge is..

Bij juveniele ratten werd alleen een afname in het gewicht van de testes waargenomen bij doses die de maximaal getolereerde dosis overschreden (vanaf 240 mg/kg/dag intraperitoneaal of intraveneus) en zonder gerelateerde histopathologische veranderingen. Bij getolereerde doses (tot 90 mg/kg/dag) werden geen effecten waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen. Op basis van deze gegevens werden jonge dieren niet vatbaarder geacht voor testiculaire bevindingen dan volwassen dieren. De relevantie van deze testiculaire bevindingen voor de pediatrische populatie is onbekend.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten veranderde valproaat bij doses tot 350 mg/kg/dag de mannelijke voortplantingsprestaties niet. Mannelijke infertiliteit werd echter geïdentificeerd als een ongewenst effect bij mensen (zie rubriek 4.6 en 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Methylhydroxypropylcellulose (E464)
Saccharinenatrium (E954)
Natriumcyclamaat (E952)
Tromethamine
Verdund zoutzuur (E507).
Vanille aroma
Karmijn poeder (E120).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Natriumvalproaat drank dient binnen 12 weken na opening van de flacon gebruikt te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De natriumvalproaat drank bevindt zich in een 250 ml bruine glazen fles met een HDPE/PPdop. De vloeistof is helder, rood, licht visceus en heeft een vanille geur en smaak. De verpakking wordt geleverd met een PE/PP-doseerspuit voor orale toediening met een volume van 5 ml en markeringen van 0,5 ml en met een adapter voor de fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Duitsland

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

RVG 55567 Natriumvalproaat Desitin 300 mg/5 ml, drank

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

Datum van eerste verlening van de vergunning 12 mei 1982
Datum van laatste verlenging: 12 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 11 december 2025.