

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Valproïnezuur 500 mg, zetpil.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per zetpil van 2,3 ml: valproïnezuur 500 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Zetpil

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Valproïnezuur is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen (indien gewicht voldoende is voor gebruik van 500 mg zetpil) bij:

- Epilepsie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Epilepsie:

Rectaal: aanvankelijk 10-20 mg/kg lich.gewicht per dag in 2 of meer doses, de dosering wekelijks verhogen met 5-10 mg/kg lich.gewicht per dag tot het gewenste therapeutische effect; Onderhoudsdosering gewoonlijk 20-30 mg/kg lich.gewicht per dag (spreiding: volwassenen 9-35 mg/kg lich.gewicht). Bij lagere doses kan de dagdosis 1x per dag worden gegeven indien dit goed wordt verdragen.

Pediatrische patiënten

Epilepsie:

Rectaal:

- 1 maand tot 18 jaar:
Startdosering: 7-10 mg/kg/dag in 1-3 doses.
Onderhoudsdosering: startdosering zo nodig wekelijks ophogen op geleide van effect met 5-10 mg/kg/dag naar 10-40 mg/kg/dag in 1-3 doses, max: 60 mg/kg/dag.

Wijze van toediening

De zetpil kan zowel met de punt naar voren als met de stompe kant naar voren ingebracht worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Leverfunctiestoornis
- Pancreasfunctiestoornis
- Leverbeschadiging door valproïnezuur in de familieanamnese
- Hemorragische diathese
- Ureumcyclusstoornissen

- Acute porfyrie
- Zwangerschap

Gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap is gecontraïndiceerd, tenzij een andere behandeling niet effectief is of niet wordt verdragen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Extra voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- Mitochondriële ziekte, zoals aandoening veroorzaakt door mutatie in het gen dat het mitochondriële enzym polymerase γ (POLG) codeert. Hierbij is het risico op met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterftegevallen verhoogd. Bij primaire systemische carnitinedeficiëntie is er risico op hyperammoniëmisches encefalopathie.
- Systemische lupus erythematoses (kan opvlammen)
- Ureumcyclusstoornissen (verhoogd risico: hyperammoniëmie en hepatotoxiciteit)
- Ziekte van Parkinson (verergering symptomen)
- Porphyria cutanea tarda (verergering symptomen)

Ook dient een zwangerschap te worden uitgesloten met een zwangerschapstest voor start van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Valproïnezuur remt CYP2C9 en wordt deels gemetaboliseerd door CYP2C9.

Afname valproïnezuur

De concentratie daalt door carbamazepine, efavirenz, fenytoïne, lopinavir, metamizol (bij eenmalig gebruik metamizol is dit niet relevant), nevirapine, rifampicine, ritonavir.

De concentratie daalt sterk door ertapenem, imipenem en meropenem; dit effect treedt vaak binnen 24 uur na start van het carbapenem op. Na staken van het carbapenem stijgt de valproïnezuurspiegel weer geleidelijk, dit kan 1-2 weken duren.

De instelling op valproïnezuur kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens behandeling met bleomycine, cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine, etoposide, ifosfamide, methotrexaat en paclitaxel, met als mogelijk gevolg een te lage valproïnezuurconcentratie.

Toename valproïnezuur

De concentratie stijgt door stiripentol.

Afname concentratie door valproïnezuur:

Valproïnezuur verlaagt de concentratie van: dolutegravir en thyreomimetica.

Toename concentratie door valproïnezuur:

Valproïnezuur verhoogt de concentratie van: fenobarbital, rufinamide, zidovudine en lamotrigine.

De combinatie met lamotrigine verhoogt het risico op huiduitslag (met name bij kinderen). Bij toevoeging van lamotrigine aan valproïnezuur moet de begindosering van lamotrigine volgens insluipschema worden verlaagd; bij toevoeging van valproïnezuur aan lamotrigine wordt wel aanbevolen de lamotriginedosering te verlagen.

De verhoging van de fenobarbital concentratie kan hyperactiviteit en prikkelbaarheid geven bij kinderen. Ook komt lethargie en sedatie voor. Monitoring van de fenobarbitalspiegel en eventuele doseringsverlaging worden aanbevolen.

De verhoging van rufinamide door valproïnezuur is sterk bij kinderen. Voor rufinamide wordt een verlaagde maximale dosering geadviseerd bij kinderen < 30 kg.

Onvoorspelbare klinische relevantie:

Het effect van valproïnezuur op de carbamazepineconcentratie is onvoorspelbaar, deze kan stijgen of dalen of gelijk blijven. Het effect van valproïnezuur op fenytoïne is ook onvoorspelbaar: de fenytoïneconcentratie kan stijgen of dalen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Risico's tijdens de zwangerschap

Het gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap geeft een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht (ong. 10%). Het risico op ontwikkelingsstoornissen is 30-40%. Het risico op aangeboren afwijkingen is dosisafhankelijk. Afwijkingen die gezien worden bij het nageslacht zijn schisis, doofheid of gehoorbeschadiging, hartafwijkingen, afwijkingen aan de ledematen, urogenitale afwijkingen zoals hypospadie, dysmorphe gezichtskenmerken en neuralebuisdefecten (spina bifida). Daarnaast is er een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging; controle van de stollingsstatus wordt aanbevolen.

Langetermijneffecten zoals verminderd cognitief functioneren en gedragsstoornissen waaronder autisme en ADHD, zijn bij valproïnezuurgebruik tijdens de zwangerschap gemeld in de literatuur.

Bij doseringen van meer dan 1000 mg per dag of een maximale plasmaconcentraties boven de 70 mg/L neemt het risico disproportioneel toe.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Het is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap bij vrouwen, tenzij geen geschikte alternatieve behandeling is. Voor valproïnezuur is een zwangerschapspreventieprogramma van kracht. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag het alleen worden toegepast als aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan. Zwangerschap dient te worden uitgesloten met een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen gedurende de gehele duur van de behandeling met valproïnezuur. 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.

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Meisjes <18 jaar.

De voorschrijver van het middel dient te verzekeren dat ouders/verzorgers de noodzaak begrijpen om contact op te nemen zodra het meisje de menarche heeft bereikt. Als het meisje dit heeft bereikt dient duidelijke voorlichting plaats te vinden over de risico's en de ernst daarvan op het ongeboren kind. Jaarlijks dient de noodzaak voor het gebruik beoordeeld te worden en alternatieven overwogen te worden. Indien valproïnezuur de enige behandeloptie blijft moet effectieve anticonceptie en andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma weer worden besproken. De specialist dient al het mogelijke te ondernemen om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

Indien een vrouw een zwangerschap wenst te plannen:

- 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.
- Bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden of die zwanger zijn, moet de behandeling met valproïnezuur opnieuw beoordeeld worden
- Bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, dient al het mogelijke te worden gedaan om, indien mogelijk, vóórdat gestopt wordt met anticonceptie en voor de conceptie op een geschikte andere behandeling over te schakelen.
- De vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproïnezuur voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

Tijdens de zwangerschap

De behandeling met valproïnezuur mag niet worden stopgezet zonder een herbeoordeling van de voordelen en risico's van de behandeling met valproïnezuur voor de patiënt, door een arts die ervaren is in het behandelen van epilepsie. Indien op basis van een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen de behandeling met valproïnezuur tijdens de zwangerschap wordt voortgezet, wordt onderstaande aanbevolen:

- Gebruik de laagst werkzame dosis en verdeel de dagelijkse dosis valproïnezuur in verschillende kleine dosissen om in de loop van de dag in te nemen. Gebruik van een preparaat met verlengde afgifte kan de voorkeur krijgen boven andere behandelpreparaten van de behandeling om hoge piekplasmaspiegels te voorkomen. betreffende de blootgestelde zwangerschap.
- Supplementen foliumzuur voorafgaand aan de zwangerschap kunnen zorgen voor een verlaging van het bij alle zwangerschappen 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 valproïnezuur.
- Zorg voor gespecialiseerde prenatale controle voor detectie van het mogelijke ontstaan van afwijkingen aan de neurale buis of andere misvormingen.
- Alle zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproïnezuur en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering.

Na de geboorte kunnen bij de pasgeborene onthoudingsverschijnselen optreden. Ook kan hemorragisch syndroom, afibrinogenemie, hypoglycemie, hypothyreoïdie optreden.

Vruchtbaarheid en risico voor het ongeboren kind bij mannen die valproïnezuur gebruiken

Valproïnezuur kan een nadelige invloed hebben op spermakwaliteit en vruchtbaarheid. De therapieduur kan hierbij een rol spelen. Studies hebben een verminderde spermaconcentratie, verminderde spermamobiliteit en verhoogde frequentie van spermaabnormaliteiten aangetoond. Ook zijn er nadelige effecten gezien op het volume van de testis en erectiele functie. In sommige gevallen herstelt de spermakwaliteit weer na minstens 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Ook kan dosisverlaging mogelijk helpend zijn voor de vruchtbaarheidsfunctie.

Epilepsie heeft echter zelf ook verband met verstoringen in het endocriene systeem, afwijkingen in het sperma en problemen met de fertiliteit.

Er is geen risico op aangeboren afwijkingen waargenomen. Een mogelijk licht verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen bij het nageslacht kon niet worden vastgesteld.

Mannelijke patiënten dienen samen met hun partner effectieve anticonceptie te overwegen tijdens het gebruik van valproïnezuur en gedurende ten minste 3 maanden na het stoppen van de behandeling. Daarnaast dient de noodzaak voor behandeling bij mannen regelmatig te worden beoordeeld, vooral bij kinderwens.

Borstvoeding

Valproïnezuur gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Desondanks kan valproïnezuur gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding. Hierbij wordt aangeraden de zuigeling goed te controleren op bijwerkingen, zoals slaperigheid, moeite met drinken en geel zien.

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

Valproïnezuur heeft een negatieve invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. De eerste week van de behandeling of na een doseringsophoging is het verboden te gaan rijden. Ook bij het ervaren van bijwerkingen mag er niet worden gereden.

Echter kan ook de aandoening epilepsie een reden zijn om niet te mogen autorijden. Dit hangt af van bepaalde keuringseisen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij meer dan 10% van de gebruikers komen tremoren en misselijkheid voor. Andere bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, onregelmatige menstruatie en verwardheid

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van valproïnezuur. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, trombocytopenie, bloedingen, Leukocytopenie, pancytopenie Reversibele beenmergsuppressie, ernstige beenmergdepressie leidend tot agranulocytose, beenmergfalen, myelodysplastisch syndroom, factor VIII deficiëntie, macrocytaire anemie, verlengde bloedingstijd, erythroïde hypoplasie, lymfocytose, macrocytose. Fibrinogeenverlaging, Pelger-Huet anomalie (met en zonder myelodysplastisch syndroom)
	Soms	
	Zelden	
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Overgevoeligheidsreacties Angio-oedeem, Systemische lupus
	Vaak	
	Soms	
	Zelden	

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		erythematoses (SLE), Drug Rash with Eosinophilic and Systemic Symptoms (DRESS), Syndroom van Stevens-Johnson (SJS), Toxische epidermale necrolyse (TEN)
Psychische/mentale aandoeningen	Vaak Soms Zelden Onbekend	Verwardheid, hallucinaties, slaperigheid, stupor, geheugenvermindering, hoofdpijn, agressie, agitatie en aandachtsstoornissen Lethargie, coma, encefalopathie Reversibele dementie geassocieerd met reversibele cerebrale atrofie, sedatie, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornis Verhoogde alertheid (leidend tot agressie, hyperactiviteit en afwijkend gedrag), parkinsonisme
Endocriene aandoeningen	Soms	Syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hyperandrogenisme, hypothyreoïdie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Onbekend	Tremoren Extrapiramidale symptomen, convulsies Trillingen van de hand
Evenwichtsorgaan- oog en ooraandoeningen	Vaak Zelden	Duizeligheid, doofheid, ataxie, nystagmus Dubbelzien
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Onbekend	Misselijkheid, Braken, maagpijn, bovenbuikpijn, obstipatie, diarree, stomatitis Maagdarmsstoornissen
Lever-, pancreas en galaandoeningen	Vaak Soms Zelden	Leverschade Pancreatitis Leverfalen
Longaandoeningen	Soms	Pleurale effusie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Zelden Onbekend	Haaruitval, nagelafwijkingen, nagelbedstoornis Huiduitslag, (cutane) vasculitis, veranderingen in haarkleur, - groei en -textuur Erythema multiforme, acne, hirsutisme Hyperpigmentatie, spontane

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		hematomen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak Zelden Onbekend	Aandoeningen van het tandvlees Rhabdomyolyse Osteopenie, osteoporose, botbreuken
Metabole aandoeningen	Zelden	Porfyrie
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Soms Zelden	Urine-incontinentie Nierfalen Enuresis, Fanconi syndroom, tubulo-interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak Soms Zelden Onbekend	Onregelmatige menstruatie, Dysmenorroe Amenorroe Mannelijke onvruchtbaarheid, polycysteus ovariumsyndroom Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Soms Onbekend	Gewichtstoename. Perifeer oedeem, hypothermie Toename van de eetlust, afname van de eetlust
Onderzoeken	Vaak Zelden Onbekend	Hyponatriëmie, stijging van de leverenzymwaarden Hypocarnitinemie

Pancreatitis

Ernstige pancreatitis, die fataal kan aflopen is zeer zelden gemeld. Met name jonge kinderen lopen risico. Dit risico neemt af met toenemende leeftijd. Ernstige aanvallen, neurologische afwijkingen in combinatie met andere anti-epileptica kunnen risicofactoren zijn. Leverfalen in combinatie met pancreatitis verhoogt de kans op fatale afloop. Patiënten met acute buikpijn onder valproïnezuur dienen daarom direct medisch te worden onderzocht en in geval van een pancreatitis dient de behandeling met valproïnezuur te worden gestaakt.

Leverfunctiestoornissen

Zuigelingen en kinderen beneden de 3 jaar met ernstige epilepsie en in het bijzonder epilepsie in combinatie met cerebrale afwijkingen, mentale retardatie, genetisch degeneratieve aandoeningen en/of bekende metabole stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, deficiëntie in ureumcyclusenzymen, en/of leverfunctiestoornissen in de anamnese hebben het hoogste risico van hepatotoxiciteit, vooral in de eerste 6 maanden van de behandeling. Boven de 3 jaar neemt het risico af met het vorderen van de leeftijd. Het risico van hepatotoxiciteit is vooral groter bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica, in het bijzonder bij zeer jonge kinderen. Bij het optreden van hepatotoxiciteit dient valproïnezuur direct te worden gestaakt.

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar wanneer wordt overwogen valproïnezuur voor te schrijven. Echter de mogelijke voordelen van valproïnezuur moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis in zulke patiënten voor aanvang van de behandeling.

Bij kinderen onder de drie jaar wordt gelijktijdig gebruik van salicylaten afgeraden vanwege de kans op levertoxiciteit.

Hyperammoniemie

Hyperammoniemie met neurologische symptomen, zoals braken, ataxie en slaperigheid, kan voorkomen. Als dit optreedt, dient valproïnezuur direct te worden gestaakt. Bij verdenking op een ureumcyclusstoornis dient stofwisselingsonderzoek plaats te vinden, vanwege het risico op hyperammoniemie.

Psychische bijwerkingen:

Agressie, agitatie, aandachtsstoornissen, abnormaal gedrag, psychomotorische hyperactiviteit en leerstoornis komen met name voor bij kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Na ernstige overdosering zijn coma met hypotonie van de spieren, hyporeflexie, miosis, metabole acidose en gestoorde ademhaling gemeld. Zeer hoge plasmaconcentraties kunnen leiden tot convulsies en kunnen fataal aflopen.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme is niet opgehelderd. De mogelijke werking bij epilepsie is tweeledig. Valproïnezuur versterkt de werking van gamma-aminoboterzuur (GABA), door de concentratie van GABA in de synaptische spleet te verhogen via zowel stimulering van de synthese als remming van de afbraak van GABA. Daarnaast heeft valproïnezuur een directe invloed op de spanningsafhankelijke natrium- en kaliumkanalen. Deze kanalen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan en de voortplanting van actiepotentialen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid is nagenoeg 100% na rectale toediening. Maximale bloedspiegels worden afhankelijk van de farmaceutische vorm, 1-10 uur na toediening bereikt.

Distributie

De plasma- eiwitbinding is ongeveer 90% en is verzadigbaar. Bij een plasmaconcentratie boven 100 mg/l neemt de vrije fractie toe.

Biotransformatie

De belangrijkste wegen zijn conjugatie met glucuronzuur (ongeveer 50%) en mitochondriale bèta-oxidatie (30-40%). Ongeveer 10% wordt door cytochroom P450 oxidatie via CYP2C9, CYP2C19 en CYP2A6 omgezet.

Eliminatie

Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden. De metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 10-15 uur en bij kinderen 6-10 uur.

Bij kinderen van 2 tot 10 jaar is de klaring ong. 50% hoger dan bij volwassenen.

De halfwaardetijd bij zuigelingen jonger dan 2 maanden bedraagt 1-67 uur.

Valproïnezuur wordt verwijderd door hemodialyse, maar onbekend of het verwijderd wordt door peritoneale dialyse.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witepsol H15

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaar in de koelkast (2-8 °C).

Donker bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zetpil van 2,3 ml in zetpilstrips. Per 12 zetpillen verpakt in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7. Fabrikant

Apotheek Spaarne Gasthuis
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Maart 2026