▼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.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Depakine 300 mg/ml drank
Depakine Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten
Depakine Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten
Depakine Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte
Depakine Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Depakine I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Depakine 300 mg/ml drank
Natriumvalproaat 300 mg per 1 ml.
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 43 mg natrium per ml.

Depakine Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten
Natriumvalproaat 300 mg per tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 41 mg natrium per tablet.

Depakine Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten
Natriumvalproaat 500 mg per tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per tablet.

Depakine Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte
Natriumvalproaat 200 mg – Valproïnezuur 87 mg (=100 mg natriumvalproaat) per tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 28 mg natrium per tablet.

Depakine Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Natriumvalproaat 333 mg – Valproïnezuur 145 mg (=167 mg natriumvalproaat) per tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 47 mg natrium per tablet.

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Elke injectieflacon met poeder bevat 400 mg natriumvalproaat. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 100 mg natriumvalproaat.
Hulpstoffen met bekend effect: Dit geneesmiddel bevat 55 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Depakine: drank
Depakine Enteric 300 - 500: maagsapresistente tabletten
Depakine Chrono 300 – 500 tabletten met verlengde afgifte
Depakine I.V.: Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie.
Poeder: gebroken wit poeder.
Oplosmiddel: heldere, kleurloze vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Natriumvalproaat is aangewezen in monotherapie bij:

- primaire vormen van veralgemeende epilepsie: Grand Mal met of zonder mycoclonieën; Petit Mal; myoclonische epilepsie; associatie Grand Mal + Petit Mal,

- goedaardige partiële epilepsie, o.a. met rolandische paroxismen.

- Natriumvalproaat in monotherapie of polytherapie is eveneens efficiënt bij:
- secundaire vormen van veralgemeende epilepsie,
- partiële epilepsie met eenvoudige of complexe symptomatologie.

N.B.: in geval van onvoldoende therapeutisch effect bij een monotherapie, is de associatie van natriumvalproaat en een ander anticonvulsivum aangewezen.

I.V. vorm
Wanneer de toestand van de patiënt de toediening van orale vormen tijdelijk onmogelijk maakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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).

Het voordeel en risico moeten zorgvuldig worden heroverwogen bij regelmatige behandelingsevaluaties.
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 Depakine start en opvolgt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Dosering

Orale vormen
De aanbevolen gemiddelde dagdosis aanbevolen voor natriumvalproaat is:
30 mg/kg bij zuigelingen, 20 tot 30 mg/kg bij kinderen en volwassenen.
Dagdosissen hoger dan 40 mg/kg bij zuigelingen, 35 mg/kg bij kinderen en 30 mg/kg bij volwassenen zijn zelden nodig in monotherapie.

De behandeling blijkt doorgaans doeltreffend te zijn bij plasmaspiegels van ongeveer 40 tot 100 mg/liter (278 tot 694 μmol/l). Serumspiegels die constant boven de 200 mg/liter (1388 μmol/l) liggen, vereisen een dosisverlaging.
Het is ook aanbevolen om de bloedspiegel te bepalen als de dosis gelijk is aan of hoger is dan 50 mg/kg per dag.

De bloedafname voor de dosering van valproïnezuur moet bij voorkeur gebeuren ‘s morgens voor de eerste inname.

1. In monotherapie van de eerste keus:

Ongeacht de leeftijd, moet natriumvalproaat geleidelijk toegediend worden: een startdosis van ongeveer 10 mg/kg per dag, daarna verhoging met 5 mg/kg om de 2 tot 3 dagen om de optimale dosering te bereiken in ongeveer één week.
Deze geleidelijke toediening is van toepassing voor de verschillende galenische vormen, inclusief de Chronovorm.

2. In associatie met andere anti-epileptica:

Valproaat wordt geleidelijk aan opgevoerd zodat na ongeveer 2 weken de optimale dosering bekomen wordt ; deze benadert meestal deze die gebruikt wordt in monotherapie maar ze kan soms hoger liggen ; in het begin bedraagt de startdosis ook 10 mg/kg per dag en deze wordt ook om de 2 tot 3 dagen met 5 mg/kg verhoogd.
Zodra valproaat wordt toegevoegd, verlaagt men de dosis van de andere anti-epileptica met minstens een kwart, om 2 redenen: enerzijds versnellen deze laatste door enzyminductie de metabolisatie en bijgevolg de klaring van valproïnezuur, en anderzijds vertraagt valproïnezuur hun metabolisatie.

3. Substitutie aan (of door) andere anti-epileptica :

Als valproaat een vroegere behandeling moet vervangen, moet de ontwenning van de andere anti-epileptica geleidelijk gebeuren. De substitutie gebeurt in 2 tot 4 weken en zal des te langzamer moeten gebeuren in geval van lang bestaande epilepsie, slecht gecontroleerde aanvallen, een langdurige vroegere behandeling op basis van fenobarbital, primidon en/of fenytoïne.
De startdosis natriumvalproaat moet 5 mg/kg bedragen; deze dosis wordt om de 4 tot 5 dagen met 5 mg/kg verhoogd om na 2 tot 3 weken de optimale dosis te bereiken.
Als natriumvalproaat door een ander anti-epilepticum moet vervangen worden, zal men de dosis natriumvalproaat geleidelijk verminderen met 5 tot 10 mg/kg/dag om de 2 tot 3 dagen en de dosis van het ander anti-epilepticum geleidelijk verhogen.

I.V. Inspuitbare vorm

De dagelijkse dosis wordt individueel bepaald en gecontroleerd door de arts-specialist. De dagelijkse dosis is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht; er moet echter ook rekening worden gehouden met de brede individuele variabiliteit van de gevoeligheid voor valproaat. De dagelijkse dosis moet worden aangepast aan de klinische respons om de laagste effectieve dosis voor de individuele patiënt vast te stellen.

Er is geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de dagelijkse dosis, de serumconcentratie en het therapeutisch effect. Het therapeutische bereik ligt meestal tussen 40-100 mg/l (300-700 µmol/l). Als er geen adequate controle van de aanvallen wordt bereikt of als er bijwerkingen worden vermoed, kan, naast de controle van de klinische respons, de bepaling van de valproïnezuurplasmaspiegels worden overwogen.

Volwassenen
Voor patiënten die reeds valproaat gebruiken en overschakelen van orale naar intraveneuze toediening
Patiënten die al oraal met valproaat worden behandeld, kunnen met dezelfde dagelijkse dosis worden behandeld via herhaalde of continue infusie. Start de intraveneuze toediening 6 uur na de laatste orale inname (bijv. in afwachting van een chirurgische ingreep):
- als een continue infusie gedurende 24 uur;
- of verdeeld over 4 herhaalde infusies van één uur.

Voor patiënten die starten met valproaat
Bij het starten van de behandeling met Depakine is de aanbevolen dosis gewoonlijk 15 mg/kg als langzame intraveneuze injectie gedurende 3-5 minuten, gevolgd door een continue of herhaalde infusie van 1 mg/kg/uur. De aanbevolen dagelijkse dosis is 20-30 mg/kg.

Overschakelen van intraveneuze naar orale toediening van valproaat
Zodra de infusie gestopt is, moet de behandeling met de orale vorm in dezelfde dosis gestart worden om continue blootstelling te garanderen. Het hervatten van de behandeling met een orale formulering moet zo snel mogelijk worden overwogen. Het gebruik van intraveneus valproaat gedurende een periode van meer dan 2 weken is niet onderzocht.

Voor gecombineerde behandeling met valproaat, zie rubriek 4.5.

Speciale populaties
Ouderen
Wijzigingen van de farmacokinetische parameters (toename van het distributievolume en afname van de binding aan plasma-albumine wat leidt tot een stijging van de vrije fractie van valproïnezuur).
Hoewel de farmacokinetiek van natriumvalproaat bij ouderen anders is, heeft dit slechts een beperkte klinische betekenis, aangezien de dosis moet worden getitreerd op basis van de controle van de aanvallen.

Nierinsufficiëntie
Een dosisverlaging kan noodzakelijk blijken omwille van een verhoging van de vrije fractie van valproïnezuur. Deze stijging houdt verband met de afname van het serumalbumine en van de urinaire excretie van vrije metabolieten. Men moet hiermee rekening houden en de dosering bijgevolg verlagen.
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).
Leverinsufficiëntie
Er werden stoornissen in de leverfunctietesten beschreven, inclusief gevallen van ernstige leverinsufficiëntie bij patiënten die behandeld werden met valproaat (zie rubriek. 4.3. Contra-indicaties en 4.4.1 Bijzondere waarschuwingen).

Pediatrische patiënten
Wat de orale vormen betreft, zijn de druppels voor oraal gebruik meer geschikt voor gebruik bij kinderen jonger dan 11 jaar.
I.V. inspuitbare vorm: *Voor pediatrische patiënten die reeds valproaat gebruiken en overschakelen van orale naar intraveneuze toediening*
Pediatrische patiënten die al oraal worden behandeld met valproaat, kunnen met dezelfde dagelijkse dosis worden behandeld door herhaalde of continue infusie, waarbij wordt gestart met een intraveneuze toediening in plaats van de volgende orale inname (bijv. in afwachting van een

chirurgische ingreep).

Voor pediatrische patiënten die starten met valproaat
Bij kinderen ouder dan 10 jaar en adolescenten: de aanbevolen dosis is dezelfde als voor volwassen patiënten, zie rubriek Volwassenen hierboven.

Bij kinderen tot 10 jaar: de aanbevolen dosis is meestal 20-30 mg/kg toegediend als een langzame intraveneuze injectie, gevolgd door een continue of herhaalde infusie van 1 mg/kg lichaamsgewicht/uur, zie rubriek 5.2.

Voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Orale vormen
Het aantal innamen zal in functie zijn van de gebruikte galenische vorm:

3 tot 4 innamen per dag met de non retard vormen (Depakine Drank, Enteric).
1 tot 2 innamen per dag met Depakine Chrono tabletten (de verlengde afgifte is niet verstoord door de deelbaarheid).
1 inname per dag is mogelijk in geval van een epilepsie die goed onder controle is met een dagdosis van 20 tot 30 mg/kg.

De totale toegediende dagdosis is dezelfde voor deze verschillende vormen die, onder deze voorwaarde, onderling kunnen verwisseld worden.
Ongeacht de galenische vorm, wordt natriumvalproaat bij voorkeur toegediend tijdens de maaltijden.

De maagsapresistente tabletten (Enteric) moeten ingeslikt worden zonder ze stuk te bijten.
De drank moet verdund worden in een half glas niet bruisend water, bij voorkeur gesuikerd.

N.B.:

- In geval van definitieve stopzetting van een behandeling met natriumvalproaat, is het aanbevolen om de dagdosis geleidelijk te verlagen met 5 tot 10 mg/kg/dag om de 2 - 3 dagen.
- Rekening houdend met de dosering en de grootte van de tabletten, zijn Depakine Enteric 500 en Depakine Chrono 500 voorbehouden voor volwassenen en kinderen van meer dan 25 kg.
- Met betrekking tot het proces van verlengde afgifte en de aard van de hulpstoffen in de formule, wordt de inerte matrix niet geabsorbeerd ter hoogte van het maagdarmkanaal maar wordt uitgescheiden in de stoelgang na vrijgave van de werkzame bestanddelen.

I.V. Inspuitbare vorm
Depakine I.V. injectieflacon met poeder is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.
Depakine I.V. kan worden toegediend via directe, langzame intraveneuze injectie of via infusie, met behulp van een aparte intraveneuze lijn wanneer andere geneesmiddelen ook via infusie worden toegediend.
Bij toediening in infuus moet de oplossing binnen de 24 uur toegediend worden.
Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acute en chronische hepatitis,
- persoonlijk en/of familiaal antecedent van ernstige hepatitis, vooral medicamenteus,
- hepatische 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 met gekende afwijkingen van de ureumcyclus (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met niet-gecorrigeerde systemische primaire carnitinedeficiëntie (zie rubriek 4.4 Patiënten met risico op hypocarnitinemie)
- 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).

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).
Depakine is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

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).

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 Depakine met u besproken zijn).

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

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

De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes die de menarche hebben bereikt, duidelijk worden voorgelicht over het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.

Bij patiënten die de menarche hebben bereikt, dient de voorschrijvend specialist de noodzaak voor het gebruik van valproaat jaarlijks opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen. Als valproaat de enige geschikte behandeling is, dienen de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptie en alle andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma te worden besproken. De specialist dient al het mogelijke te ondernemen om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

Zwangerschapstest

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

Anticonceptie

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 Depakine 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 Depakine 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.

- Voorzichtigheid is aangewezen in geval van hemorragische diathese.

- Natriumvalproaat heeft *in vitro* een stimulerend effect op de HIV-replicatie in verschillende geïnfecteerde cellijnen. Hoewel de klinische draagwijdte van deze waarnemingen niet bewezen is, is voorzichtigheid vereist bij de toediening van deze molecule aan AIDS-patiënten.

- Ernstige leverschade

Omstandigheden van optreden
Er werden uitzonderlijk gevallen gerapporteerd van leverlijden met ernstige, soms fatale evolutie.

De ervaring bij epilepsie toont aan dat zuigelingen en kleine kinderen beneden de 3 jaar die lijden aan ernstige epilepsie en vooral epilepsie in associatie met hersenletsels, psychische retardatie en/of congenitale metabole stoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken 4.3 en 4.4) of degeneratieve aandoeningen het meest blootgesteld zijn aan dit risico, vooral in geval van polytherapie. Boven de leeftijd van 3 jaar, neemt de incidentie aanzienlijk af en ze vermindert progressief met de leeftijd. In de meeste gevallen, werden deze leverletsels waargenomen tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.

Suggestieve tekens
De vroegtijdige diagnose is in de eerste plaats gebaseerd op het klinisch beeld.
Vooral bij risicopatiënten moet men letten op 2 types manifestaties, die kunnen voorafgaan aan de icterus (zie hierboven "omstandigheden van optreden):

- enerzijds, niet specifieke algemene tekens, die meestal plots optreden zoals asthenie, anorexie, lusteloosheid, slaperigheid, soms in associatie met herhaaldelijk braken en buikpijn,
- anderzijds, het terug optreden van de epilepsieaanvallen.

Het is aanbevolen om de patiënt of zijn familie (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
De leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden vóór het begin van de behandeling en daarna regelmatig tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling. 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).
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.

- Pancreatitis

Er werden zeer uitzonderlijk gevallen gerapporteerd van ernstige pancreatitis met soms fatale evolutie.
Jonge kinderen zijn bijzonder blootgesteld aan dit risico, vooral kinderen met antecedenten van medicamenteuze overgevoeligheid.
Dit risico neemt af met de leeftijd.
Ernstige convulsieve crisissen, een neurologische aantasting of een anticonvulsieve polytherapie kunnen risicofactoren zijn.
Een leverinsufficiëntie in associatie met een pancreatitis verhoogt het risico op een fatale afloop. Patiënten met acute abdominale pijn moeten onmiddellijk medisch onderzocht worden. In geval van pancreatitis, moet de toediening van valproaat stopgezet worden.

- Suïcidale gedachten 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 of valproïnezuur niet uit.
Patiënten moeten daarom gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

- 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 Y(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 hyperammonemie

Wanneer er een vermoeden is van ureumcyclusenzymdeficiëntie moeten er metabole onderzoeken plaatsvinden vóór de behandeling omwille van het risico op hyperammonemie met valproaat (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 hyperammonemie (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 hyperammonemie), 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 hyperammonemie 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 onderliggende type II carnitine palmitoyltransferase (CPT)-deficiëntie moeten gewaarschuwd worden over het grotere risico op rhabdomyolyse wanneer valproaat wordt ingenomen. Bij deze patiënten moet carnitinesupplementering overwogen worden.
Zie ook rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9.

- Verergering van de convulsies

Zoals met andere anti-epileptische geneesmiddelen, kunnen sommige patiënten die met valproaat worden behandeld, in plaats van een verbetering, een omkeerbare verhoging van de frequentie of van de ernst van de convulsies (met inbegrip van status epilepticus) of het optreden van nieuwe vormen van convulsies, ervaren. In geval van verergering van de convulsies, moet de patiënten worden aangeraden hun arts onmiddellijk te raadplegen.

Voorzorgen bij gebruik

- Begin en einde van de behandeling

Een biologische controle uitvoeren van de leverfuncties vooraleer de behandeling te starten (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties), gevolgd door regelmatige controles tijdens de 6 eerste maanden, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen). Het is belangrijk te noteren dat men, zoals met alle anti-epileptica, vooral in het begin van de behandeling een matige, geïsoleerde en tijdelijke stijging van de transaminasen kan waarnemen, zonder dat er enig klinisch teken is. In dit geval is het aanbevolen een volledige biologisch bilan (vooral protrombinespiegel) uit te voeren, de dosering eventueel te herzien en de controles te herhalen in functie van de evolutie van de parameters.
Algemeen wordt aangenomen dat de behandeling gestaakt moet worden als de transaminasen driemaal hoger liggen dan de bovengrens van de normale waarde. Na normalisatie van de transaminasen, kan de behandeling hernomen worden aan de minimaal efficiënte dosis. Als de spiegel, in deze omstandigheden, opnieuw stijgt en een waarde bereikt die gelijk is aan of hoger is dan driemaal de normale waarde, is het aanbevolen de behandeling definitief stop te zetten. Deze stopzetting als gevolg van verhoogde transaminasen moet geleidelijk gebeuren en de dosering moet over ± 1 week verminderd worden, afhankelijk van de toegediende dagelijkse dosis. De keuze van het anti-epilepticum ter vervanging moet overgelaten worden aan het oordeel van de arts, in functie van het type epilepsie.

- Kinderen jonger dan 3 jaar

Bij kinderen jonger dan 3 jaar, is het aanbevolen natriumvalproaat enkel te gebruiken in monotherapie, na evaluatie van het therapeutisch nut ten opzichte van het risico op hepatopathie of pancreatitis bij patiënten van deze leeftijdsklasse (zie rubriek 4.4 Ernstige leverschade en zie ook rubriek 4.5).
Bij deze kinderen moet het gelijktijdig voorschrijven van salicylaten vermeden worden, gezien het risico op hepatotoxiciteit (zie ook rubriek 4.5).

- Coagulatie en bloedingstijd

Een hematologisch onderzoek (telling van de bloedcellen inclusief de plaatjes, de bloedingstijd en het stollingsbilan) is aanbevolen vóór de behandeling, alsook vóór een chirurgische ingreep en in geval van hematomen of spontane bloedingen (zie rubriek 4.8. Bijwerkingen).

- Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, kan het nodig zijn om de dosering te verlagen. Aangezien de evaluatie van de plasmaspiegels moeilijk interpreteerbaar kan zijn, moet de dosering aangepast worden in functie van het waargenomen klinisch effect.

- Pancreatitis

Er werden uitzonderlijke gevallen van pancreatitis gerapporteerd ; bijgevolg moeten patiënten met acute abdominale pijn onmiddellijk medisch onderzocht worden. In geval van pancreatitis, moet de toediening van valproaat stopgezet worden.

- Immunologisch probleem

Hoewel men ervan uitgaat dat natriumvalproaat slechts uitzonderlijk aanleiding geeft tot verschijnselen van immunologische aard, moet zijn gebruik bij een persoon met lupus erythematodes disseminatus afgewogen worden in functie van de risk/benefit verhouding.

- Diabetes

Bij diabetici onder valproaat, kunnen sommige metabolieten van valproïnezuur de interpretatie van de ketonurietesten beïnvloeden, door vals positieve resultaten te geven.

- Gewichtstoename

Vanaf het begin van de behandeling, moet men de patiënt informeren over het risico op gewichtstoename en moeten er maatregelen genomen worden om dit te verminderen.

- Carbapenems

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

- Patiënten met een onderliggende carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiëntie, moeten gewaarschuwd worden over het groter risico op rhabdomyolyse wanneer ze valproaat nemen.

- Alcohol

Alcoholinname wordt afgeraden tijdens de behandeling met valproaat.

- Producten die oestrogeen bevatten

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

- Ernstige bijwerkingen van de huid en angio-oedeem

Ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse events, 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.

- Hulpstoffen

Alle vormen van Depakine bevatten natrium:

Depakine 300 mg/ml drank
Dit geneesmiddel bevat 43 mg natrium per ml, overeenkomend met 2,2 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Depakine Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten
Dit geneesmiddel bevat 41 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Depakine Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten
Dit geneesmiddel bevat 69 mg natrium per tablet, overeenkomend met 3,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Een dagelijkse dosis van dit middel van meer dan 4500 mg komt overeen met 22% of meer van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium. Depakine Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten wordt beschouwd als rijk aan natrium. Dit moet in het bijzonder in acht genomen worden bij diegenen die een zoutarm (natriumarm) dieet volgen.

Depakine Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte
Dit geneesmiddel bevat 28 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Depakine Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Dit geneesmiddel bevat 47 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,3 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Dit geneesmiddel bevat 55 mg natrium per 4 ml, overeenkomend met 2,7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

- Inspuitbare I.V. vorm:

Depakine I.V. mag niet toegediend worden via dezelfde infusieweg als andere infusiepreparaten die de patiënt op hetzelfde moment toegediend krijgt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van valproaat op andere geneesmiddelen

- Neuroleptica, MAOI, antidepressiva en benzodiazepines
Depakine kan het effect potentiëren van andere neuropsychotrope farmaca, zoals neuroleptica, MAOI, tricyclische antidepressiva en benzodiazepines; dit vereist een klinische monitoring en een eventuele aanpassing van de behandeling.

- Lithium
Depakine heeft geen invloed op de serum lithiumspiegels.

- Fenobarbital
Depakine verhoogt de plasmaspiegels van fenobarbital (inhibitie van het leverkatabolisme) met het optreden van sedatie, meestal bij kinderen. Een klinische monitoring is dus aanbevolen tijdens de eerste 2 weken van de associatie; men moet de dosissen fenobarbital onmiddellijk verlagen zodra er tekens optreden van sedatie, en eventueel de plasmaspiegels van fenobarbital controleren.

- Primidon
Depakine verhoogt de plasmaspiegels van primidon met toename van de nevenwerkingen (sedatie). Na langdurig gebruik, valt deze interactie weg. Klinische monitoring en eventuele aanpassing van de dosis primidon vooral in het begin van de associatie.

- Fenytoïne
Depakine verlaagt de totale plasmaspiegels van fenytoïne. Het verhoogt vooral de vrije fractie van fenytoïne, wat aanleiding kan geven tot tekens van overdosering (valproaat verplaatst fenytoïne van zijn bindingsplaatsen op de plasmaproteïnen en vertraagt zijn leverkatabolisme). Een klinische monitoring is dus aanbevolen. In geval van plasmadosering van fenytoïne, moet men vooral de vrije vorm in acht nemen.

- Carbamazepine
Er werd een klinische toxiciteit gerapporteerd in geval van associatie van valproaat en carbamazepine aangezien valproaat de toxiciteit van carbamazepine kan potentiëren. Klinische monitoring is dus aanbevolen vooral in het begin van de behandeling met de associatie en de dosering moet eventueel aangepast worden.

- *Lamotrigine*

Depakine vermindert het metabolisme van lamotrigine en verhoogt bijna 2 maal zijn gemiddeld half-leven. Deze interactie kan leiden tot een verhoogde lamotriginetoxiciteit, meer bepaald tot ernstige huiduitslag. Daarom wordt klinische monitoring aanbevolen en moet de dosis aangepast (verminderd) worden waar nodig.

- Zidovudine
Valproaat kan de plasmaspiegels van zidovudine verhogen, waardoor de risico's op toxiciteit ervan toenemen.

- ***Olanzapine***

Valproïnezuur kan de plasmaconcentratie van olanzapine verlagen.

- ***Rufinamide***

Valproïnezuur kan leiden tot een stijging van de plasmawaarden van rufinamide. Deze stijging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid moet geboden worden, vooral bij kinderen aangezien dit effect groter is in deze populatie.

- Felbamaat
Valproïnezuur kan de gemiddelde felbamaatklaring verminderen tot 1.

- Propofol
Valproïnezuur kan leiden tot een verhoogd propofolgehalte in het bloed. Wanneer samen met valproaat gebruikt, moet een verlaging van de propofoldosis overwogen worden.

- ***Nimodipine***

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

Effecten van andere geneesmiddelen op valproaat

De anti-epileptica met enzyminducerend effect (vooral ***fenytoïne***, ***fenobarbital***, ***carbamazepine***) verlagen de serumspiegels van valpoïnezuur. In geval van associatie, de behandeling aanpassen in functie van de doseringen in het bloed.

De serumspiegels van de metabolieten van valproïnezuur kunnen gestegen zijn in geval van gelijktijdig gebruik van **fenytoïne** of **fenobarbital**. Daarom moeten patiënten die ook behandeld worden met één van deze twee geneesmiddelen, nauwlettend opgevolgd worden voor wat betreft tekenen en symptomen van hyperammoniëmie.

De associatie van ***felbamaat*** en valproaat vermindert de valproïnezuurklaring met 22% tot 50%, wat tot verhoogde serumspiegels van valproïnezuur leidt. Monitoring van de plasmaspiegels van valproaat is noodzakelijk.

Mefloquine verhoogt het metabolisme van valproaat en bezit bovendien een convulsief effect ; er is bijgevolg een risico op optreden van epilepsie-aanvallen in geval van associatie.

De gelijktijdige toediening van valproaat en ***producten met een aanzienlijke eiwitbinding*** (***salicylaten, fenylbutazon, vetzuren***) kan leiden tot een stijging van de vrije fractie van valproïnezuur.

In geval van behandeling met ***antivitamine K preparaten***, moet er een verhoogde controle van de protrombinespiegel uitgevoerd worden.

De gelijktijdige inname van ***cimetidine*** of ***erythromycine*** kan de serumspiegels van valproïnezuur verhogen (afname van zijn levermetabolisme). Er zijn onvoldoende gegevens om te weten of een dergelijke interactie zoals met erythromycine al dan niet optreedt met andere macroliden.

Er werd een interactie vermeld tussen ***clonazepam*** en valproaat. Deze interactie werd niet aangetoond en haar mechanisme is niet opgehelderd. Een zekere voorzichtigheid is dus aangewezen in geval van een dergelijke associatie.

Carbapenems Bij gelijktijdige toediening van carbapenems zijn verlagingen van de bloedspiegels van valproïnezuur gemeld die resulteerden in een afname van valproïnezuurspiegels van 60-100 % in ongeveer twee dagen. Vanwege de snelheid waarmee deze afname optreedt en de omvang ervan wordt gelijktijdige toediening van valproïnezuur en carbapenems niet beheersbaar geacht, en dient deze combinatie daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien een behandeling met deze antibiotica niet kan vermeden worden, is nauwe monitoring van de valproïnezuurbloedspiegels nodig.

Rifampicine kan de bloedspiegels van valproïnezuur verlagen, wat leidt tot een onvoldoende therapeutisch effect. Het kan bijgevolg nodig zijn om de dosis van valproaat aan te passen in geval van een gelijktijdige toediening met rifampicine.

Protease inhibitoren
Protease inhibitoren zoals lopinavir, ritonavir verlagen de plasmawaarden van valproaat wanneer gelijktijdig toegediend.

Cholestyramine
Wanneer gelijktijdig toegediend, kan Cholestyramine tot een daling van de plasmawaarden van valproaat leiden.

Producten die oestrogeen bevatten, waaronder hormonale anticonceptie die oestrogeen bevat
Oestrogenen zijn inductoren van de UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-iso-enzymen die een rol spelen bij de glucuronisering van valproaat, en die de klaring van valproaat kunnen doen toenemen. Dit zou resulteren in een verminderde serumconcentratie van valproaat en daarmee mogelijk in een afname van de doeltreffendheid (zie rubriek 4.4). Overweeg de serumconcentraties van valproaat te controleren.
Anderzijds heeft valproaat geen enzyminducerend effect; als resultaat daarvan leidt valproaat niet tot verminderde doeltreffendheid van oestroprogestativa bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken.

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

Andere interacties

Risico op leverschade
Het gelijktijdige gebruik van salicylaten moeten worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik van valproaat en meerdere anticonvulsiva verhoogt het risico op leverschade, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek 4.4).
Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van transaminasenzymstijging. 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 normaal 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).

De gelijktijdige toediening van valproaat en ***topiramaat*** of ***acetazolamide*** werd geassocieerd met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die behandeld worden met beide geneesmiddelen, moeten nauwgezet opgevolgd worden voor tekens en symptomen van hyperammoniëmische encefalopathie.

Quetiapine
De gelijktijdige toediening van valproaat en quetiapine, kan het risico op neutropenie/leucopenie verhogen.

Valproaat verhoogt het sedatief effect van alcohol.

Aangezien valproaat voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren en deels onder de vorm van ketonlichaampjes (ketone bodies), kan een ketone-body-test vals positieve resultaten opleveren bij diabetes patiënten.

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.

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 of stemming) en te overwegen om waar nodig valprotaatspiegels in serum te controleren.

Clozapine
Gelijktijdige behandeling met valproaat en clozapine kan het risico op neutropenie door clozapine geïnduceerde myocarditis verhogen. Als gelijktijdig gebruik van valproaat met clozapine noodzakelijk is, is zorgvuldige monitoring op beide bijwerkingen noodzakelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

- 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)

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, dient al het mogelijke te worden gedaan om, indien mogelijk, vóór de conceptie over te schakelen op een geschikte andere behandeling.
Vrouwen die zwanger kunnen worden
Producten die oestrogeen bevatten
Producten die oestrogeen bevatten, waaronder hormonale anticonceptie die oestrogeen bevat, kunnen de klaring van valproaat doen toenemen. Dit zou leiden tot een verminderde serumconcentratie van valproaat, waarmee mogelijk de doeltreffendheid van valproaat afneemt (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Teratogeniciteit en effecten op de ontwikkeling door blootstelling *in utero*
Indien een vrouw zwanger wil worden
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.
Zwangere vrouwen
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.
Risico van blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap
Bij vrouwen worden zowel de monotherapie met valproaat als de polytherapie met valproaat, met inbegrip van andere anti-epileptica, vaak in verband gebracht met abnormale uitkomsten van de zwangerschap. De beschikbare gegevens tonen een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen bij zowel de monotherapie als polytherapie met valproaat in vergelijking met de populatie die niet werd blootgesteld aan valproaat.
Bij valproaat is aangetoond dat het bij diersoorten en de mens de placentabarrière passeert (zie rubriek 5.2).
Bij dieren: er werden teratogene effecten aangetoond bij muizen, ratten en konijnen (zie rubriek 5.3).
In preklinische studies werd een dosisafhankelijke foetale gewichtsafname aangetoond bij dieren die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld in vergelijking met niet-blootgestelde dieren (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 grote misvormingen in de algemene populatie (ongeveer 2-3%).
Het risico op ernstige congenitale misvormingen bij kinderen na blootstelling *in utero* aan anti-epileptische geneesmiddelpolytherapie, waaronder valproaat, is hoger dan dat van anti-epileptische geneesmiddelpolytherapie zonder valproaat. Dit risico is afhankelijk van de dosis bij monotherapie met valproaat en beschikbare gegevens suggereren dat het afhankelijk is van de dosis bij polytherapie met valproaat. 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.
In utero blootstelling aan valproaat kan ook leiden tot gehoorbeschadiging of doofheid vanwege misvormingen van de oren en/of de neus (bijwerking) en/of rechtstreekse toxiciteit voor de gehoorfunctie. Gevallen worden beschreven van zowel unilaterale als bilaterale doofheid of gehoorbeschadiging. Bij niet alle gevallen zijn de resultaten gerapporteerd. In het geval de resultaten wel werden gemeld, is er geen sprake van herstel in de meerderheid van de gevallen.

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 deze van autisme) lijkt afhankelijk te zijn van de dosis als valproaat in monotherapie wordt gebruikt, maar een drempeldosis waaronder geen risico bestaat, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld. Als valproaat wordt toegediend in polytherapie met andere anti-epileptische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, was het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de nakomelingen significant hoger in vergelijking met dat bij kinderen van de algemene populatie of bij kinderen die geboren warden bij 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.
Als valproaat werd toegediend in monotherapie, toonde onderzoek bij voorschoolse kinderen die *in utero* aan valproaat werden blootgesteld, 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 (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 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.

Klein voor de zwangerschapsduur door blootstelling in utero
Sommige epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op geboorte als klein voor de zwangerschapsduur (SGA, *Small for Gestational Age*, gedefinieerd als geboortegewicht onder het 10e percentiel gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en gestratificeerd naar geslacht) bij kinderen die *in utero zijn* blootgesteld aan valproaat in vergelijking met niet-blootgestelde of aan lamotrigine blootgestelde kinderen. SGA werd waargenomen bij ongeveer 11-15% van de kinderen die *in utero* waren blootgesteld aan valproaat, bij 8-9% van de aan lamotrigine blootgestelde kinderen en bij 5-10% van de niet-blootgestelde kinderen.
De beschikbare gegevens bij de mens laten niet toe om te concluderen over een mogelijk dosisafhankelijk effect.

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 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 Depakine 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 tot ten minste 3 maanden na het staken 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 mannelijke

onvruchtbaarheid echter onbekend.

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

De patiënt moet gewezen worden op het risico om een voertuig te besturen of een machine te bedienen met name als er neurologische nevenwerkingen (slaperigheid, …) optreden (zie rubriek 4.8. Bijwerkingen).
Men moet de patiënt verwittigen van het risico op somnolentie, vooral in geval van polytherapie met anticonvulsiva of associatie met benzodiazepines (zie rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen
zie rubriek 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding)

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: Nausea*

Vaak: braken, afwijkingen aan het tandvlees (voornamelijk hyperplasie van het tandvlees), stomatitispijn in de bovenbuik en diarree komen vaak voor bij sommige patiënten in het begin van de behandeling, maar verdwijnen gewoonlijk na enkele dagen zonder dat het nodig is de behandeling stop te zetten.

* Worden ook waargenomen enkele minuten na de intraveneuze injectie, met spontane verdwijning binnen enkele minuten

Soms: pancreatitis met soms fatale afloop gerapporteerd (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Lever- en galaandoeningen
Vaak: leverschade (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: tremor

Vaak: Extrapiramidale stoornissen die irreversibel kunnen zijn, stupor*, slaperigheid, convulsies*, aantasting van het geheugen, hoofdpijn, nystagmus, duizeligheid kan enkele minuten na een intraveneuse injectie optreden en verdwijnt spontaan na enkele minuten.

Soms: coma*, encefalopathie*, lethargie* (zie hieronder), reversibel parkinsonisme, ataxie, paresthesie, verergering van de convulsies, duizeligheid (bij intraveneuse injectie, kan duizeligheid optreden binnen enkele minuten en lost zich meestal vanzelf op binnen een paar minuten).

Zelden: reversibele dementie geassocieerd met reversibele cerebrale atrofie, cognitieve stoornis, diplopie.

* Stupor en lethargie welke soms leidden tot een tijdelijke coma/encefalopathie: ze traden geïsoleerd op of waren geassocieerd met een toegenomen frequentie van convulsies tijdens therapie en ze namen af bij stopzetting van de behandeling of na dosisverlaging. Deze gevallen werden meestal gerapporteerd bij polytherapie (vooral met fenobarbital of topiramaat) of na een plotse verhoging van de valproaatdoses.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: anemie, trombocytopenie,(zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
Soms: pancytopenie, leukopenie.
Zelden: beenmerginsufficiëntie, waaronder zuivere rode bloedcellen aplasie
Agranulocytose, macrocytaire anemie, macrocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: Hyponatremie

Gewichtstoename*
*Gewichtstoename moet nauwlettend opgevolgd worden aangezien het een risicofactor is voor de ontwikkeling van polykystisch ovarieel syndroom (zie rubriek 4.4).

Zelden:
Hyperammoniëmie (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).Geïsoleerde en matige hyperammoniëmie zonder afwijkingen in de levertesten kan waargenomen worden en vereist geen stopzetting van de behandeling. Hyperammoniëmie geassocieerd met neurologische symptomen, werd 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).
Niet bekend: hypocarnitinemie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Zwaarlijvigheid

Er is melding gemaakt van verminderde minerale botdensiteit, osteopenie, osteoporose en breuken bij patiënten onder langdurige behandeling met natriumvalproaat. Het mechanisme waardoor natriumvalproaat het botmetabolisme beïnvloedt, is niet geïdentificeerd.

Er werden gevallen van tekort aan carnitine gerapporteerd na de inname van valproïnezuur. Dit tekort uit zich vooral door vermoeidheid, zwakte en myalgie. Indien deze symptomen optreden, moet men denken aan een carnitinetekort geïnduceerd door valproïnezuur.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: overgevoeligheid, voorbijgaande en/of dosisgerelateerde alopecia, afwijkingen ter hoogte van de nagels en het nagelbed.

Soms: angio-oedeem, huiduitslag, haarafwijkingen (zoals abnormale textuur van het haar, verandering van haarkleur, abnormale haargroei)

Zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, polymorf erytheem, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndroom.

Niet bekend: Hyperpigmentatie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: verminderde minerale botdensiteit, osteopenie, osteoporose en breuken bij patiënten onder langdurige behandeling met natriumvalproaat. Het mechanisme waardoor natriumvalproaat het botmetabolisme beïnvloedt, is niet geïdentificeerd.

Zelden: Systemische Lupus Erythematosus (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4.2.)

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

Zelden: hypothyroïdie (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: dysmenorroe
Soms: amenorroe
Zelden: mannelijke onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.6), polycystische ovaria

Psychische stoornissen
Vaak: toestand van verwardheid, hallucinaties, agressie*, agitatie*, aandachtsstoornis*.
Zelden: abnormaal gedrag*, psychomotorische hyperactiviteit*, leerstoornis*.

* Deze bijwerkingen worden voornamelijk in de pediatrische populatie waargenomen.

Bloedvataandoeningen:
Vaak: hemorrhagie
Soms: vasculitis

Onderzoeken:
Vaak: gewichtstoename*
Zelden: verlaagde coagulatiefactoren (ten minste één), afwijkende stollingstesten (zoals verlengde prothrombinetijd, verlenging van de geactiveerde partiële thromboplastinetijd, verlengde thrombinetijd, verlengde INR) (zie rubrieken 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding), biotine deficiëntie/biotinidase deficiëntie.
Niet bekend: verworven anomalie van Pelger-Huët*
*Verworven anomalie van Pelger-Huët werd gemeld in gevallen met en zonder myelodysplastisch syndroom.

*Gewichtstoename dient zorgvuldig opgevolgd te worden aangezien dit een risicofactor is voor polycystisch ovarium syndroom (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Er werden bepaalde andere biologische effecten waargenomen onder de vorm van een stijging van bepaalde enzymen: SGOT, SGPT, LDH, alkalische fosfatasen, amylase. Aangezien deze biologische wijzigingen dosisafhankelijk en voorbijgaand kunnen zijn, moet men hun evolutie opvolgen en moet men de behandeling aanpassen (dosisverlaging of stopzetten van de behandeling) in functie van deze evolutie en de graad van de wijzigingen (bijv. onderbreken van de behandeling als de levertransaminasen meer dan driemaal de bovengrens van het normale bedragen).

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: urinaire incontinentie
Soms: renaal falen
Zelden: enuresis, tubulo-interstitiale nefritis, reversibel syndroom van Fanconi. Het werkingsmechanisme is echter tot op heden niet duidelijk.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: doofheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: hypothermie, niet ernstig perifeer oedeem

Pediatrische patiënten
Het veiligheidsprofiel van valproaat bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met dat van volwassenen, maar sommige bijwerkingen zijn ernstiger of worden voornamelijk waargenomen bij pediatrische patiënten. Er bestaat een bijzonder risico op ernstige leverschade bij zuigelingen en jonge kinderen, met name kinderen jonger dan 3 jaar. Jonge kinderen lopen ook een extra risico op pancreatitis. Deze risico's nemen af naarmate de leeftijd stijgt (zie rubriek 4.4). Psychiatrische stoornissen zoals agressie, agitatie, stoornis van aandacht, 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:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekens en symptomen
Er kunnen verschillende klinische beelden waargenomen worden, gaande van een matige symptomatologie (somnolentie, sedatie, …) tot ernstige intoxicatie
met coma, spierhypotonie, hypotensie, hyporeflexie, miosis, verminderde respiratoire functies, metabole acidose, hypotensie en circulatoire collaps/shock.
Er traden sterfgevallen op in het kader van massieve overdoseringen; niettemin is de prognose van deze intoxicaties meestal gunstig.

Bij kinderen is somnolentie het symptoom dat het meest frequent wordt waargenomen bij matige overdosering.

Symptomen kunnen echter variabel zijn en er werden convulsieve aanvallen gerapporteerd, in associatie met zeer hoge plasmaspiegels. Er werden gevallen van intracraniële hypertensie tengevolge van cerebraal oedeem gerapporteerd.

De aanwezigheid van natrium in de valproaatformulaties kan leiden tot hypernatremie in geval van overdosering.

De plasma- of serumspiegels zijn niet noodzakelijk gecorreleerd met de tekens van intoxicatie

Behandeling
De behandeling van overdosering in het ziekenhuis is symptomatisch maagspoeling is nuttig tot 10 tot 12 uur na inname, cardio-respiratoire monitoring.
In gevallen van massief overdosering, worden een wisseltransfusie of een hemodialyse, succesvol toegepast, rekening houdend met het feit dat de dialyseerbare vrije fractie ongeveer 10% bedraagt.
Naloxon werd in enkele geïsoleerde gevallen met succes gebruikt.
Als de acute fase van de intoxicatie voorbij is, moet de behandeling met valproaat hernomen worden aan de minimaal efficiënte dosis om het risico op een status epilepticus te voorkomen.
In het geval van een overdosis valproaat die hyperammonemie veroorzaakt, kan er I.V carnitine toegediend worden in een poging om de ammoniumconcentraties te normaliseren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : anti-epilepticum, ATC Code: N03AG01.

Werkingsmechanisme
De werking van Natriumvalproaat lijkt verband te houden met een versterking van de activiteiten van het gaba-erge type op cerebraal niveau. De actieve vorm van natriumvalproaat toegediend via I.V. of orale weg is valproïnezuur.

Klinische werkzaamheid
Natriumvalproaat is een niet stikstofhoudend anti-epilepticum dat actief is bij zeer uiteenlopende vormen van convulsieve aanvallen.
Hoewel geen gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie werd uitgevoerd, heeft valproaat IV in gepubliceerde, open, prospectieve en retrospectieve studies aangetoond doeltreffend te zijn in het onder controle brengen van status epilepticus bij patiënten, die geen resultaat hadden met vorige conventionele behandelingen zoals benzodiazepines en fenytoïne.
In gepubliceerde klinische studies werd een bevredigende doeltreffendheidsgraad bekomen met een bolus van 15 mg/kg bij volwassen patiënten en van 20 mg/kg bij pediatrische patiënten in maximum 10 minuten, gevolgd door een infuus van 1 mg/kg/u indien nodig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening bedraagt de biodisponibiliteit van valproïnezuur in het bloed bijna 100%, ongeacht de toegediende galenische vorm.

Distributie
Placentaoverdracht (zie rubriek 4.6)
Valproaat passeert bij diersoorten en de mens de placentabarrière

- Bij diersoorten passeert valproaat de placenta, in vergelijkbare mate als bij de mens.
- Bij de mens is in meerdere publicaties de concentratie van valproaat in de navelstreng van neonaten bij de bevalling beoordeeld. De concentratie van valproaat in serum in de navelstreng, representatief voor die in foetussen, was vergelijkbaar met of iets hoger dan die bij de moeders.

De eiwitbinding, vooral aan albumine, is dosisafhankelijk en satureerbaar. Voor totale plasmaspiegels van valproïnezuur van 40 tot 100 mg/l bedraagt de vrije fractie meestal 5 tot 15%. Bij patiënten met nierinsufficiëntie neigt de vrije fractie toe te nemen door een afname van de albuminespiegel en bijgevolg van de beschikbare bindingsplaatsen.

De serumpiek wordt, nuchter, gemiddeld 1 uur na inname van de drinkbare vorm (drank) bereikt, 3 tot 4 uur na inname van de maagsapresistente vormen en 5 tot 7 uur na inname van de vorm met verlengde afgifte. Deze termijnen kunnen vertraagd zijn met 2 tot 4 uur bij inname tijdens de maaltijden.
Bij een chronische behandeling duurt het gemiddeld 2 dagen om een stabiele serumspiegel te bekomen bij de non retard vormen (Depakine Drank, Enteric) en ongeveer 4 dagen bij de vorm met verlengde afgifte (Depakine Chrono tabletten met verlengde afgifte)

Valproïnezuur penetreert in het cerebrospinaal vocht, het centraal zenuwstelsel, de placenta, aan spiegels die overeenstemmen met ongeveer een tiende van de globale plasmaspiegels.

Biotransformatie
Valproïnezuur wordt sterk gemetaboliseerd door de lever (glucuroconjugatie, bèta- en omega-oxidatie). Er zijn meer dan 10 metabolieten bekend waarvan er enkele, bij het dier, anticonvulsieve eigenschappen hebben.
De voornaamste signaalroute voor de biotransformatie van valproaat is glucuronisering (~40%), met name via UGT1A6, UGT1A9, en UGT2B7.

Er bestaat een entero-hepatische cyclus.

Eliminatie
Het halfleven bij volwassenen, identiek voor alle vormen, varieert van 8 tot 22 uur met een gemiddelde van 12 uur.
De excretie gebeurt vooral via de nieren: 70 % onder de vorm van glucuronide en ± 7 % onder de vorm van ongewijzigd valproïnezuur. De rest wordt uitgescheiden via respiratoire en fecale weg.

Farmakokinetische/farmakodynamische relaties
Natriumvalproaat is geen inductor van de enzymen die voorkomen in het hepatisch endoplasmatisch reticulum; het versnelt hierdoor zijn eigen afbraak niet, noch deze van andere stoffen, zoals oestroprogestativa en antivitamine K preparaten.

Interactie met oestrogeenbevattende producten
Interindividuele variabiliteit is waargenomen. Er zijn onvoldoende gegevens om een sterke FK-FD relatie te onderbouwen, die zou voortkomen uit deze FK interactie.

Speciale populaties
Pediatrische patiënten
Wanneer ze ouder zijn dan 10 jaar, hebben kinderen en adolescenten vergelijkbare valproaat-klaringen als volwassenen. Bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar varieert de systemische klaring van valproaat al naargelang de leeftijd. Bij neonaten en zuigelingen tot 2 maanden oud is de klaring van valproaat lager dan bij volwassenen. De klaring is het laagst direct na de geboorte. In een beoordeling 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 en met 10 jaar oud is de klaring van valproaat 50% hoger dan bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

Reproductietoxiciteit
Valproaat induceerde teratogene effecten (misvormingen van meerdere orgaansystemen) bij muizen, ratten en konijnen.
Bij muizen, ratten en konijnen veroorzaakte *in utero* blootstelling aan valproaat een dosisafhankelijke afname van het foetaal gewicht, intra-uteriene groeirestrictie en vermindering van de kruin-stuitlengte in vergelijking met niet-blootgestelde dieren.
Dieronderzoeken tonen aan dat blootstelling aan valproaat *in utero* resulteert in morfologische en functionele veranderingen van het auditieve systeem bij ratten en muizen.
Bij de eerste generatie nakomelingen van muizen en ratten zijn gedragsafwijkingen gemeld na blootstelling *in utero*. Sommige gedragsveranderingen zijn ook waargenomen in de 2e generatie, die minder duidelijk aanwezig waren in de 3e 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.

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 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 rubriek 4.6 en 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Depakine 300 mg/ml drank
Sinaasappelaroma – natriumsaccharine – natriumhydroxide - gezuiverd water ad 1 ml.

Depakine Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten
Kern van de tablet: Povidon K90 – Gehydrateerd calciumsilicaat – Talk – Magnesiumstearaat. Omhulling: Metacrylzuur en methylmetacrylaatpolymer – Talk – Diethylftalaat – Hydroxypropylcellulose – Titaandioxide – Cellulose acetoftalaat.

Depakine Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten
Kern van de tablet: Povidon K90 – Gehydrateerd calciumsilicaat – Talk – Magnesiumstearaat. Omhulling: Metacrylzuur en methylmetacrylaatpolymer – Talk – Diethylftalaat – Hydroxypropylcellulose – Titaandioxide – Cellulose acetoftalaat. Kleurstoffen: Geel ijzeroxide – Chinolinegeel lak (E 104) Erythrosine lak (E 127).

Depakine Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte
Kern van de tablet: Ethylcellulose – Hypromellose 4000 – Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide – Natriumsaccharine. Omhulling: Hypromellose – Polyacrylaat 30% dispersie – Macrogol 6000 – Titaan dioxide – Talk.

Depakine Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte
Kern van de tablet: Ethylcellulose – Hypromellose 4000 – Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide – Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide – Natriumsaccharine. Omhulling: Hypromellose – Polyacrylaat 30% dispersie – Macrogol 6000 – Titaandioxide – Talk.

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Water voor injectie 4 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Depakine I.V.
Als andere geneesmiddelen via infusie worden toegediend, moet Depakine I.V. via een aparte intraveneuze lijn worden toegediend.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Depakine 300 mg/ml drank: 3 jaar

Depakine Enteric 300 mg/500 mg maagsapresistente tabletten: 3 jaar

Depakine Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte: 3 jaar

Depakine Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte: 3 jaar

Depakine I.V. 400 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
Ongeopende injectieflacon met poeder:
3 jaar
Geneesmiddel na reconstitutie
Het is aangetoond dat de chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in rechtopstaande positie bij 25°C gedurende 24 uur behouden blijft.
Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Elke ongebruikte hoeveelheid van het geneesmiddel moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Depakine Chrono tabletten met verlengde afgifte: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities voor wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Depakine Drank: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Depakine Enteric maagsapresistente tabletten: bewaren ter bescherming tegen vocht, beneden 25°C.
Depakine I.V.:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor bewaarcondities na reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.
De vervaldatum staat vermeld op de verpakking na het teken “EXP. (maand/jaar)”.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Depakine drank: fles van 60 ml van bruin glas (type III) met polyethyleen pipet voor orale toediening met gegradueerde polystyreen zuiger en kindveilige polyethyleen sluiting met polyethyleen dichting met 300 mg actief bestanddeel per ml.
Depakine Enteric van 300 mg: doos met 100 en 1000 maagsapresistente tabletten.
Depakine Enteric van 500 mg: doos met 20, 60 en 100 maagsapresistente tabletten.
Depakine Chrono 300 mg:
- dozen met 50 en 100 deelbare tabletten met verlengde afgifte
- flacon met 50 tabletten met verlengde afgifte

Depakine Chrono 500 mg:
- dozen met 50 en 100 deelbare tabletten met verlengde afgifte
- flacon met 30 tabletten met verlengde afgifte

Depakine I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
Poeder: glazen injectieflacon met chloorbutylrubberen stop met aluminium verzegeling en plastic flip-off dop.
Oplosmiddel: glazen ampul
Verpakking van 1 injectieflacon met poeder en 1 ampul oplosmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon met Depakine I.V. poeder voor oplossing voor intraveneuze injectie of infusie is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

De injectieflacon en de ampul bevatten een overvulling die het optrekken van de vereiste hoeveelheid mogelijk maakt.
- Injectieflacon: 415 mg gevriesdroogd natriumvalproaatpoeder (verplaatsingsfactor: 8,65%).
- Ampul: 4,25 ml water voor injecties.

Reconstitutie
- Gebruik een gegradueerde injectiespuit om 3,8 ml water voor injecties op te trekken uit de ampul en injecteer in de injectieflacon met gevriesdroogd poeder.
- Laat volledig oplossen.
- Het totale volume van de gereconstitueerde oplossing is 4,15 ml met een concentratie van 100 mg/ml.
- 4 ml van de gereconstitueerde oplossing voor injectie (100 mg/ml) kan uit de injectieflacon worden opgetrokken.

De gereconstitueerde oplossing is helder en bijna kleurloos.

De fysico-chemische compatibiliteit werd bestudeerd voor de volgende oplossingen:

- natriumchloride 0,9 g per 100 ml
- glucose 5 g per 100 ml
- glucose 10 g per 100 ml
- glucose 20 g per 100 ml
- glucose 30 g per 100 ml
- glucose 2,55 g + NaCl 0,45 per 100 ml
- natrium bicarbonaat 0,14 g per 100 ml
- trometamol (THAM) 3,66 g + NaCl 0,172 g per 100 ml

a rato van een dosis van 400 mg inspuitbaar Depakine gemengd met 500 ml van elk van de hoger vermelde oplossingen (behalve 250 ml voor trometamol).

De intraveneuze oplossing is geschikt voor infusie in PVC, polyethyleen of glazen recipiënten.

Depakine I.V. moet onmiddellijk vóór gebruik worden gereconstitueerd. Infusieoplossingen die geneesmiddel bevatten, moeten binnen 24 uur worden gebruikt, zie rubriek 6.3.

Voor instructies over toediening, zie rubriek 4.2.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel: 02/710.54.00

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

DEPAKINE 300 mg/ml drank: BE048316
DEPAKINE Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten: BE092775
DEPAKINE Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten: BE110932
DEPAKINE Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte: BE166512 (blisterverpakking)
DEPAKINE Chrono 300 mg tabletten met verlengde afgifte: BE532551 (flacon)
DEPAKINE Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte: BE166521 (blisterverpakking)
DEPAKINE Chrono 500 mg tabletten met verlengde afgifte: BE532560 (flacon)
DEPAKINE I.V. 400 mg/4ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE163134

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning
DEPAKINE 300 mg/ml drank: 08/1970
DEPAKINE Enteric 300 mg maagsapresistente tabletten: 12/1974
DEPAKINE Enteric 500 mg maagsapresistente tabletten: 07/1978.
DEPAKINE I.V. 400 mg/4 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 08/1993.
Depakine Chrono 300 mg/500 mg tabletten met verlengde afgifte – blisterverpakking: 09/1994.
Depakine Chrono 300 mg/500 mg tabletten met verlengde afgifte – flacon: 08/2018

B. Datum van laatste verlenging: 12 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/06/2026
Goedkeuringsdatum: 06/2026