

▼ 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

Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumvalproaat 100 mg/ml.

Eén ampul met 3 ml oplossing voor injectie bevat 300 mg natriumvalproaat.

Eén ampul met 10 ml oplossing voor injectie bevat 1000 mg natriumvalproaat.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ampul van 3 ml Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie bevat 1,81 mmol (41,6 mg) natrium.

Eén ampul van 10 ml Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie bevat 6,0 mmol (138,8 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Valproate Desitin oplossing voor injectie moet worden gebruikt bij epilepsiepatiënten bij wie een orale behandeling met natriumvalproaat niet mogelijk is.

Primaire veralgemeende epilepsieaanvallen zoals absenceaanvallen (petit mal, absence), myoclonische en tonisch-clonische aanvallen.

Natriumvalproaat kan ook alleen of in combinatie met andere anti-epileptica worden gebruikt bij andere types van epilepsie, zoals eenvoudige of multiforme partiële epilepsie of secundair gegeneraliseerde partiële epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie is exclusief bestemd voor intraveneuze toediening.

Dosering

De dosering moet worden bepaald volgens de leeftijd en het gewicht en moet door de arts

voor elke patiënt afzonderlijk worden gevolgd op basis van metingen van de concentraties. De plasmaconcentraties moeten van dichtbij worden gevolgd en indien nodig moet de dosering worden aangepast tijdens de overschakeling op een parenterale behandeling, tijdens de parenterale behandeling en als weer wordt overgeschakeld op een orale behandeling, vooral bij patiënten die hogere doseringen van valproaat krijgen, of bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die invloed zouden kunnen uitoefenen op het metabolisme van valproaat. De therapeutische doeltreffendheid wordt gewoonlijk bereikt bij plasmaconcentraties van 50 tot 100 mg/l (340-700 µmol/l). De gemiddelde dagdoseringen tijdens de onderhoudsbehandeling zijn als volgt:

Kinderen	30 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht
Adolescenten	25 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht
Volwassenen	20 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht

Bij kinderen en adolescenten worden hogere onderhoudsdoseringen gegeven omdat de valproaatklaring bij die patiënten hoger is.

Start van de behandeling en voortzetting van onderhoudsbehandeling bij patiënten die valproaat innemen:

Kinderen en volwassenen

Bij een nieuwe patiënt wordt aanvankelijk een bolus van 5-10 mg natriumvalproaat/kg als een trage intraveneuze (iv) injectie over 3-5 minuten aanbevolen. De dosering moet om de 4-7 dagen met 5 mg/kg worden verhoogd tot de voor de leeftijdsgroep aanbevolen onderhoudsdosering of tot een bevredigende klinische respons wordt verkregen. De totale dagdosering moet worden verdeeld over drie tot vier giften. Bij een patiënt die het geneesmiddel al kreeg, wordt het equivalent van de gebruikelijke orale eenheidsdosis (mg) aanbevolen als een trage intraveneuze (iv) injectie over 3-5 minuten of als een korte infusie; indien nodig wordt de toediening voortgezet in de vorm van herhaalde injecties om de 6 uur of als een trage iv infusie van 0,6-1 mg/kg/uur tot de patiënt het geneesmiddel door de mond kan innemen.

Bij kinderen wordt een onderhoudsdosering van 30 mg natriumvalproaat/kg/dag aanbevolen, maar als de epilepsie niet voldoende onder controle komt, kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg/kg/dag. In dergelijke gevallen moeten de plasmaconcentraties van valproïnezuur vaak worden gecontroleerd. Bij zuigelingen jonger dan 2 maanden kan de eliminatiehalfwaardetijd van valproïnezuur oplopen tot 60 uur. Daar moet rekening mee worden gehouden bij het verhogen van de dosering tot de onderhoudsdosering. De maximale dosering die bij volwassenen wordt aanbevolen, is 2400 mg/dag.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het

zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Mannen

Aanbevolen wordt dat een specialist met ervaring in het behandelen van epilepsie de behandeling met Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie start en opvolgt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Wijze van toediening

Valproate Desitin oplossing voor injectie kan worden gegeven als een trage iv injectie of als een infuus in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing.

Duur van de behandeling

De intraveneuze toediening van Valproate Desitin oplossing voor injectie moet zo snel mogelijk worden vervangen door een orale behandeling. In de klinische studies is er geen ervaring met meer dan enkele dagen behandeling met Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie.

4.3 Contra-indicaties

Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij patiënten met vroegere of bestaande leverziekte en/of ernstige bestaande disfunctie van de lever of de pancreas
- bij patiënten met leverziekte in de familiegeschiedenis
- bij patiënten wiens broer of zus is overleden als gevolg van leverdisfunctie tijdens een behandeling met natriumvalproaat
- bij patiënten met porfyrie
- bij patiënten met bloedstollingsstoornissen of trombocytopenie
- bij patiënten met ureumcyclusdefect (zie rubriek 4.4)
- bij patiënten met niet-gecorrigeerde systemische primaire carnitinedeficiëntie (zie rubriek 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie)
- bij patiënten met mitochondriale aandoeningen 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)
- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

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).

Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

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

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma:

De voorschrijver dient te verzekeren dat

- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan initiatie van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie (kijk voor meer informatie in de subrubriek anticonceptie in dit kader) te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie.
- 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 Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie met u besproken zijn).

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

Meisjes

- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes de noodzaak begrijpen om contact op te nemen met de specialist zodra het meisje dat valproaat gebruikt de menarche heeft bereikt.
- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes die de

menarche hebben bereikt, duidelijk worden voorgelicht over het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.

- Bij patiënten die de menarche hebben bereikt, dient de 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 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 gebruikersafhankelijke 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 oestrogenen bevatten

Concomitant gebruik met producten die oestrogenen bevatten, waaronder hormonale anticonceptiemiddelen met oestrogenen, kan de werkzaamheid van valproaat verminderen (zie rubriek 4.5). Voorschrijvers moeten de klinische respons monitoren (controle van de aanvallen) als een behandeling met producten die oestrogenen bevatten wordt gestart of stopgezet.

Omgekeerd vermindert valproaat de werkzaamheid van hormonale anticonceptiemiddelen niet.

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 Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie met u besproken zijn te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapsplanning

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

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 Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie 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, 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.

Natriumvalproaat mag alleen met de grootste zorg worden gebruikt (relatieve contra-indicatie):

- Bij zuigelingen en kinderen bij wie een concomitante behandeling met meerdere anti-epileptica noodzakelijk is
- Bij patiënten met een beschadigd beenmerg (zorgvuldige monitoring is vereist)
- Bij kinderen en adolescenten met multipele handicaps en ernstige vormen van epilepsie
- Bij patiënten met een erfelijke enzymdeficiëntie
- Bij patiënten met een onvoldoende nierfunctie en hypoproteïnemie (zie rubriek 4.2 en informatie hieronder) (er moet rekening worden gehouden met een stijging van de concentratie van vrij valproïnezuur in het plasma en de dosering moet dienovereenkomstig worden verlaagd)

Ernstige leverschade

Van natriumvalproaat is gemeld dat het ernstige, zelfs fatale leverschade kan veroorzaken. Er is een bijzonder risico op ernstige leverschade bij patiënten die eerder een leveraandoening hebben gehad en bij kinderen jonger dan drie jaar die met meerdere anti-epileptica worden behandeld, die een erfelijke stofwisselingsstoornis en bij wie ernstige epilepsie gepaard gaat met een hersenletsel en een verstandelijke beperking. Dergelijke stofwisselingsstoornissen zijn mitochondriale aandoeningen zoals carnitinedeficiëntie, ureumcyclusstoornissen en POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij bovengenoemde patiëntengroepen moet natriumvalproaat met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Boven de leeftijd van 3 jaar, neemt het risico aanzienlijk af en het vermindert progressief met de leeftijd. In de meeste gevallen, werden deze leverletsels waargenomen tijdens de eerste zes maanden van de behandeling.

Tekenen van leverschade

De vroegtijdige diagnose is in de eerste plaats gebaseerd op het klinisch beeld. Ernstige leverschade kan voorafgegaan worden door niet specifieke algemene tekens, zoals misselijkheid, asthenie, slaperigheid, anorexie, lusteloosheid, braken, buikpijn en verminderde werking van natriumvalproaat. De symptomen zijn vaak acuut. In deze gevallen moet de behandeling worden beëindigd. Bij epilepsiepatiënten kunnen herhaalde aanvallen een teken van leverschade zijn. Het is aanbevolen om de patiënt (of zijn ouders als het om een kind gaat) te verwittigen dat bij een dergelijk beeld een dringende consultatie nodig is. Deze zal bestaan uit een klinisch onderzoek en de directe uitvoering van een biologische controle van de leverfuncties.

Opsporing van leverschade

De leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden vóór het begin van de behandeling (zie rubriek 4.3) en daarna regelmatig 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 invloed hebben op de lever, moet de levermonitoring opnieuw worden gestart (zie ook rubriek 4.5 over het risico van leverbeschadiging met salicylaten, andere anticonvulsiva waaronder cannabidiol). Net als bij andere anti-epileptica kan voorbijgaande verhoging van individuele leverenzymen worden waargenomen, vooral aan het begin van de behandeling. Voor risicopatiënten worden uitgebreidere biologische onderzoeken aanbevolen. Onder de klassieke testen zijn de testen die de proteïnesynthese en de PT (protrombinespiegel) evalueren, het meest relevant. De bevestiging van een abnormaal lage protrombinespiegel, vooral in associatie met andere biologische afwijkingen (aanzienlijke daling van fibrinogeen en de stollingsfactoren, stijging van bilirubine, stijging van de transaminasen) moet ertoe aanzetten om de behandeling met natriumvalproaat stop te zetten. Uit voorzorg zal men ook eventueel toegediende salicylaten stopzetten aangezien ze dezelfde metabole weg gebruiken. Indien nodig moet de dosis worden aangepast en moeten de onderzoeken worden herhaald.

Pancreasschade

Natriumvalproaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van de pancreas. Patiënten met acute abdominale pijn moeten onmiddellijk medisch onderzocht worden. In geval van pancreatitis, moet de toediening van valproaat stopgezet worden. Er werden zeer uitzonderlijk gevallen gerapporteerd van ernstige pancreatitis, die levensbedreigend kan zijn. Jonge kinderen zijn bijzonder blootgesteld aan dit risico. Dit risico neemt af met de leeftijd. Ernstige convulsieve crisissen, een neurologische aantasting of een anticonvulsieve polytherapie kunnen risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van pancreatitis. Een leverinsufficiëntie in associatie met een pancreatitis verhoogt het risico op een fatale afloop.

Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die in verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Bij een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met anti-epileptica werd een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dat risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een hoger risico met natriumvalproaat niet uit. Daarom moeten de patiënten worden gevolgd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en moet een geschikte behandeling worden overwogen. Patiënten (en de verzorgers van de patiënten) moeten de raad krijgen om medisch advies te vragen als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden.

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).

Hyperammoniëmie

De behandeling met natriumvalproaat kan leiden tot verhoogde plasma-ammoniumconcentraties (hyperammoniëmie). Daarom moeten de plasmaconcentraties van ammonium en valproïnezuur worden gecontroleerd bij optreden van apathie, slaperigheid, braken, hypotensie en een stijging van de frequentie van epilepsieaanvallen. Indien nodig moet de dosering worden verlaagd.

Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie

Bij vermoeden van een enzymatische stoornis van de ureumcyclus moet het metabolisme van de patiënt worden onderzocht voor de start van de behandeling met valproïnezuur, vanwege het door valproaat veroorzaakte risico op hyperammoniëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4, Patiënten met risico op hypocarnitinemie en Ernstige leverschade).

Patiënten met risico op hypocarnitinemie

Toediening van valproaat kan leiden tot het optreden of verergeren van hypocarnitinemie die kan leiden tot hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammonemische encefalopathie). Er werden andere symptomen waargenomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglycemie, myopathie met inbegrip van cardiomyopathie, rhabdomyolyse, syndroom van Fanconi, vooral bij patiënten met risicofactoren voor hypocarnitinemie of vooraf bestaande hypocarnitinemie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypocarnitinemie bij behandeling met valproaat zijn patiënten met metabole stoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen die verband houden met carnitine (zie ook rubriek 4.4 Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening en Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie), verminderde inname van carnitine via de voeding, patiënten jonger dan 10 jaar, gelijktijdig gebruik van pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen of andere anti-epileptica.

Patiënten moeten gewaarschuwd worden om onmiddellijk eventuele tekenen van hyperammoniëmie te melden, zoals ataxie, verminderd bewustzijn, braken. Carnitinesupplementering moet overwogen worden wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen. Patiënten met systemische primaire carnitinedeficiëntie en met gecorrigeerde hypocarnitinemie mogen enkel met valproaat behandeld worden als de voordelen van behandeling met valproaat groter zijn dan de risico's bij deze patiënten en als er geen therapeutisch alternatief is. Bij deze patiënten moet het carnitinegehalte worden opgevolgd.

Patiënten met een carnitinepalmitoyltransferase type II-deficiëntie moeten op de hoogte gesteld worden van het verhoogde risico op rhabdomyolyse gedurende de behandeling met valproïnezuur. Bij deze patiënten moet carnitinesupplementering overwogen worden. Zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9.

Verergering van epileptische aanvallen

Net als met andere anti-epileptica kunnen sommige patiënten met valproaat in plaats van een verbetering een verslechtering ervaren van de frequentie en de ernst van de convulsies (met inbegrip van status epilepticus), of kunnen andere types van convulsies voor het eerst optreden. De patiënten dienen het advies te krijgen om in geval van een verergering van de convulsies onmiddellijk hun arts te raadplegen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt de binding van natriumvalproaat aan serumalbumine af en neemt het distributievolume toe. Het kan nodig zijn de dosis te verlagen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, kan een dosisverhoging nodig zijn. Valproaat is dialyseerbaar (zie rubriek 4.9). Aangezien de evaluatie van de plasmaspiegels moeilijk interpreteerbaar kan zijn, moet de dosis aangepast worden in functie van het waargenomen klinisch effect (zie ook rubriek 4.2).

Lupus erythematosus

Het gebruik van natriumvalproaat leidt maar zelden tot reacties van het immuunsysteem. Toch mag het bij patiënten die tekenen vertonen van lupus erythematosus, alleen worden toegediend na een zorgvuldige evaluatie van de risico's en de voordelen.

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 SCARs of angio-oedeem worden waargenomen, is een onmiddellijke beoordeling nodig en moet de behandeling worden stopgezet als de diagnose van SCARs of angio-oedeem wordt bevestigd.

Stollingstoestand

Soms, vooral bij hoge doseringen, kunnen een langdurige bloeding en/of trombocytopenie optreden. Patiënten met een onverwachte bloeding van de slijmvliezen of een sterkere neiging tot hematomen moeten daarom verder worden onderzocht.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de tromboplastinetijd significant verlengd is samen met andere veranderingen van de laboratoriumparameters zoals een daling van fibrinogeen en stollingsfactoren (vooral factor VIII) of een stijging van bilirubine of leverenzymen. Voor een operatie of tandheelkunde wordt aanbevolen de bloedplaatjes, de tromboplastinetijd, de bloedingstijd en fibrinogeen te bepalen.

De protrombinetijd moet nauwgezet worden gevolgd als tegelijkertijd vitamine K-antagonisten worden toegediend.

Gewichtstoename en polycysteus ovariumsyndroom

Als natriumvalproaat wordt toegediend aan vrouwen en vooral aan adolescente meisjes, moeten ze worden opgevolgd voor een mogelijke gewichtstoename en stoornissen van de menstruatiecyclus omdat natriumvalproaat het risico op polycysteus ovariumsyndroom kan verhogen. Dat omvat hyperandrogenisme en anovulatie zonder aantoonbare stoornissen van de functie van de bijnieren of de hypofyse (zie rubriek 4.8).

Natriumvalproaat en HIV

In enkele in-vitrostudies werd aangetoond dat natriumvalproaat de replicatie van het humane-immunodeficiëntievirus stimuleert. De klinische betekenis daarvan is niet duidelijk.

Carbapenems

Concomitant gebruik van carbapenems en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Aangezien natriumvalproaat gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd tot ketonlichamen, moet bij diabetespatiënten met een vermoeden van ketoacidose rekening worden gehouden met de mogelijkheid van vals positieve resultaten bij tests van de excretie van ketonlichamen.

Intraveneuze toediening

Zorgvuldige injectietechnieken zijn vereist om accidentele intra-arteriële, paraveneuze, subcutane of intramusculaire injectie met weefselnecrose als gevolg te voorkomen.

Pediatrische patiënten

Bij zuigelingen is natriumvalproaat slechts in uitzonderlijke gevallen de eerstelijns therapie. Natriumvalproaat mag alleen worden gebruikt met de nodige voorzichtigheid en na een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding en indien mogelijk in monotherapie (zie boven Ernstige leverschade, Pancreasschade, en zie ook rubriek 4.5).

Het volgende tijdsschema voor klinische en laboratoriumonderzoeken (zie verder) is van toepassing bij kinderen:

Voor het begin van de behandeling en daarna maandelijks gedurende 6 maanden en vervolgens 2 maal met 3 maanden interval. Bovendien wordt aanbevolen dat de ouders/voogd tussen de laboratoriumcontroles regelmatig telefonisch contact opnemen met de behandelende arts om toxische of andere klinische symptomen tijdig te detecteren.

Laboratoriumtests die moeten worden uitgevoerd voor de start van de behandeling:

Een volledige bloedtelling met inbegrip van bloedplaatjes, stollingswaarden (tromboplastinetijd = P-TT-SPA, fibrinogeen), serumamylase, AST, ALT, alkalische fosfatase, totale bilirubine, eiwit, bloedglucose.

Laboratoriumtests tijdens behandeling:

Als er geen klinische afwijkingen zijn, volstaat een volledige bloedtelling (met inbegrip van de bloedplaatjes) en een bepaling van de leveraminotransferasen. Maar bij één onderzoek op de twee moeten de stollingsparameters worden bepaald (zie hoger).

Na 12 maanden behandeling zonder afwijkingen volstaan doorgaans 2 tot 3 onderzoeken (respectievelijk klinisch en laboratoriumonderzoek) per jaar.

Het volgende tijdsschema voor klinische en laboratoriumonderzoeken geldt voor adolescenten en volwassenen:

Bij adolescenten en volwassenen is het risico op ernstige of zelfs fatale complicaties zeer klein. Als er een grondig klinisch onderzoek en laboratoriumtests werden uitgevoerd *voor het begin van de behandeling* (zoals bij kinderen, zie hoger), wordt daarom aanbevolen de volledige bloedtelling (met inbegrip van de bloedplaatjes) en de lever- en pancreasfunctietests regelmatig te controleren, vooral tijdens de eerste zes maanden.

De behandelende arts mag echter niet alleen voortgaan op de chemische bloedparameters, omdat ze niet in alle gevallen abnormaal zullen zijn. De klinische geschiedenis en het klinische onderzoek zijn van cruciaal belang bij de evaluatie. Ook moet voor ogen worden gehouden dat de leverenzymwaarden bij sommige mensen tijdelijk kunnen stijgen zonder aanwijzingen van leverdisfunctie, vooral bij de start van de behandeling.

Bij veranderingen in gelijktijdige gebruikte geneesmiddelen (dosisverhoging of toevoegingen) waarvan bekend is dat ze invloed hebben op de lever, moet de levermonitoring zo nodig opnieuw worden gestart (zie ook rubriek 4.5 over het risico van leverbeschadiging met salicylaten, andere anticonvulsiva waaronder cannabidiol).

Natrium-inhoud

Dit geneesmiddel bevat 41,6 mg natrium per ampul met **3 ml** oplossing voor injectie, overeenkomend met 2,1 % van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 138,8 mg natrium per ampul met **10 ml** oplossing voor injectie, overeenkomend met 6,91 % van de door de WGO 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

Als natriumvalproaat wordt gecombineerd met andere anti-epileptica, kunnen er wederzijdse effecten op de plasmaconcentraties plaatsvinden: enzyminducerende anti-epileptica zoals **fenobarbital**, **primidon**, **fenytoïne** en **carbamazepine** verhogen de excretie van valproïnezuur en verminderen dus het effect ervan. Bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of fenobarbital kunnen de spiegels van de valproïnezuurmetabolieten verhoogd zijn. Daarom moeten patiënten die met deze twee geneesmiddelen behandeld worden zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie.

Felbamaat verhoogt de plasmaconcentratie van vrij valproïnezuur lineair met de dosering met ongeveer 18%.

Een daling van de bloedspiegel van valproïnezuur werd gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met **carbapenems**, waardoor de valproïnezuurspiegels met 60-100% daalden in ongeveer twee dagen. Gezien de snelle start van dit effect en de sterke daling is gelijktijdige toediening van carbapenems bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur niet handelbaar en moet dus worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Rifampicine kan de bloedspiegels van valproaat verlagen met als gevolg een ontbreken van therapeutisch effect. Daarom kan een aanpassing van de dosering van valproaat noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met rifampicine.

Mefloquine verhoogt de afbraak van valproïnezuur en heeft ook potentieel spasmogene effecten. Concomitante toediening kan dan ook leiden tot epilepsieaanvallen.

De plasmaspiegels van valproaat worden verlaagd door gelijktijdige toediening van **proteaseremmers** zoals lopinavir of ritonavir.

De serumconcentratie van valproïnezuur kan verhoogd zijn bij concomitante toediening van **cimetidine**, **fluoxetine** en **erythromycine**. Er zijn echter ook gevallen gerapporteerd waarbij de serumvalproïnezuurconcentraties werden verlaagd door concomitante toediening van fluoxetine.

Producten die oestrogenen bevatten, met inbegrip van hormonale anticonceptiva die oestrogenen bevatten

Oestrogenen induceren de isovormen van het UDP-glucuronosyltransferase (UGT) die een rol spelen bij de glucuronidering van valproaat en kunnen de klaring van valproaat verhogen, waardoor de serumspiegel van valproaat kan dalen en de werkzaamheid van valproaat kan

afnemen (zie rubriek 4.4). Overweeg om de serumspiegels van valproaat te controleren. Omgekeerd heeft valproaat geen enzyminducerend effect en verlaagt valproaat de werkzaamheid van oestroprogestativa dus niet bij vrouwen die hormonale anticonceptiva krijgen.

Metamizol kan de serum valproaatspiegels verlagen bij gelijktijdige toediening, wat kan leiden tot mogelijk verminderde klinische werkzaamheid van valproaat. Voorschrijvers dienen de klinische respons te controleren (controle van convulsies) en te overwegen om waar nodig de valproaatspiegels in het serum te controleren.

Methotrexaat

Sommige rapporten beschrijven een aanzienlijke daling van de valproaatspiegels in serum na toediening van **methotrexaat**, met het optreden van toevallen. Voorschrijvers dienen de klinische respons te controleren (beheer van epileptische aanvallen) en te overwegen om waar nodig valproaatspiegels in serum te controleren.

Effecten van valproïnezuur op andere geneesmiddelen

Valproaat verhoogt de concentratie van **fenobarbital**, wat zich kan uiten in ernstige sedatie, en die stijging is klinisch belangrijk. Als dat het geval is, moet de dosering van fenobarbital of primidon worden verlaagd (primidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital).

Valproïnezuur kan een tijdelijke sterke stijging van de concentraties van vrij (niet-gebonden) **fenytoïne** veroorzaken, maar bij concomitant gebruik dalen de totale fenytoïnespiegels. Dat is gewoonlijk niet klinisch significant aangezien de hoeveelheid vrij fenytoïne voldoende hoog blijft. Het risico op bijwerkingen, vooral hersenbeschadiging (zie rubriek 4.8) kan echter toenemen.

Valproïnezuur kan de **carbamazepine-10,11-epoxidespiegels** verhogen tot toxische waarden, hoewel de carbamazepinespiegel binnen de therapeutische vork ligt. Klinische monitoring is geïndiceerd, vooral bij het starten van een gecombineerde behandeling; de dosering moet zo nodig worden aangepast.

Valproïnezuur remt het metabolisme van **lamotrigine**. Daarom moet de dosering van lamotrigine worden verlaagd bij concomitant gebruik. Het risico op huidreacties blijkt te stijgen als geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten, worden gecombineerd met lamotrigine.

Natriumvalproaat verhoogt de concentratie van **ethosuximide** in het plasma met een risico op bijwerkingen. Als de twee geneesmiddelen worden gecombineerd, wordt een controle van de plasmaconcentraties van ethosuximide aanbevolen.

Valproïnezuur kan de plasmaspiegel van **rufinamide** verhogen. De stijging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid is vooral geboden bij kinderen, omdat het effect bij deze leeftijdsgroep uitgesprokener is.

Valproïnezuur kan de plasmaconcentratie van **felbamaat** met ongeveer 50% verhogen. Het metabolisme en de eiwitbinding van andere werkzame stoffen zoals codeïne worden ook beïnvloed.

Bij gezonde proefpersonen verplaatste valproaat **diazepam** van de bindingsplaatsen op plasma-albumine en remde het metabolisme van diazepam. Bij een combinatietherapie kan de concentratie van niet-gebonden diazepam stijgen en kunnen de plasmaklaring en het distributievolume van de vrije diazepamfractie dalen (met 25 %; 20 %). De halfwaardetijd verandert echter niet.

Bij gezonde proefpersonen leidde een gelijktijdige behandeling met valproaat en **lorazepam** tot een daling van de plasmaklaring van lorazepam gaande tot 40%.

Valproïnezuur kan de plasmaconcentratie van **zidovudine** verhogen met een hoger risico op toxische reacties.

Bij concomitant gebruik kan de **nimodipinespiegel** significant stijgen wegens metabole remming.

Natriumvalproaat kan het effect van andere psychotrope farmaca zoals **antipsychotica**, **monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers)**, **antidepressiva** en **benzodiazepines** versterken; daarom wordt klinisch toezicht aangeraden en moet de dosering waar nodig worden aangepast.

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

Valproïnezuur kan de bloedspiegel van **propofol** verhogen. Indien het gelijktijdig met valproaat wordt toegediend, moet een dosisverlaging van propofol worden overwogen.

Andere interacties

Risico op leverschade

Het gelijktijdige gebruik van salicylaten moet worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit. Gelijktijdig gebruik van valproaat en andere anticonvulsiva verhoogt het risico op leverschade, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van een stijging van de transaminase enzymen. In klinische studies bij patiënten van alle leeftijden die gelijktijdig cannabidiol in doses van 10 tot 25 mg/kg en valproaat kregen, werden ALT-stijgingen van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde gerapporteerd bij 19% van de patiënten. Wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva met mogelijke hepatotoxiciteit, waaronder cannabidiol, moet de lever afdoende worden gecontroleerd. Bovendien moet bij significante afwijkingen van de leverparameters een verlaging van de dosis of stopzetting worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Concomitant gebruik met enzyminducerende geneesmiddelen kan het risico op levertoxiciteit en hyperammoniëmie verhogen.

Het zou kunnen dat potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, inclusief alcohol, de levertoxiciteit verhogen.

Bij vrouwen die **hormonale anticonceptiva** innemen, werd geen tendens tot daling van de plasmaconcentraties van orale anticonceptiva waargenomen omdat natriumvalproaat geen enzyminducerende effecten heeft.

Een absence status epilepticus is opgetreden bij gelijktijdige behandeling van patiënten met een anamnese van absenceaanvallen met geneesmiddelen die valproïnezuur bevatten, en **clonazepam**.

Concomitante toediening van valproaat en **topiramaat** of **acetazolamide** werd in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die met die twee geneesmiddelen worden behandeld, moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie encefalopathie.

Pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van valproaat en pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen (zoals

cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam en pivampicilline) moet vermeden worden omwille van het verhoogde risico op carnitinedepletie (zie rubriek 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie). Patiënten bij wie gelijktijdige toediening niet kan vermeden worden moeten nauwlettend opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van hypocarnitinemie.

Concomitant gebruik van natriumvalproaat en **anticoagulantia** (vb. warfarine) of acetylsalicylzuur kan de bloedingsneiging verhogen. Acetylsalicylzuur vermindert ook de plasma-eiwitbinding van valproïnezuur. Daarom wordt een regelmatige controle van de bloedstolling aanbevolen. Natriumvalproaat en acetylsalicylzuur mogen niet tegelijk worden toegediend bij koorts en pijn, vooral bij baby's en zuigelingen.

Het risico op neutropenie/leukopenie kan toenemen indien valproïnezuur samen met **quetiapine** wordt toegediend.

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.

Bij een combinatietherapie met **lithium** moeten de concentraties van beide werkzame stoffen in het plasma regelmatig worden gecontroleerd.

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).

Teratogeniteit 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 aan bij zowel monotherapie als polytherapie met valproaat in vergelijking met de populatie die niet aan valproaat werd blootgesteld.

Het is aangetoond dat valproaat zowel bij proefdieren als bij de mens door de placenta gaat (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 (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 had. Dit is hoger dan het risico op ernstige misvormingen in de algemene populatie (ongeveer 2-3%).

Het risico op ernstige congenitale misvormingen bij kinderen na *in utero* blootstelling aan polytherapie met anti-epileptica inclusief valproaat is hoger dan dat van polytherapie met anti-epileptica zonder valproaat. Dit risico is afhankelijk van de dosis bij valproaat monotherapie, en de beschikbare gegevens suggereren dat het afhankelijk is van de dosis bij valproaat polytherapie. Een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan echter niet worden vastgesteld.

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

Blootstelling aan valproaat *in utero* kan resulteren in gehoorstoornissen of doofheid als gevolg van misvormingen van de oren en/of de neus (secundair effect) en/of een rechtstreeks toxisch effect op de gehoorfunctie. Er zijn zowel gevallen van unilaterale als van bilaterale doofheid of gehoorstoornissen beschreven. Er zijn niet voor alle gevallen uitkomsten gerapporteerd, maar als er uitkomsten gerapporteerd werden, trad er in de meeste gevallen geen herstel op.

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 als monotherapie wordt gebruikt, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. Wanneer valproaat werd toegediend als polytherapie samen met andere anti-epileptica tijdens de zwangerschap, waren de risico's op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij nakomelingen eveneens significant verhoogd in vergelijking met de risico's bij kinderen in de algemene populatie of die werden geboren uit onbehandelde epileptische moeders.

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 als monotherapie, laat onderzoek bij voorschoolse kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld, zien dat 30-40% van hen vertraging oploopt bij de vroege ontwikkeling zoals later leren lopen en spreken, lagere intellectuele vaardigheden, beperkte taalvaardigheden (praten en begrijpen) en geheugenproblemen.

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

Er zijn beperkte gegevens over de uitkomsten op lange termijn.

De beschikbare gegevens uit een populatieonderzoek laten zien dat kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld een groter risico lopen op autismespectrumstoornis (ongeveer 3 keer meer) en autisme bij kinderen (ongeveer 5 keer meer) in vergelijking met de niet blootgestelde onderzoekspopulatie.

Beschikbare gegevens uit een ander populatieonderzoek tonen aan dat kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld meer kans lopen op ADHD (aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) (ongeveer 1,5 keer meer) in vergelijking met de niet blootgestelde onderzoekspopulatie.

Indien een vrouw zwanger wil worden

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

Zwangere vrouwen

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

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

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

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

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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Producten die oestrogenen bevatten

Producten die oestrogenen bevatten, waaronder hormonale anticonceptiemiddelen met oestrogenen, kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat kan leiden tot een lagere serumspiegel van valproaat en mogelijk tot een lagere werkzaamheid van valproaat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Risico's voor de neonat

- Zeer zelden zijn gevallen van hemorragisch syndroom gemeld bij neonaten waarvan de moeders tijdens de zwangerschap valproaat hadden ingenomen. Dit hemorragisch

syndroom houdt verband met trombocytopenie, hypofibrinogenemie en/of een afname van andere stollingsfactoren. Afibrinogenemie werd ook gemeld en kan fataal zijn. Dit syndroom dient echter onderscheiden te worden van de afname van vitamine K-factoren door fenobarbital en enzyminductoren. Daarom moeten het aantal bloedplaatjes, de plasmaconcentratie van fibrinogenen, stollingstesten en stollingsfactoren onderzocht worden bij neonaten.

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

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

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

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

Mannelijke patiënten die met valproaat worden behandeld, moeten regelmatig door hun voorschrijver worden beoordeeld om te kijken of valproaat de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. Voor mannelijke patiënten die van plan zijn om een kind te verwekken, moeten geschikte behandelingsalternatieven worden overwogen en met hen worden besproken. Individuele omstandigheden moeten per geval worden beoordeeld. Het wordt aanbevolen om advies in te winnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie, 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 Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie 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). Toediening van valproaat kan ook de vruchtbaarheid bij mannen schaden (zie rubriek 4.8). Verstoringen van de vruchtbaarheid zijn in sommige gevallen omkeerbaar ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Een beperkt aantal meldingen van gevallen suggereert dat een sterke dosisvermindering de vruchtbaarheidsfunctie kan verbeteren. In sommige andere gevallen was de omkeerbaarheid van de mannelijke onvruchtbaarheid echter onbekend.

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

Tijdens behandeling met natriumvalproaat kan de reactietijd verstoord zijn. Daar moet rekening mee worden gehouden als een verhoogde aandacht vereist is, bijvoorbeeld tijdens het rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die kunnen resulteren uit het gebruik van Valproate Desitin oplossing voor injectie, omvatten alle bijwerkingen die worden gezien met de orale vormen van valproaat. Bovendien kan bij parenterale toediening ook een brandend gevoel op de plaats van injectie optreden.

De frequentste bijwerkingen van natriumvalproaat zijn maag-darmstoornissen, die optreden bij ongeveer 20% van de patiënten. Deze zijn doorgaans licht of matig ernstig, van voorbijgaande aard, en vereisen zelden stopzetting van de behandeling.

Gevalen van ernstige (en zelfs fatale) leverbeschadiging zijn waargenomen, vooral bij kinderen die met hoge doseringen werden behandeld of in combinatie met andere anti-epileptica.

De bijwerkingen worden geklasseerd volgens de MedDRA frequentie conventie:

Ze^{er} vaak (≥1/10)

Vaak (≥1/100 tot <1/10)

Soms (≥1/1000 tot <1/100)

Zelden (≥1/10000 tot <1/1000)

Ze^{er} zelden (<1/10000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	Ze^{er} vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze^{er} zelden	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en				Myelodysplastisch syndroom		

niet- gespecific eerd (inclusief cysten en poliepen)						
Bloed- en lymfestels elaandoeni ngen		Trombocyt openie (zie rubriek 4.4), leukopenie , anemie, bloeding	Pancytopenie	Beenmerg stoornisse n, aplasie van de rode cellijn, agranulocy tose, macrocytai re anemie, macrocyto se	Gedaalde concentrati e van fibrinogeen en/of stollingsfac tor VIII, gestoorde plaatjesag gregatie, verlengde bloedingstij d, lymfocytopenie, neutropeni e, eosinofilie	
Immuunsy steemaand oeningen			Angio- oedeem	Lupus erythemato des, medicame nteuze uitslag met eosinofilie en systemisch e symptome n (DRESS- syndroom)		Allergische reacties (zie ook Huid- en onderhuida andoening en)
Endocrien e aandoenin gen			Hyperandr ogenisme (hirsutisme , virilisme, acne, haaruitval met typisch mannelijk verschijnin gs patroon en/of verhoogde androgeen spiegels)	Hypothyre oïdie		
Voedings- en stofwisseli	Hyperamm oniëmie* ¹	Gewichtsv erhoging (risicofacto	Syndroom van ongeschikt	Lage concentrati e van		Hypocarniti nemie (zie rubrieken

ngsstoornissen		r voor polycystisch ovarium syndroom, zorgvuldige monitoring vereist, zie rubriek 4.4) of gewichtsdaaling, meer of minder eetlust, hyperinsulinemie, hyponatriëmie, daling van de concentratie HDL-cholesterol	e secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	insulin-like growth-factor-binding protein I, zwaarlijvigheid		4.3 en 4.4)
Psychische stoornissen		Agressie* ² , agitatie* ² , aandachtstoornis* ² , verwardheid, hallucinaties, anorexie	Prikkelbaarheid	Abnormaal gedrag* ² , psychomotorische hyperactiviteit* ² , leerstoornissen* ² , inslaapmoeilijkheden	Psychose, angst, depressie	
Zenuwstelselaandoeningen	Tremor	Hoofdpijn, sufheid, slaperigheid, paresthesiën, geheugensstoornis, nystagmus, duizeligheid, stupor* ³ , convulsie* ³ , extrapiramidale stoornissen	Verergering van epileptische aanvallen, hyperactiviteit, spasticiteit, ataxie, lethargie* ³ , encefalopathie* ⁴ , parkinsons syndroom (reversibel). Transiënt coma, in sommige gevallen gepaard gaande met een verhoogde	Cognitieve stoornis, dementie met hersenatrofie (reversibel na stopzetting), diplopie, dysarthrie, coördinatie stoornissen		Sedatie

			frequentie van epilepsieaanvallen. Verandering van de smaakperceptie*5			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Reversibele of irreversibele gehoordaling, tinnitus	
Bloedvataandoeningen			Vasculitis			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Pleurale effusie (eosinofiele)			
Maag-darmstelselaandoeningen	Pijn*6, nausea*6, braken	Diarree*6, gingivale aandoening (met name gingivale hyperplasie), stomatitis	Pancreatitis (soms fataal, zie rubriek 4.4)	Verhoogde speekselsecretie		
Lever- en gal-aandoeningen		Veranderingen van levertests	Ernstige beschadiging van de lever*7, waaronder leverfalen (zie rubriek 4.4).			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Overgevoeligheid, voorbijgaande haaruitval, verbleken van het haar en krullen van het haar, nagelafwijkingen en nagelbedstoornissen	Exantheem	Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyses, erythema multiforme		Hirsutisme (bv. als gevolg van een polycysteu ovariumsyndroom), hyperpigmentatie

Skeletspie rstelsel- en bindweefs elaandoeni ngen			Verminder de minerale botdichthei d* ⁸ , osteopenie * ⁸ , osteoporos e* ⁸ en botfracture n* ⁸	Rabdomyo lyse (zie rubriek 4.4)		
Nier- en urinewega aandoening en		Urine- incontinent ie	Nierfalen	Syndroom van Fanconi, enuresis, tubulo- interstitiële nephritis		Verslechte ring van de nierfunctie
Voortplanti ngsstelsel- en borstaand oeningen		Amenorroe	Dysmenorr oe	Polycysteu sovariums yndroom, onvruchtba arheid bij mannen (zie rubriek 4.6)		Abnormale spermatog enese (met geringer aantal en/of geringere motiliteit van de zaadcellen)
Congenital e, familiale en genetische aandoenin gen	Congenital e misvormin gen en ontwikkelin gsstoornis sen (zie rubriek 4.4 en 4.6)					
Algemene aandoenin gen en toediening plaatssto ornissen			Hypotherm ie	Ontsteking en pijn op de plaats van injectie* ⁵ , oedeem		Na onjuiste intra- arteriële of periveneuz e injectie kunnen weefselsto ornissen optreden* ⁵ . Bij intraveneu ze toediening kan duizelighei d optreden* ⁵

Onderzoek en				Daling van stollingsfactoren (ten minste één), abnormale coagulatie tests (zoals een verlengde protrombinetijd, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlengde trombinetijd, verhoogde INR-waarde, zie rubriek 4.4 en 4.6), biotine-/biotinidasedeficiëntie		Abnormale schildklierfunctietests, verworven anomalie van Pelger-Huët* ⁹
--------------	--	--	--	--	--	---

*¹ Gevallen van hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen werden ook gerapporteerd. In dergelijke gevallen moet verder onderzoek uitgevoerd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4 Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammonemie en Patiënten met risico op hypocarnitinemie).

*² Deze bijwerkingen worden met name bij pediatrische patiënten waargenomen.

*³ Gevallen van stupor en lethargie gaan soms samen met een hogere incidentie van convulsie, die verdween na verlaging van de dosering of stopzetting van het geneesmiddel. De meeste van die gevallen zijn opgetreden tijdens een combinatietherapie (vooral met fenobarbital of topiramaat) of na snelle verhoging van de dosering.

*⁴ Er zijn soms gevallen waargenomen van encefalopathie (waarvan de pathogenese niet bekend is) die ontstond kort na gebruik van een geneesmiddel dat valproïnezuur bevatte, en reversibel was na stopzetting van het geneesmiddel. In enkele van die gevallen zijn een verhoogd ammoniumgehalte en, bij combinatie met fenobarbital, een stijging van de fenobarbitalspiegels beschreven. In geïsoleerde gevallen, vooral met hoge doses of in combinatie met andere anti-epileptica werd een chronische encefalopathie gevonden. Die ging gepaard met neurologische symptomen en stoornissen van de hoge corticale functies; ook daarvan kon de oorzaak niet worden achterhaald.

*⁵ Deze bijwerkingen werden alleen gerapporteerd na parenterale toediening.

- *6 Bij sommige patiënten treden bij het begin van de behandeling misselijkheid, pijn in de bovenbuik en diarree op. Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen en stopzetting van de behandeling is niet nodig. Misselijkheid werd ook enkele minuten na een intraveneuze injectie waargenomen; die misselijkheid verdwijnt binnen enkele minuten.
- *7 Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de volgende tekenen van leverbeschadiging: een daling van het anti-epileptische effect met heroptreden of toename van de epilepsieaanvallen, gevoel van lichamelijke zwakte, geen eetlust, misselijkheid of herhaald braken, epigastrische pijn van onbekende oorsprong, vorming van een veralgemeend of plaatselijk oedeem, futloosheid, bewustzijnsstoornissen met verwardheid, agitatie en bewegingsstoornissen. In zeer zeldzame gevallen werd ook een beschadiging van de pancreas met soortgelijke klinische kenmerken waargenomen. Kinderen en zuigelingen moeten zorgvuldig worden gevolgd op die klinische kenmerken. Als de bovenvermelde symptomen aanhouden of ernstig zijn, moeten geschikte laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd samen met een grondig klinisch onderzoek (zie rubriek 4.4).
- *8 Er zijn gevallen gerapporteerd van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die een langetermijnbehandeling kregen met natriumvalproaat. De wijze waarop natriumvalproaat het botmetabolisme beïnvloedt, is nog niet opgehelderd.
- *9 Verworven anomalie van Pelger-Huët werd 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 vooral waargenomen bij pediatrische patiënten. Er bestaat vooral een risico op ernstige leverbeschadiging bij zuigelingen en jonge kinderen, zeker onder de leeftijd van 3 jaar. Jonge kinderen lopen ook een bijzonder risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af naarmate de kinderen ouder worden (zie rubriek 4.4). Psychische stoornissen zoals agressie, agitatie, aandachtsstoornissen, gedragsstoornissen, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornissen worden vooral gezien 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij de evaluatie van een intoxicatie moet worden gedacht aan de mogelijkheid van multipale intoxicatie door mogelijke ingestie van meerdere geneesmiddelen, bijvoorbeeld bij een zelfmoordpoging.

Binnen de referentiewaarden (340-700 µmol/l) is valproïnezuur vrij weinig toxisch. In de literatuur zijn individuele, zeldzame gevallen van acute en chronische overdosering met een

fatale afloop gerapporteerd.

Symptomen van overdosering

De symptomen van intoxicatie worden gekenmerkt door verwardheid, sedatie en zelfs coma, spierzwakte en hypo- of areflexie. In individuele gevallen zijn ook hypotensie, miose, cardiovasculaire en respiratoire stoornissen, hersenoedeem, metabole acidose, hypocalciëmie en hypernatriëmie waargenomen. Bij volwassenen en kinderen veroorzaken hoge plasmaconcentraties abnormale neurologische reacties en gedragsveranderingen.

Bij overdosering kan hypernatriëmie optreden ten gevolge van het natriumgehalte in de valproaatformulering.

Behandeling van overdosering

Monitoring van de klinische en mentale toestand van de patiënt, de ademhaling en hartfunctie (ECG, telemetrie), en van laboratoriumparameters waaronder elektrolyten, zuur-base-evenwicht, hematologie, renale parameters en leverenzymen, moet worden uitgevoerd. Zorgvuldige controle is vereist om de toestand van de patiënt te beoordelen en zo nodig snel te reageren. Na orale inname kan absorptie worden voorkomen door toediening van actieve kool, hetgeen daarom altijd dient te worden overwogen na inname. Er moet voor worden gezorgd dat aspiratie geassocieerd met de absorptieremmende maatregelen voorkomen wordt, eventueel met anesthesiologische hulp. Bij vergiftiging moet een algemene ondersteunende en symptomatische behandeling worden toegepast. Er moet worden toegezien op voldoende urineproductie. In ernstige gevallen kunnen hemodialyse en hemoperfusie eliminatie bevorderen. Naloxon werd in sommige gevallen van overdosering met succes gebruikt.

In het geval van een overdosis valproaat die hyperammoniëmie veroorzaakt, kan er iv carnitine toegediend worden in een poging om de ammoniumconcentraties te normaliseren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica/ vetzuurderivaten
ATC-code: N03A G01

Valproïnezuur is een anti-epilepticum dat geen structurele gelijkenis vertoont met de werkzame stoffen van andere anti-epileptica. De anticonvulsieve doeltreffendheid van valproïnezuur is aangetoond bij laboratoriumdieren en bij de mens. De doeltreffendheid wordt toegeschreven aan een toename van de door GABA gemedieerde remming via een presynaptisch effect op het GABA-metabolisme en/of een direct postsynaptisch effect op de ionenkanalen van de neuronale membranen.

Valproïnezuur is licht wateroplosbaar (1:800), natriumvalproaat is goed wateroplosbaar (1:0,4).

Multidrugtransporterproteïnen (MDT) verwijderen farmaceutische stoffen uit de hersenen en kunnen zo de concentratie van anti-epileptica op de plaats van werking verlagen. Overexpressie van multidrugtransporters kan leiden tot farmacoresistentie en dus tot de ontwikkeling van een therapieresistente status epilepticus of therapieresistente epilepsie. In preklinisch onderzoek werd vastgesteld dat valproaat niet door multidrugtransporters uit de hersenen wordt verwijderd (d.w.z. het is geen substraat voor MDT). De ontwikkeling van farmacoresistentie tegen valproaat die door multidrugtransporters wordt veroorzaakt, wordt

dan ook onwaarschijnlijk geacht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij intraveneuze toediening worden bijna onmiddellijk maximale plasmaconcentraties bereikt.

Distributie

Het distributievolume hangt af van de leeftijd en bedraagt doorgaans 0,13 - 0,23 l/kg en 0,13 - 0,19 l/kg bij adolescenten.

Valproïnezuur bindt zich voor 90 - 95% aan plasmaproteïnen, vooral albumine. De eiwitbinding daalt bij hogere doseringen. De plasma-eiwitbinding is lager bij oudere patiënten en bij patiënten met nier- of leverdisfunctie. In één studie zijn verhoogde waarden van de vrije werkzame stof (8,5 tot meer dan 20%) waargenomen bij patiënten met een significant verminderde nierfunctie.

De plasmaconcentraties in evenwichtstoestand worden binnen 3-5 dagen bereikt als de behandeling wordt gestart met de onderhoudsdosering.

Tijdens de zwangerschap stijgen de lever- en de nierklaring met een stijging van het distributievolume in het derde trimester, met een mogelijke daling van de plasmaconcentratie ondanks dezelfde dosering. Bovendien is een verandering van de plasma-eiwitbinding waargenomen tijdens het verloop van de zwangerschap, met een stijging van vrij (therapeutisch actief) valproïnezuur.

Overdracht via de placenta (zie rubriek 4.6)

Valproaat gaat door de placenta bij dieren en bij de mens:

- Bij dieren gaat valproaat in een vergelijkbare mate door de placenta als bij de mens.
- Bij de mens zijn er meerdere publicaties waarin de concentratie van valproaat in de navelstreng van pasgeborenen bij de geboorte onderzocht werd.

De serumspiegel van valproaat in de navelstreng, die overeenkomt met die in de foetus, was vergelijkbaar met of iets hoger dan die bij de moeder.

Valproïnezuur gaat over in de moedermelk. In evenwichtstoestand is de concentratie in moedermelk ongeveer 10% van de plasmaconcentratie.

De concentratie van valproïnezuur in cerebrospinaal vocht is 10% van de geldende plasmaconcentratie.

Biotransformatie

Biotransformatie vindt plaats door conjugatie met glucuronzuur en door bèta-, omega- en omega-1-oxidatie. Ongeveer 20% van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden als glucuronide-ester. Er zijn meer dan 20 metabolieten; de metabolieten die ontstaan door omega-oxidatie worden als hepatotoxisch beschouwd. Minder dan 5% van de toegediende dosis van valproïnezuur verschijnt in onveranderde vorm in de urine. De belangrijkste metaboliet is 3-keto-valproïnezuur, waarvan 3-60% in de urine verschijnt.

Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen is de plasmaklaring 5-10 ml/min. De klaring stijgt bij ingestie van enzyminducerende anti-epileptica (bij patiënten met epilepsie werd een klaring van 12,7

ml/min gemeten). Bij gebruik in monotherapie heeft de werkzame stof een gemiddelde plasmahalfwaardetijd van 12-16 uur en die verandert niet bij een langetermijnbehandeling.

Boven de leeftijd van 10 jaar is de klaring van valproaat bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar varieert de systemische klaring van valproaat met de leeftijd. Bij pasgeborenen en zuigelingen tot de leeftijd van 2 maanden is de klaring van valproaat lager dan bij volwassenen, en vlak na de geboorte is die het laagst. In een overzicht van de wetenschappelijke literatuur vertoonde de halfwaardetijd van valproaat bij zuigelingen jonger dan twee maanden een aanzienlijke variabiliteit, van 1 tot 67 uur. Bij kinderen in de leeftijd van 2-10 jaar is de klaring van valproaat 50% hoger dan bij volwassenen.

De halfwaardetijd neemt toe bij patiënten met een leverziekte. Bij overdosering werd een halfwaardetijd tot 30 uur waargenomen.

Lineariteit/non-lineariteit

Het verband tussen de dosis en de plasmaconcentratie is lineair. Er is geen directe correlatie tussen de plasmaconcentraties van valproïnezuur en de doeltreffendheid, maar gewoonlijk worden concentraties van de grootteorde van 340-700 µmol/l als referentiewaarden beschouwd. Boven 700 µmol/l zijn meer bijwerkingen te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumvalproaat is teratogeen gebleken en blijkt aangeboren afwijkingen zoals nier- en skeletafwijkingen bij muizen, ratten en konijnen te veroorzaken. Een effect van natriumvalproaat op de ontwikkeling van de testikels, de vorming van zaadcellen en de vruchtbaarheid bij de mens kan niet worden uitgesloten.

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

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Valproaat was niet mutageen in bacteriën, noch in de muizenlymfoom-onderzoeken *in vitro* en induceerde geen DNA-reparatie in primaire hepatocytenculturen bij ratten. Echter, *in vivo* werden tegenstrijdige resultaten verkregen bij teratogene doses, afhankelijk van de wijze van toediening. Na orale toediening, de voornaamste toedieningswijze bij mensen, induceerde valproaat geen chromosomale afwijkingen in beenmerg bij ratten of dominante dodelijke effecten bij muizen. Intraperitoneale injectie met valproaat zorgde voor een toename in DNA-streng breuken en chromosomale schade bij knaagdieren.

Daarnaast is in gepubliceerde onderzoeken melding gemaakt van toegenomen zuster-chromatidenuitwisseling bij epileptische patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat in vergelijking met onbehandelde gezonde proefpersonen. Echter werden tegenstrijdige resultaten verkregen bij het vergelijken van gegevens van epileptische patiënten die werden behandeld met valproaat en epileptische patiënten zonder behandeling. De klinische relevantie van deze DNA/chromosomen-bevindingen is onbekend.

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor mensen op basis van conventionele carcinogeniteitsstudies.

Bij onderzoek van de carcinogeniciteit bij ratten en muizen werd een hogere incidentie van subcutaan fibrosarcoma waargenomen bij mannetjesratten bij toediening van hoge doses.

Reproductietoxiciteit

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

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden testiculaire degeneratie/atrofie (inclusief degeneratie van de vas deferens) 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 testisresultaten 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 rubrieken 4.6 en 4.8).

Bij de eerste generatie nakomelingen van muizen en ratten zijn gedragsafwijkingen gemeld na blootstelling *in utero*. Sommige gedragsveranderingen zijn ook waargenomen in de 2^{de} generatie, die minder duidelijk aanwezig waren in de 3^{de} generatie bij muizen na acute blootstelling *in utero* van de eerste generatie aan teratogene doses valproaat. De onderliggende mechanismen en de klinische relevantie van deze bevindingen zijn onbekend.

Chronische toxiciteit

Bij onderzoek van de chronische toxiciteit bij ratten en honden werden en veranderingen van de longen en de prostaatklier ook waargenomen. De klinische relevantie van die bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat

Water voor injecties

Natriumhydroxide 'voor aanpassing van de pH'

Zoutzuur (conc) 'voor aanpassing van de pH'

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Valproate Desitin oplossing voor injectie mag niet via dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend als andere geneesmiddelen en mag niet worden gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het is aangetoond dat de verdunde oplossing tijdens gebruik chemisch en fysisch stabiel blijft gedurende 3 dagen bij 20-22°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet de verdunning onmiddellijk worden gebruikt. Als ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en

-condities voor het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag ze normaal niet langer dan 24 uur worden bewaard bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde antiseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 one-point-cut (OPC) ampullen van kleurloos glas, aan de binnenkant bekleed met silicone, met 3 ml/10 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Valproate Desitin oplossing voor injectie is gebruiksklaar. Het kan traag in een ader worden geïnjecteerd (iv) of kan intraveneus worden geïnfundeed na verdunning in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing. De verdunning moet worden gemaakt met aseptische technieken.

Valproate Desitin 100 mg/ml oplossing voor injectie is alleen voor eenmalig gebruik. Niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Voor gebruik moet de verdunde oplossing visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen worden gebruikt.

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

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE229153 (10 ml)

BE229144 (3 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/10/2001

Datum van laatste verlenging: 22/03/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

Datum van goedkeuring: 12/2025