

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 02.2015)

תאריך 29/10/2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום :

Depalept 200- 0483023229

Depalpet 500- 0337122348

Depalpet Oral Solution- 1166823129

Depalept Syrup- 0337222644

שם בעל הרישום

כצט תעשיות כימיות בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

החמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Posology and administration route	<p>Dosage should be established according to age and body weight.</p> <p>A good correlation has not been established between daily dose, serum concentration and therapeutic effect and optimum dosage should be determined essentially according to the clinical response; the determination of valproic acid plasma levels may be considered in addition to clinical monitoring when adequate seizure control is not achieved or when adverse effects are suspected. The reported effective range is usually between 40-100 mg/litre (300-700 umol/litre).</p> <p>Depalept 500 mg and Depalept 200 mg gastro-resistant tablets are not suitable for children under the age of 6 years (risk of choking).</p> <p>Posology Average daily dosage:</p> <ul style="list-style-type: none">• Infants and children: 30 mg per kg (the syrup	<p>In female children, female adolescents, women of childbearing potential and pregnant women Depalept should be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy or bipolar disorder. Treatment should only be initiated if other treatments are ineffective or not tolerated (see Section 4.4 and Section 4.6) and the benefit and risk should be carefully reconsidered at regular treatment reviews. Preferably Depalept should be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose should be divided into at least two single doses.</p> <p>In view of the dosage strength this medicinal product is for use in adults and children weighing over than 17 kg only. Depalept 500 mg and Depalept 200 mg gastro-resistant tablets are not suitable for children under the age of 6 years (risk of choking).</p> <p>Dosage The Initial daily dosage is usually 10-15 mg/kg, after which doses are increased up to the optimum dose (see Initiation of treatment) The mean dosage is 20 -30 mg/kg per day. However, if seizures are not brought under control at this dosage it may be increased and patients must be closely monitored.</p> <ul style="list-style-type: none">- In children, the usual dosage is about 30 mg/kg per day.- In adults, the usual dosage is 20 to 30

<p>mg/kg per day.</p> <p>– In elderly patients, the dosage should be determined based on the control of seizures.</p> <p>The daily dosage should be determined based on age and body weight, however, the significant variations in inter-individual sensitivity to valproate must be taken into account.</p> <p>No clear correlation between the daily dose, serum levels and the therapeutic effect has been established: the dosage should be determined on the basis of the clinical response.</p> <p>Determination of valproic acid plasma levels should be considered along with clinical monitoring when control of seizures is not achieved or when adverse effects are suspected. The effective therapeutic range is usually between 40 and 100 mg/L (300 to 700 µmol/L).</p>	<p>or oral solution forms should preferably be used) in divided doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adolescents and adults: 20 to 30 mg per kg (the tablet or chrono tablet forms should preferably be used) in divided doses. 	
<ul style="list-style-type: none"> • History of hypersensitivity to valproate, divalproate, valpromide or to one of the ingredients of the medicinal product. • Acute hepatitis. • Chronic hepatitis. • Hepatic porphyria • Personal or familial history of severe hepatitis, in particular drug related. • Combination use with mefloquine and St.-John`s-wort (see Section 4.5). • Patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in the nuclear gene encoding mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG, e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome) and in children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder (see Section 4.4) • Patients with known urea cycle disorders (see Section 4.4) • 	<ul style="list-style-type: none"> • History of hypersensitivity to valproate, divalproate, valpromide or to one of the ingredients of the medicinal product. • Acute hepatitis. • Chronic hepatitis. • Personal or familial history of severe hepatitis, in particular drug related. • Hepatic porphyria • Combination use with mefloquine and St.-John`s-wort (see Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction). 	<p>Contraindication</p>
<p>Patient Card:</p> <p>This product is marketed with patient safety information card (patient card). Please explain to the patient the implications of this treatment.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Female children/Female adolescents/Woman of childbearing potential/Pregnancy</p> </div>	<p>The introduction of an antiepileptic may, in rare cases, be followed by an increase in seizures or the onset of a new type of seizure in the patient, independently of the spontaneous fluctuations observed in some types of epilepsy. In the case of valproate, this mainly involves a change in concomitant</p>	<p>Special warnings and special precautions for use</p>

Depalept should not be used in female children, in female adolescents, in women of child-bearing potential and in pregnant women unless alternative treatments are ineffective or not tolerated, because of its high teratogenic potential and risk of neuro-developmental disorders in infants exposed in- utero to valproate.

The benefit and risk should be carefully reconsidered at regular treatment reviews at puberty and urgently when a woman of child bearing potential treated with Depalept plans a pregnancy, or if she becomes pregnant.

Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment and be completely informed of the risks associated with the use of Depalept during pregnancy (see section 4.6). The prescriber must ensure that the patient is provided with comprehensive information on the risks alongside relevant materials, such as a patient information leaflet, to support her understanding of the risks.

In particular the prescriber must ensure the patient understands:

1. The nature and the magnitude of the risks of exposure during pregnancy, in particular the teratogenic risks and the risks of neuro-developmental disorders.
2. The need to use effective contraception.
3. The need for regular review of treatment.
4. The need to rapidly consult her physician if she is thinking of becoming pregnant or there is a possibility of pregnancy.

In women planning to become pregnant all efforts should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, if possible (see Section 4.6).

Valproate therapy should only be continued after a reassessment of the benefits

antiepileptic treatment or a pharmacokinetic interaction (see Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction), toxicity (liver disease or encephalopathy) (see Sections 4.4 Special warnings and special precautions for use and 4.8 Undesirable effects) or overdose.

Since this medicinal product is metabolized into valproic acid, it should not be combined with other medicinal products undergoing the same transformation to avoid an overdose of valproic acid (e.g. divalproate, valpromide).

.
. .
. .
. .

It is recommended that patients, or their families in the case of children, be informed that they should immediately consult a doctor if this type of clinical picture occurs. In addition to a physical examination, liver function tests should immediately be performed.

- Detection:

Liver function tests should be performed before therapy and then periodically during the first 6 months of therapy.

Tests reflecting protein synthesis and, in particular, PR (prothrombin rate) are the most pertinent of the conventional tests.

Confirmation of an abnormally low prothrombin rate, especially if accompanied by other abnormal laboratory findings (significant reduction in fibrinogen and coagulation factors, elevated bilirubin, elevated transaminase levels - see Section 4.4 Special warnings and special precautions for use), requires discontinuation of sodium valproate treatment (and, as a precautionary measure, salicylate derivatives if they are concomitantly prescribed, since they use the same metabolic pathway).

and risks of the treatment with valproate for the patient by a physician experienced in the management of epilepsy or bipolar disorder.

The introduction of an antiepileptic may, in rare cases, be followed by an increase in seizures or the onset of a new type of seizure in the patient, independently of the spontaneous fluctuations observed in some types of epilepsy. In the case of valproate, this mainly involves a change in concomitant antiepileptic treatment or a pharmacokinetic interaction (see Section 4.5), toxicity (liver disease or encephalopathy) (see Sections 4.4 and 4.8) or overdose.

Since this medicinal product is transformed into valproic acid in the body, it should not be combined with other medicinal products undergoing the same transformation to avoid an overdose of valproic acid (e.g. divalproate, valpromide).

Liver diseases:

- **Conditions of onset:**

Exceptional cases of liver damage with a severe or sometimes fatal outcome have been reported.

Infants and young children under the age of 3, especially in cases of multiple anticonvulsant therapy, presenting with severe epilepsy and, in particular, epilepsy associated with brain damage, mental retardation and/or a genetic metabolic or degenerative disease are the most at risk. Over the age of 3, the incidence of onset is significantly reduced and gradually decreases with age.

In the great majority of cases, such liver damage has been observed within the first 6 months of treatment, usually between the 2nd and 12th week and generally during multiple-agent antiepileptic treatment.

- **Warning signs:**

Early diagnosis is primarily based on the clinical picture. In particular, two types of signs that can precede jaundice should be taken into account, particularly in patients at risk (see Conditions of onset):

- firstly, non-specific systemic signs, generally of sudden onset, such as asthenia, anorexia, lethargy, drowsiness, sometimes accompanied

Pancreatitis:

Pancreatitis with a sometimes fatal outcome has been reported in exceptional cases. Young children are at particular risk but this risk decreases with increasing age.

Severe seizures, neurological impairment or anticonvulsant therapy may be at risk factors. If pancreatitis is associated with hepatic insufficiency, the risk of a fatal outcome is increased.

Patients experiencing acute abdominal pain should have a prompt medical evaluation. In case of pancreatitis, Sodium Valporate should be discontinued.

Woman of childbearing potential:

A decision to use Sodium Valporate in woman of childbearing potential should be taken after very careful evaluation, if the benefits of its use outweigh the risks of congenital anomalies to the unborn child (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This decision is to be taken; before Sodium Valporate is prescribed for the first time as well as before a woman already treated with sodium valproate is planning a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment.

Suicidal ideation and behavior:

Suicidal ideation and behavior have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behavior. The mechanism of this effect is not known.

Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behavior, and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical

by repeated vomiting and abdominal pain.

- secondly, a recurrence of epileptic seizures despite proper treatment compliance.

It is recommended that patients, or their families in the case of children, be informed that they should immediately consult a doctor if this type of clinical picture occurs. In addition to a physical examination, liver function tests should immediately be performed.

Confirmation of abnormally low PT values, especially if there are also other abnormal laboratory findings (significant reduction in fibrinogen and coagulation factors, elevated bilirubin, elevated transaminase levels - see section 4.4), requires discontinuation of treatment (and, as a precaution, salicylate derivatives if they are concomitantly prescribed, since they use the same metabolic pathway).

Bleeding and other hematopoietic disorders

Valproate is associated with dose-related thrombocytopenia. Valproate use has also been associated with decreases in other cell lines and myelodysplasia. Because of reports of cytopenias, inhibition of the secondary phase of platelet aggregation, and abnormal coagulation parameters, (e.g., low fibrinogen, coagulation factor deficiencies, acquired von Willebrand's disease), measurements of complete blood counts, count including platelets, bleeding time and and coagulation tests are recommended before initiating therapy and at periodic intervals and also before any surgery, and in the event of hematomas or spontaneous bleeding (see Section 4.8).

The introduction of an antiepileptic may, in rare cases, be followed by an increase in seizures or the onset of a new type of seizure in the patient, independently of the spontaneous fluctuations observed in some types of epilepsy. In the case of valproate, this mainly involves a change in concomitant antiepileptic treatment or a pharmacokinetic interaction (see Section 4.5), toxicity (liver disease or encephalopathy) (see Sections 4.4 and 4.8) or overdose.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan hypersensitivity reaction

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as Multiorgan Hypersensitivity, has been reported in

advice immediately should signs of suicidal ideation or behavior emerge.

Interaction with other medicinal products:

Coadministration of this medicinal product with Carbapenems agents is not recommended (see Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction). Decrease in blood levels of valporic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in a 60-100% decrease in valporic acid levels within two days, sometimes associated with convulsions. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of carbapenem agents in patients stabilized on valporic acid should be avoided. If treatment with these antibiotics cannot be avoided, close monitoring of valporic acid blood level should be performed.

patients taking valproate. DRESS may be fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, and/or lymphadenopathy, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematological abnormalities, myocarditis, or myositis sometimes resembling an acute viral infection. Eosinophilia is often present. Because this disorder is variable in its expression, other organ systems not noted here may be involved. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. Valproate should be discontinued and not be resumed if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

Pancreatitis:

Pancreatitis with a sometimes fatal outcome has been reported in exceptional cases. This can be observed irrespective of age and treatment duration, with young children appearing to be particularly at risk.

Pancreatitis with an unfavorable outcome is generally observed in young children or in patients with severe epilepsy, brain damage or those taking multiple-agent antiepileptic treatments.

If pancreatitis is associated with hepatic insufficiency, the risk of a fatal outcome is increased.

In the event of acute abdominal pain or gastrointestinal signs such as nausea, vomiting and/or anorexia, a diagnosis of pancreatitis must be considered and, in patients with elevated pancreatic enzymes, treatment should be discontinued, and the necessary alternative therapeutic measures implemented.

Risk of suicide:

Suicidal ideation and behavior have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behavior. The causes of this risk are unknown and the available data do not make it possible to rule out an increased risk with valproate.

Consequently, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behavior, and appropriate treatment should be considered. Patients (and their care providers) should be advised to seek medical advice immediately should signs of suicidal ideation or behavior emerge.

.
. .
. .
. .
. .

Patients with known or suspected mitochondrial disease

Valproate may trigger or worsen clinical signs of underlying mitochondrial diseases caused by mutations of mitochondrial DNA as well as the nuclear- encoded POLG gene. In particular, acute liver failure and liver-related deaths have been associated with valproate treatment at a higher rate in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by mutations in the gene for mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG; e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome). POLG-related disorders should be suspected in patients with a family history or suggestive symptoms of a POLG-related disorder, including but not limited to un-explained encephalopathy, refractory epilepsy (focal, myoclonic), status epilepticus at presentation, developmental delays, psychomotor regression, axonal sensorimotor neuropathy, myopathy cerebellar ataxia, ophthalmoplegia, or complicated migraine with occipital aura. POLG mutation testing should be performed in accordance with current clinical practice for the diagnostic evaluation of such disorders (see Section 4.3).

Precautions for use

It should be emphasized that, as with most anti-epileptics, an isolated and transient, moderate elevation in transaminase levels may be observed, without any clinical signs, particularly at the start of treatment. Should this occur, it is recommended that a more complete laboratory workup be performed (in particular, prothrombin time), that the dosage be re-evaluated if necessary, and that the tests be repeated based on changes in the parameters.

In children under the age of 3, it is recommended that sodium valproate only be used as single-agent treatment, after having weighed the therapeutic value against the risk of liver disease and pancreatitis in patients in this age group (see Section 4.4).

In children, avoid the simultaneous prescription of salicylate derivatives, due to the risk of hepatotoxicity (see section 4.4) and the risk of bleeding.

This medicinal product is not recommended in patients with urea cycle enzyme deficiencies. A few cases of hyperammonemia associated with stupor

or coma have been described in these patients.

In children with a history of unexplained hepatic and gastrointestinal disturbances (anorexia, vomiting, cytolytic episodes), episodes of lethargy or coma, mental retardation or with a family history of neonatal or infant death, metabolic tests and, in particular, fasting and post-prandial ammonemia tests must be performed prior to any valproate treatment.

Although it is recognized that this medicinal product only causes immunological disturbances in exceptional cases, the benefit/risk ratio should be carefully weighed for use in patients with systemic lupus erythematosus. As valproate is excreted primarily in the urine, partly in the forms of ketone bodies, ketone body excretion test for ketonuria may yield false positive results in patients with diabetes.

Patients with an underlying carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiency should be warned of the greater risk of rhabdomyolysis when taking sodium valproate.

Aztreonam

Risk of seizures due to reduced valproic acid plasma concentrations. Clinical monitoring, plasma assays and possibly dose adjustment of the anticonvulsant during treatment with the anti-infective agent and after its discontinuation.

Felbamate

Increased valproic acid serum concentrations, with a risk of overdose, by decrease valproic acid clearance by 22% to 50%, and decrease the felbamate mean clearance by up to 16%. Valproic acid dosage should be monitored. Clinical and laboratory monitoring and possible valproate dose adjustment during treatment with felbamate and after its discontinuation.

Phenobarbital (and by extrapolation, primidone)

Valproic acid increases phenobarbital plasma concentrations (due to inhibition of hepatic catabolism) and sedation may occur, particularly in children. Therefore, clinical monitoring is recommended throughout the first 15 days of combined treatment with immediate reduction of phenobarbital doses if sedation occurs and determination of phenobarbital plasma levels when appropriate.

Valproic acid metabolites levels may be increased in case of concomitant use with

Felbamate

Increased valproic acid serum concentrations, with a risk of overdose, by decrease valproic acid clearance by 22% to 50%, and decrease the felbamate mean clearance by up to 16%. Valproic acid dosage should be monitored. Clinical and laboratory monitoring and possible valproate dose adjustment during treatment with felbamate and after its discontinuation.

Phenobarbital

Valproic acid increases phenobarbital plasma concentrations (due to inhibition of hepatic catabolism) and sedation may occur, particularly in children. Therefore, clinical monitoring is recommended throughout the first 15 days of combined treatment with immediate reduction of phenobarbital doses if sedation occurs and determination of phenobarbital plasma levels when appropriate.

Primidone:

Interaction

phenytoin or phenobarbital. Therefore patients treated with those two drugs should be carefully monitored for signs and symptoms of hyperammonemia.

Phenytoin

Valproic acid decreases phenytoin total plasma concentration. Moreover, Valproic acid increases the phenytoin free form with possible overdose symptoms (Valproic acid displace phenytoin from its plasma protein binding sites and reduces its hepatic catabolism). Therefore, clinical monitoring is recommended when phenytoin plasma levels are determined, the free form should be evaluated.

Topiramate and acetazolamide

Concomitant administration of valproate and topiramate has been associated with encephalopathy and/or hyperammonemia. Patients treated with those two drugs should be carefully monitored for signs and symptoms of hyperammonemic encephalopathy.

.
.

Zidovudine

Risk of increased adverse effects of Zidovudine, particularly hematological effects, due to decreased metabolism by valproic acid.

Regular clinical and laboratory monitoring. A blood count should be performed to test for anemia during the first two months of the combination.

Olanzapine

Valproic acid may decrease the olanzapine plasma concentration.

Rufinamide

Valproic acid may lead to an increase in plasma level of rufinamide. This increase is dependent on concentration of valproic acid. Caution should be exercised, in particular in children, as this effect is larger in this population.

.
.
.
.

Lithium:

Depalept has no effect on serum lithium levels.

Oral contraceptives

Valproate usually has no enzyme inducing effect, as a consequence, valproate does not reduce efficacy of oestrogenic agents in women receiving hormonal contraception.

Valproic acid increases primidone plasma levels with exacerbation of its adverse effects (such as sedation), these signs cease with long-term treatment. Clinical monitoring is recommended especially at the beginning of a combined therapy with dosage adjustment when appropriate.

Phenytoin

Valproic acid decreases phenytoin total plasma concentration. Moreover, Valproic acid increases the phenytoin free form with possible overdose symptoms (Valproic acid displace phenytoin from its plasma protein binding sites and reduces its hepatic catabolism). Therefore, clinical monitoring is recommended when phenytoin plasma levels are determined, the free form should be evaluated.

Topiramate

Concomitant administration of valproate and topiramate has been associated with encephalopathy and/or hyperammonemia. Patients treated with those two drugs should be carefully monitored for signs and symptoms of hyperammonemic encephalopathy.

Rifampicin

Rifampicin may decrease the valproate blood levels resulting in a lack of therapeutic effect. Therefore, valproate dosage adjustment may be necessary when it is co-administered with rifampicin.

Zidovudine

Valproic acid may raise zidovudine plasma concentration leading to increased zidovudine toxicity.

Cimetidine, Erythromycin

Valproate serum levels may be increased in case of concomitant use, as a result of reduced hepatic metabolism.

.
.
.

Protease inhibitors

Protease inhibitors such as lopinavir, ritonavir decrease valproate plasma level when co-administered.

Cholestyramine

Cholestyramine may lead to a decrease in plasma level of valproate when co-administered.

.

Nimodipine (oral route and by extrapolation, injectable route)
Risk of enhanced hypotensive effect of nimodipine due to an increase in its plasma concentrations (decreased metabolism by valproic acid).

Quetiapine
Co-administration of valproate and quetiapine may increase the risk of neutropenia/leucopenia.

Lithium:
Valproic acid has no effect on serum lithium levels.

Oral contraceptives
Valproate usually has no enzyme inducing effect, as a consequence, valproate does not reduce efficacy of oestrogenic agents in women receiving hormonal contraception.

Depalept should not be used in female children, in female adolescents, in women of childbearing potential and in pregnant women unless other treatments are ineffective or not tolerated. Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment. In women planning to become pregnant all efforts should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, if possible.

Pregnancy Exposure Risk related to valproate

Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a greater risk of congenital malformations than valproate monotherapy. **Congenital malformations** Data derived from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown that 10.73% of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy suffer from congenital malformations (95% CI: 8.16 -13.29). This is a greater risk of major malformations than for the general population, for whom the risk is about 2-3%. The risk is dose dependent but a threshold dose below which no risk exists cannot be established. Available data show an increased incidence

- Risk associated with seizures:
During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child.
- Risk associated with sodium valproate:
In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers treated with valproate, when

Fertility, pregnancy lactation

of minor and major malformations. The most common types of malformations include neural tube closure defects (approximately 2 to 3%), facial dysmorphism, cleft lip and palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects (in particular, hypospadias), limb defects (including bilateral aplasia of the radius), and multiple anomalies involving various body systems.

Neuro- disorders

Studies have shown that exposure to valproate in utero increases the risk of neuro-developmental disorders of the exposed children. The risk seems to be dose-dependent but a threshold dose below which no risk exists, cannot be established based on available data. The period of risk could involve the entire pregnancy.

Studies in preschool children exposed in utero to valproate show that up to 30-40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems. Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6) with a history of valproate exposure in utero was on average 7-10 points lower than those children exposed to other antiepileptics. Although the role of confounding factors cannot be excluded, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long term outcomes.

Available data show that children exposed to valproate in utero are at increased risk of pervasive developmental disorders (autism spectrum disorders) (approximately three-fold) and childhood autism (approximately five-fold) compared with the general study population.

Limited data to date suggests that children exposed to valproate in utero may be more likely to develop symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Female children, female adolescents and women of childbearing potential (see above and Section 4.4)

Depalept should not be used in female children, in female adolescents, in women of childbearing potential and pregnant women unless alternative treatments are ineffective or not tolerated. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment.

If a woman wants to plan a pregnancy or if she is pregnant:

- a pre-conception consultation is recommended
valproate therapy should be reassessed,

compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73% (95% CI: 8.16-13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect.

Data suggest an association between in-utero valproate exposure and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate.

Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship in view of possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy.

Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy.

-In view of the above data

This medicine should not be used during

- all efforts should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, if possible.

-Valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefits and risks of the treatment with valproate for the patient by a physician experienced in the management of epilepsy. During pregnancy, maternal tonic-clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may have serious consequences and even be fatal for the mother and the unborn child.

If based on a careful evaluation of the risks and benefits, valproate treatment is continued during the pregnancy (no alternative), it is recommended to:

- Use the lowest effective dose and divide the daily dose valproate into several small doses to be taken throughout the day. The use of a prolonged-release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations.
- Provide folate supplementation before the pregnancy, which may decrease the risk of neural tube closure defects common to all pregnancies. However the available evidence does not suggest it prevents the malformations due to valproate exposure.
- Institute specialized prenatal monitoring in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations.

Before delivery:

Coagulation tests should be performed, including in particular a platelet count, fibrinogen levels and coagulation time (activated partial thromboplastin time: aPTT) in the mother before delivery.

- Risk in the neonate

Exceptional cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Normal hemostasis test results in the mother do not make it possible to rule out hemostasis abnormalities in the neonate.

pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situation where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients, before sodium valproate is prescribed for the first time or a woman already treated with sodium valproate is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, valproate therapy should be reassessed whatever the indication:

- In bipolar disorders indication, cessation of valproate prophylaxis should be considered.
- During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, valproate treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use valproate in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form.
- In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects.
- Specialized prenatal

Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.

- Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.
- Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.
- Withdrawal syndrome (such as, in particular, agitation, irritability, heperexcitability, jitterness, hyperkinesia, tonic disorders, tremor, convulsions and feeding disorders) may occur in neonates whose mothers have taken valproate during the last trimester of pregnancy.

Lactation

Sodium valproate excretion in breast milk is low (between 1%-10% of maternal serum levels).

Hematological disorders have been shown in breast-fed newborns/infants of treated women (see Section 4.8).

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Depalept therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman

Fertility

Amenorrhoea, polycystic ovaries and increased testosterone levels have been reported in women using valproate (see Section 4.8). Valproate administration may also impair fertility in men (in particular, decreased sperm motility) (see Section 4.8). Case reports indicate that fertility dysfunctions are reversible after treatment discontinuation.

monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations.

- Risk in the neonate

Exceptional cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers.

Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.

Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.

- Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.
- Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.
- Withdrawal syndrome (such as, in particular, agitation, irritability, heperexcitability, jitterness, hyperkinesia, tonic disorders,

	<p>tremor, convulsions and feeding disorders) may occur in neonates whose mothers have taken valproate during the last trimester of pregnancy.</p> <p>Lactation Sodium valproate excretion in breast milk is low (between 1%-10% of maternal serum levels). Based on literature and clinical experience, breastfeeding can be envisaged, taking into account the valproate safety profile, especially hematological disorders.</p>	
<p>Congenital, familial and genetic disorders Congenital malformations and neuro-developmental disorders (see Sections 4.4 and 4.6).</p> <ul style="list-style-type: none"> <p>Sedation</p> <ul style="list-style-type: none"> . .. <p>urinary incontinence</p> <p>nail and nail bed disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> . . <p>obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> . . <p>menstrual irregularities</p>		<p>Undesirable effects</p>
<p>The clinical signs of massive acute poisoning usually include a calm coma, which may be more or less deep, with muscle hypotonia, hyporeflexia, miosis, reduced respiratory autonomy and metabolic acidosis, hypotension and collapse/ cardiovascular shock. A few cases of intracranial hypertension related to cerebral edema have been described.</p> <p>Patient management in a hospital setting includes: gastric lavage if indicated, maintenance of effective diuresis, cardiorespiratory monitoring. In very serious cases, extra-renal purification may be performed if necessary.</p>	<p>Measures to be undertaken in a hospital setting should be symptomatic: gastric evacuation may be useful up to 10 to 12 hours following ingestion, monitoring of cardio-respiratory function.</p>	<p>Overdose</p>

Naloxone has been successfully used in a few isolated cases. In case of massive overdose, hemodialysis and hemoperfusion have been used successfully.

The prognosis of such poisoning is generally favorable. However a few deaths have been reported.

In the event of overdose, the sodium content in formulations containing valproate can lead to hypernatremia.

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 02.2015)

תאריך 29/10/2015

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום :

Depalept 200- 0483023229

Depalpet 500- 0337122348

Depalpet Oral Solution- 1166823129

Depalept Syrup- 0337222644

שם בעל הרישום _____ כצטתעשיות כימיות בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>אזהרה ילודים לאימהות שנטלו ואלפרואט במהלך ההיריון נמצאים בסיכון מוגבר להפרעות התפתחותיות קשות (כ-30% עד 40% מהמקרים) ולמומים מולדים (בערך 11% מהמקרים). אם הנך אישה בגיל הפוריות או אם הנך בהיריון, הרופא ירשום לך ואלפרואט רק אם טיפולים אחרים אינם מתאימים. על נשים בגיל הפוריות להשתמש באמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול בתכשיר זה. אין להפסיק את השימוש בתכשיר ללא היוועצות מוקדמת עם הרופא המטפל. במידה ולמרות השימוש באמצעי מניעה, נכנסת להריון לא מתוכנן, פני באופן מיידי לרופא המטפל על מנת לדון באפשרויות לטיפול חלופי במידת האפשר.</p>	<p>קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.</p>	<p>הקדמה</p>
<p>בנוסף לעלון, לתכשיר דפלפט קיים כרטיס מידע בטיחותי למטופל. כרטיס זה מכיל מידע בטיחותי חשוב, שעליך לדעת, לפני התחלת הטיפול ובמהלך הטיפול בדפלפט. יש לעיין בכרטיס מידע בטיחותי למטופל ובעלון לצרכן בטרם תחילת השימוש בתכשיר. יש לשמור את הכרטיס לעיון נוסף במידת הצורך. קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. שמור על עלון זה, ייתכן ותצטרך לקרוא בו שוב. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה. תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים במשקל נמוך מ- 17 ק"ג. אם תופעת לוואי מחמירה או אם הופיעה תופעת לוואי שלא מצוינת בעלון זה אנא פנה לרופא או לרוקח.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> הנך רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי התרופה (ראה סעיף 6- מידע נוסף) הנך רגיש לתרופה אחרת ממשפחת ולפרואט (דיולפרואט, ולפרומיד) 	<ul style="list-style-type: none"> אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6) 	<p>אין להשתמש בתרופה</p>

<ul style="list-style-type: none"> • הנך סובל ממחלת כבד (כגון דלקת כבד חמורה או כרונית, או אם הנך סובל מפורפריה כבדית) • אם הנך או מישהו ממשפחתך סבל או סובל ממחלת כבד חמורה, במיוחד אם נגרמה ע"י שימוש בתרופות • אין להשתמש בצירוף עם St. Johns wort (לטיפול בדכאון) או עם מפלוקווין (לטיפול במלריה) • בחולים הסובלים מהפרעות מיטוכונדרילית, כתוצאה ממוטציה בגן POLG, למשל מתסמונת Alpers-Huttenlocher ובילדים מתחת לגיל שנתיים שחשודים בהפרעות הקשורות למוטציה בגן POLG • בחולים הסובלים מהפרעות במעגל שתנן (אוריאה) 	<ul style="list-style-type: none"> • הנך סובל ממחלת כבד (כגון דלקת כבד חמורה או כרונית, או אם הנך או מישהו ממשפחתך סבל/ סובל ממחלת כבד חמורה במיוחד אם נגרמה ע"י תרופות או אם הנך סובל מפורפריה כבדית) • הנך נוטל מפלוקווין • בצירוף עם St. Johns wort 	
<ul style="list-style-type: none"> • אין לתת את התרופה לילדות, נערות, נשים בגיל הפוריות ונשים בהריון, אלא אם טיפולים חלופיים נמצאו בלתי מתאימים. • נשים בגיל הפוריות המטופלות בתרופה צריכות להשתמש באמצעי מניעה יעילים. במקרה שאישה שנוטלת את התרופה מתכננת הריון, עליה להתייעץ עם הרופא המטפל לגבי אפשרות לעבור לטיפול חלופי. 	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם</p> <ul style="list-style-type: none"> • הינך מתכננת הריון, חושבת שאת בהריון, בהריון או מניקה. • אם התרופה ניתנת לילד מתחת לגיל 3 בשילוב עם תרופות אנטיאפילפטיות אחרות או שיש לילד מחלה נוירולוגית או מטבולית אחרת ואפילפסיה חמורה. • אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הכבד, הכליה, מערכת הדם (כגון קרישה וכו'), סוכרת (רק עבור השימוש בסירופ), זאבת אדמנתית (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS). הפרעה מטבולית, ביחוד הפרעה תורשתית הקשורה לחוסר באנזימים כמו: Urea cycle disorder <p>אזהרות נוספות:</p>	<p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</p>
<p>תרופה זו עלולה לגרום להפרעה בספירת דם ולדימומים, ובמקרים נדירים מאוד, לגרום למחלות בכבד (דלקת כבד) או בלב (דלקת לבלב), שעלולות להיות חמורות ולסכן חיים.</p> <p>רופאך יפנה אותך לביצוע בדיקות דם להערכת תפקודי כבד, ביחוד ב-6 חודשים ראשונים של הטיפול.</p> <p>עליך להיוועץ ברופא מיד אם הופיעו התופעות הבאות:</p> <p>עייפות פתאומית, חוסר תיאבון, תשישות, נמנום, נפיחות ברגליים, חולשה.</p> <p>הקאות חוזרות, בחילות, כאב בטן, צהבת (עיניים צהובות או עור צהוב).</p> <p>חזרה של התקפים אפילפטיים, למרות שהנך</p>		

נוטל את התרופה נכון.

• לפני הטיפול בדפלט, ספר לרופאך אם:

- הנך סובל מליקוי בתפקוד הכבד
- הנך סובל מליקוי במערכת הדם (כגון קרישה וכו')
- הנך סובל ממחלת כליות (אי ספיקת כליות).
- הנך סובל מזאבת אדמנתית (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)
- הנך סובל מהפרעה מטבולית, ביחוד הפרעה תורשתית הקשורה לחוסר באנזימים כמו: Urea cycle disorder שעלולה לגרום לעליית רמות האמוניה בדם.

יש במשפחה שלך היסטוריה של אפילפסיה, פגיעה התפתחותית, בעיות נירולוגיות, מיגרנות קשות

הנך סובל מחסר באנזי carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II במקרה זה קיים סיכון מוגבר לפירוק שריר כשנוטלים דפלט.

יחדך נוטל טיפול נוסף נגד אפילפסיה או סובל ממחלת נירולוגית או מטבולית או צורות חמורות של אפילפסיה.

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם

- לפני ביצוע ניתוח מסוג כלשהו (טיפול שיניים או טיפול דחוף) יש לדווח לרופא שהנך נוטל דפלט
- יש להיוועץ ברופא באופן מיידי אם יש עלייה בתדירות הפרוסים, או אם הנך חווה סוג פרוסום שונה.
- תרופה זו עלולה לגרום לעלייה במשקל. היוועץ ברופאך לגבי שיטות שמירה על משקל גוף.
- נטילת תרופות נגד עוויתות עלולה להגביר את הסיכון לפעולות או מחשבות אובדניות. עליך ועל בני משפחתך לשים לב לשינויים במצב הרוח, בדפוסי ההתנהגות ובמעשים. יש לעקוב אחרי סימנים המעידים על סיכון להתאבדות כגון: דיבורים או מחשבות על רצון להזיק לעצמך, התכנסות בתוך עצמך והתרחקות ממשפחה וחברים, דיכאון או החמרה בדיכאון קיים, התעסקות בנושא המוות, הפקרה או מסירה של נכסים

- אם הנך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.
- ידוע שנשים המקבלות תרופה זו הן בסיכון יותר גבוה ללדת ילד עם מום לעומת נשים אחרות. הסיכון למום גדל אם הנך לוקחת תרופות אנטיאפילפטיות אחרות במקביל ללקיחת תרופה זו. תכשיר זה עלול לגרום לנזק לעובר. תכשיר זה עלול לגרום לבעיות בקרישת הדם בתינוקות שנולדו לאימהות שנטלו תכשיר זה. ההתפתחות של ילדים שנולדים לאם שנטלה את התרופה במהלך ההיריון עלולה להיפגע. לכן אם הנך בהריון אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול. אם נחשפת לתרופה זו במהלך ההיריון, במיוחד בשליש הראשון, עליך להיוועץ עם אחד ממרכזי הייעוץ הטרוטולוגיים לשם הערכת הסיכון לפגיעה בעובר. אם הנך מתכננת הריון או קיים אצלך חשד להריון היוועץ ברופא מיד.
- אין להפסיק ליטול את התרופה ללא היוועצות עם רופא.
- מומלץ לנשים בגיל הפוריות שנוטלות את התרופה להשתמש באמצעי מניעה במהלך הטיפול בתרופה.
- לפני ביצוע ניתוח מסוג כלשהו (טיפול שיניים

<p>יקרי ערך. במידה ומופיעות מחשבות מסוג זה, יש לפנות לרופא מיד.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ילדים מתחת לגיל 3, במיוחד הנוטלים מספר תרופות לטיפול באפילפסיה, נמצאים בסיכון גבוה יותר ל: פגיעה מוחית, פיגור שכלי, genetic metabolic degenerative disease. (מחלה מטבולית ניוונית תורשתית) • שימוש ארוך טווח בדפלט, קשור לירידה בצפיפות העצם, שעשויה להוביל לאוסטאופורוזיס, אוסטאופניה ועליה בסיכון לשברים. • תרופה זו עלולה לגרום להפרעה בספירת דם ולדימומים, הרופא יפנה אותך לפני תחילת הטיפול וגם במהלכו לביצוע בדיקות דם שיכללו ספירת דם ובדיקת תפקודי קרישה. • תגובה אלרגית חריפה הכוללת תסמינים כגון חום, הגדלת בלוטות לימפה ומעורבות של מערכות גוף נוספות, עם או בלי פריחה עורית (מכונה DRESS). 	<p>או טיפול דחוף) יש לדווח לרופא שהנך נוטל/ת דפלט במשך הטיפול בתרופה זו צריכים להימנע מלקיחת תרופות המכילות אספירין (חומצה אצטיל סליצילית)</p> <ul style="list-style-type: none"> • נטילת תרופות נגד עוויתות עלולה להגביר את הסיכון לפעולות או מחשבות אובדניות. עליך ועל בני משפחתך לשים לב לשינויים במצב הרוח, בדפוסי ההתנהגות ובמעשים. יש לעקוב אחרי סימנים המעידים על סיכון להתאבדות כגון: דיבורים או מחשבות על רצון להזיק לעצמך, התכנסות בתוך עצמך והתרחקות ממשפחה וחברים, דיכאון או החמרה בדיכאון קיים, התעסקות בנושא המוות, הפקרה או מסירה של נכסים יקרי ערך. • ילדים מתחת לגיל 3, במיוחד הנוטלים מספר תרופות לטיפול באפילפסיה, נמצאים בסיכון גבוה יותר ל: פגיעה מוחית, פיגור שכלי, genetic metabolic degenerative disease. (מחלה מטבולית ניוונית תורשתית) • אם מופיע כאב בטן חריף יש לפנות לרופא. במקרה של דלקת חריפה בבלב יש להפסיק טיפול בדפלט (הסיכון לדלקת חריפה בבלב בעיקר בילדים. הסיכון יורד עם העליה בגיל) • יש להימנע מצריכת אלכוהול במהלך 	
---	---	--

	<p>שימוש בתרופה.</p> <ul style="list-style-type: none"> שימוש ארוך טווח בדפלט, קשור לירידה בצפיפות העצם, שעשויה להוביל לאוסטאופרוזיס, אוסטאופניה ועליה בסיכון לשברים. אם אתה סובל מאי ספיקת כליות, יש לפנות לרופא מכיוון שיייתכן צורך בהתאמת מינון. הסירופ מכיל סוכרוז. 	
<p>אין ליטול דפלט, אם אתה נוטל את התרופות הבאות:</p> <ul style="list-style-type: none"> מפלוקווין- תרופה לטיפול במלריה St John`s wort – צמח מרפא לטיפול בדיכאון. <p>עליך לעדכן את הרופא שלך אם אתה נוטל למוטריג'ין (תרופה נוספת לטיפול באיפילפסיה) או תרופות מקבוצת הפנמים (קבוצה של אנטיביוטיקות לטיפול בזיהומים חיידקיים, כגון מרופנם, אימיפנם, פניפנם).</p> <p>בייחוד בילדים מתחת לגיל 3, יש להימנע משימוש בתרופות המכילות אספירין במשך הטיפול בתרופה.</p> <p>יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות:</p> <ul style="list-style-type: none"> תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית <ul style="list-style-type: none"> כגון: תרופות להרגעה ולשינה כמו בנזודיאזפינים תרופות לטיפול בפרקינסון תרופות נגד דכאון כגון אימיפראמין, מעכבי מונואמינאוקסידז תרופות נגד שיעול והצטננות תרופות לטיפול באפילפסיה כגון פנוברביטל, פניטואין, פוספניטואין, קרבמזפין פירימידין, פלבמאט, טופירמט, רופינימיד. אנטיביוטיקות כגון: אזטראונם, ריפאמפיצין, איריתרומיצין נוגדי קרישה תלויי ויטמין K כגון וורפרין זידופודין, לופינביר, ריטונביר- לטיפול בחולים עם זיהום HIV סימטידין- נגד חומציות בקיבה. נימודיפין- משמש נגד היצרות ורידים 	<p>אספירין וסליצילטים</p> <ul style="list-style-type: none"> תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: תרופות להרגעה, לשינה כמו בנזודיאזפינים, תרופות לפרקינסון, תרופות לאפילפסיה מסוג פנוברביטל, פניטואין, קרבמזפין ופירימידין, תרופות נגד קרישת דם (וורפרין) תרופות נגד דכאון (אימיפראמין), תרופות נגד שיעול והצטננות תרופות למערכת העצבים מסוג בולמי מונואמינאוקסידז למוטריג'ין- פלבמט, קרביפנם, כמו אימיפנם, פניפנם, ומרופנם, קרבאפנם אזטראונם (אנטיביוטיקות), טופימרט, נימודיפין, ריפאמפיצין, זידופודין, סימטידין, איריתרומיצין, נוגדי קרישה תלויי ויטמין K(וורפרין) 	<p>אנטרקציות</p>

<p>בעת דימום מוחי</p> <ul style="list-style-type: none"> • קוויטאפין, אולנזפין - לטיפול במחלות נפש. • כולסטרמיין – תרופה להורדת כולסטרול • אצטוזולמיד 		
<p>אם הנך אישה בגיל הפוריות, הרופא ירשם לך תרופה זו רק אם טיפולים חלופיים נמצאו בלתי מתאימים.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ואלפרואט עלול להזיק לעובר כאשר נלקח בזמן היריון. הסיכון עולה עם המינון, אך קיים בכל המינונים. • ילדים שנחשפו לולפרואט ברחם נמצאים בסיכון גבוה למומים מולדים קשים ולהפרעות התפתחותיות. מומים מולדים שדווחו כוללים spina bifida (פגם התפתחותי בו עמוד השדרה אינו מתפתח בצורה תקינה), מומים בפנים, בשפה עליונה, בחך ובגולגולת; מומים בלב, בכליות, במערכת השתן ובאיברי המין; פגמים בגפיים. • נמצא כי אצל נשים שנוטלות ואלפרואט בערך 11 תינוקות מתוך 100 נולדים עם פגמים מולדים. זאת בהשוואה ל-2-3 תינוקות בשאר האוכלוסייה. • כ-30-40% מילדים בגיל הגן לאימהות שנטלו ולפרואט במהלך היריון, עלולים לסבול מבעיות התפתחותיות, כגון: עיכוב בהליכה ודיבור, הפרעה בזיכרון, יכולת שכלית נמוכה יותר, קשיים בשפה ובדיבור. • הפרעות מהספקטרום האוטיסטי מאובחנות לעיתים קרובות יותר (פי 3-5) אצל ילדים שנחשפו לולפרואט. • קיימים נתונים מסוימים המראים שילדים שנחשפו לולפרואט ברחם נוטים יותר לפתח תסמינים של הפרעות קשב וריכוז (ADHD) <p>טרם מתן התרופה, יסביר לך הרופא את הסיכונים האפשריים לתינוקך במקרה של חשיפה לולפרואט במהלך ההיריון. במידה ותחליטי בהמשך כי ברצונך להיכנס להיריון, אין להפסיק ליטול את התרופה, טרם התייעצות עם הרופא המטפל ובחינת אפשרות להחלפת הטיפול במידת האפשר.</p> <ul style="list-style-type: none"> • התייעצי עם הרופא שלך לגבי נטילת חומצה פולית בזמן שאת מנסה 	<p>היריון והנקה</p> <p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך מתכננת היריון, חושבת שאת בהריון, בהריון או מניקה. ראי גם בסעיף "אזהרות נוספות" לעיל.</p>	

להיכנס להיריון. נטילת חומצה פולית לפני היריון יכולה להקטין את הסיכון לפגמים בסגירת עמוד השדרה והפלות בשלב מוקדם, אשר קיים בכל ההריונות. מניעת פגמים מולדים העלולים להיווצר כתוצאה מנטילת ולפרואט בעזרת חומצה פולית לא הוכחה.

אם זו פעם ראשונה שרשמו לך ולפרואט, הרופא יסביר לך את הסיכונים האפשריים לתינוקך במקרה של חשיפה לולפרואט במהלך ההיריון. **במידה והנך אשה בגיל הפוריות, עליך להשתמש באמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול בתכשיר.** התייעצי עם רופא נשים שלך לגבי אמצעי מניעה יעילים.

נקודות חשובות:

- וודאי שאת משתמשת באמצעי מניעה יעילים
- ספרי לרופא באופן מיידי אם את בהיריון או חושבת שאת עשויה להיות בהיריון

המשך טיפול בולפרואט כשאת לא מתכננת היריון.

וודאי כי את משתמשת באמצעי מניעה יעילים במהלך כל תקופת הטיפול בתכשיר. התייעצי עם רופא הנשים שלך לגבי אמצעי מניעה יעילים.

נקודות חשובות:

- וודאי שאת משתמשת באמצעי מניעה יעילים
- ספרי לרופא אם את בהיריון או חושבת שאת עשויה להיות בהיריון

במידה והנך מתכננת היריון : אין להפסיק את השימוש בתכשיר טרם התייעצות עם הרופא המטפל.

יש להיוועץ עם הרופא המטפל טרם הכניסה להריון במידת האפשר, על מנת להקטין את הסיכון לתינוקך. הרופא שלך עשוי להחליט להקטין את המינון של ולפרואט או להעבירך לטיפול אחר לפני שתתחילי לנסות להרות. אם נכנסת להיריון, עליך להיות בפיקוח רפואי צמוד גם בשל מצבך הרפואי וגם על מנת לבדוק את התפתחות העובר. דברי עם הרופא שלך על נטילת חומצה פולית, כשאת מנסה להיכנס להיריון. נטילת חומצה פולית לפני היריון יכולה להקטין את הסיכון לפגמים בסגירת עמוד השדרה והפלות בשלב מוקדם, אשר קיים בכל ההריונות. אך מניעת פגמים מולדים בעזרת חומצה פולית אצל הנוטלות ולפרואט לא

<p>הוכחה עד היום. נקודות חשובות:</p> <ul style="list-style-type: none"> אל תפסיקי להשתמש באמצעי מניעה לפני שאת מתייעצת עם הרופא, ומסכמת אתו יחד תוכנית המשך טיפול שיאפשר לשלוט על האפילפסיה ולהקטין את הסיכון לעובר. ספרי לרופא אם את בהיריון או חושבת שאת עשויה להיות בהיריון <p>היריון לא מתוכנן בזמן הטיפול בואלפרואט ילדים שנחשפו לואלפרואט ברחם נמצאים בסיכון גבוה למומים מולדים קשים ולהפרעות התפתחותיות. אם את נוטלת ולפרואט ואת חושבת שאת עשויה להיות בהיריון, פני לרופא מיד. דברי עם הרופא שלך על נטילת חומצה פולית, כשאת מנסה להיכנס להיריון. נטילת חומצה פולית לפני היריון יכולה להקטין את הסיכון לפגמים בסגירת עמוד השדרה והפלות בשלב מוקדם, אשר קיים בכל ההריונות. אך מניעת פגמים מולדים בעזרת חומצה פולית אצל הנוטלות ולפרואט לא הוכחה עד היום.</p> <p>נקודות חשובות:</p> <ul style="list-style-type: none"> ספרי לרופא מיד אם את בהיריון או חושבת שאת עשויה להיות בהיריון אל תפסיקי את נטילת ולפרואט עד שהרופא לא יורה לך לעשות זאת <p>וודאי שקראת והבנת את המידע למטופלת שניתן לך ע"י הרופא. במקרה של שאלות התייעצי עם רופא או רוקח.</p> <p>הנקה אין להניק בעת הטיפול בדפלפט, אלא אם כן הומלץ אחרת ע"י הרופא. יש להיוועץ ברופא או ברוקח לפני תחילת טיפול בכל תרופה.</p>		
<p>שימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות בייחוד במידה והיא נלקחת בשילוב עם תרופות אחרות נגד אפילפסיה או תרופות הגורמות לישנוניות.</p> <p>אם אתה חווה תופעה זו או במידה והאפילפסיה שלך עדיין לא בשליטה ואתה ממשיך לסבול מפרכוסים, אין לנהוג או להשתמש במכונות מסוכנות. באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.</p>	<p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת ערנות. באשר לילדים יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.</p>	<p>נהיגה ושימוש במכונות</p>
<p>תרופה זו אינה מיועדת בדך כלל לילדים במשקל נמוך מ- 17 ק"ג.</p>	<p>אם נוטלת בטעות מינון</p>	<p>כיצד תשתמש בתרופה?</p>

<p>אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.</p> <p>הנך עלול לסבול מהתופעות הבאות:</p> <p>תרדמת, חולשת שרירים, ירידה ברפלקסים, התכווצות אישונים, פגיעה בנשימה, חמצת מטבולית, ירידה בלחץ דם והלם.</p> <p>אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש-אין ליטול מנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא.</p> <p>יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל.</p> <p>אם הנך מפסיק ליטול דפלטט</p> <p>אין להפסיק טיפול בדפלטט מבלי להתייעץ עם רופא, גם אם חל שיפור במצב בריאותך. הפסקת הטיפול צריכה להתבצע באופן הדרגתי.</p> <p>במידה והנך מפסיק טיפול בדפלטט באופן מדי או לא לפי הנחיית רופאך, הנך עלול להיות בסיכון מוגבר לפרוכוסים.</p>	<p>גבוה יותר הסימנים כוללים</p> <p>בין היתר: תחושת חולי, בחילות, אישוני העיניים הופכים להיות קטנים יותר, סחרחורת, אובדן הכרה, רפלקסים מוחלשים, חולשת שרירים, בעיות נשימה, כאבי ראש, פרכוסים, בלבול, אובדן זיכרון והתנהגות יוצאת דופן או בלתי הולמת, ירידה בלחץ הדם, בעיות במערכת הלב/כלי הדם/שוק,</p> <p>גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח.</p>	
<p><u>יש לפנות מיד לרופא אם אתה חווה את תופעות הלוואי הבאות-</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • תרופה זו יכולה לגרום למחלות בכבד (דלקת כבד) או בבלב (דלקת בלב), שעלולות להיות חמורות ולסכן חיים. תופעות אלו אינן שכיחות ויכולות להתחיל בפתאומיות עם חולשה, עייפות, אובדן תיאבון, תשישות, ישנוניות, שלעיתים מקושרת עם הקאה וכאב בטן. • במקרים נדירים, הופעת פריחה על העור, המלווה לעתים בהופעת שלפוחיות שעלולות לערב את אזור הפה (erythema multiforme), הופעת שלפוחיות עם היפרדות העור שיכולה להתפרס במהירות על פני כל הגוף ולסכן חיים (toxic epidermal necrolysis, Steven-Johnson syndrome). • תגובה אלרגית הכוללת: <ul style="list-style-type: none"> ○ נפיחות פתאומית של הפנים ו/או הצוואה שגורמת לקושי בנשימה ומסכנת חיים (אנגיואדמה) ○ תגובה אלרגית חריפה הכוללת תסמינים כגון חום, פריחה עורית, הגדלת בלוטות לימפה, פגיעה כלייתית, תוצאות בדיקות דם שאינן תקינות, כגון עלייה 	<p><u>יש לפנות מיד לרופא אם אתה חווה את תופעות הלוואי הבאות-</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • תגובה אלרגית – הסימנים עלולים לכלול פריחה, קשיי נשימה, התנפחות השפתיים, הפנים, הגרון או הלשון • התנהגות מוזרה - במיוחד אם תרופה זו נלקחת בשילוב עם פנוברביטל או אם מינון תרופה זו הועלה באופן פתאומי. • הופעה ספונטאנית של חבורות או דימומים, בעיות בקרישת דם. • בועות עם הפרדה של העור. • לעיתים נדירות תרופה זו יכולה לגרום למחלות בכבד או בלב. תופעות אלו לרב מתרחשות ב-6 חודשי הטיפול הראשונים. התופעות כוללות: בלבול, פרכוסים חוזרים, עייפות, נמנום, חוסר 	<p>תופעות לוואי</p>

בסוג תאי דם לבנים

(אאוזינופילים)

- התנהגות מוזרה - במיוחד אם תרופה זו נלקחת בשילוב עם פנוברביטל או אם מינון תרופה זו הועלה באופן פתאומי.
- הופעה ספונטאנית של חבורות או דימומים, בעיות בקרישת דם.

תופעות לוואי אפשריות נוספות:

מומים מולדים והפרעות בהתפתחות גופנית ונפשית (ראה פרק "הריון והנקה")

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד - (very common)
תופעות לוואי שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה:

- רעד, בחילות

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 100:

- ירידה בספירת תאי דם אדומים (אנמיה) וטסיות (Thrompocytopenia) עלייה במשקל
- הפרעות במערכת עצבים מוטורית (התסמינים כוללים: רעד, נוקשות גפיים וקשיי הליכה), לפעמים בלתי הפכיות. בחלק מהמקרים תופעות דמויות פרקינסון יכולות להיות הפיכות.
- ישנוניות, סחרחורת, פגיעה בזיכרון, כאבי ראש.
- תנועות מהירות ולא רצונית בעיניים פרכוסים.
- חירשות
- בתחילת הטיפול: שלשול, הקאות, כאבי בטן
- בעיות בחניכיים, במיוחד הגדלת גודל החניכיים (gingival hyperplasia)
- כאבים ונפיחות בפה, פצעים ותחושת צריבה (stomatitis)
- רגישות יתר, נשירת שיער
- רמות נמוכות של נתרן בדם (היפונטרמיה, תסמין של הפרשה לא תקינה של antidiuretic hormone)
- כאבים קשים בזמן מחזור
- בלבול, הזיות (ראיה או שמיעה של דברים שלא קיימים), תוקפנות, עצבנות, הפרעות קשב.
- פגיעה כבדית.
- דימום

תופעות לוואי שאינן שכיחות (Uncommon)
תופעות שמופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך

תיאבון, הקאות חוזרות, כאב בטן, דיכאון, עצבות, חולשה, בחילה, צהבת (עיניים צהובות או עור צהוב), בצקת, החמרה של האפילפסיה או הרגשה כללית לא טובה. הרופא יחליט אם יש צורך בבדיקות דם או אם יש צורך להפסיק או להחליף את הטיפול.

תופעות לוואי שכיחות מאוד:

בחילות, רעד.

תופעות לוואי שכיחות: שלשול, כאבי בטן, קהות חושים, נמנום, ישנוניות, זיכרון ירוד, כאבי ראש, תנועות לא רצונית מהירות של העיניים, היפונטרמיה – רמות נמוכות של נתרן בדם, עלייה במשקל, ירידה בשמיעה, אנמיה, תוקפנות, נשירת שיער זמנית, מחלות בחניכיים הזיות

תופעות לוואי לא שכיחות:

תרדמת, תופעות דמויות פרקינסון, אטקסיה, פריחה, שינויים במחזור החודשי, פגיעה מטבולית בעצמות (אוסטאופניה, אוסטאופרוזיס, שברים), כשל כלייתי, -שיעור יתר, הופעת מאפיינים גבריים אצל האישה, אקנה, הקרחה גברית, עליה ברמות הורמונים אנדרוגניים, שינויים-בשיער (מרקם, צבע, צמיחה וכו...), היפותרמיה (ירידה בטמפרטורת הגוף),

תופעות לוואי נדירות: פעילות פסיכומוטורית מוגברת, הפרעות למידה, פגיעה בפוריות הגבר, הרטבות לילה או חוסר שליטה במתן שתן, בעיות כליה, דמנציה הפיכה הפרעות קשב, הקאות, כאבי שרירים לא מוסברים עם שתן כה (רבדומיליזיס, פירוק רקמת שריר)

תופעות לוואי בשכיחות לא

ידועה: עלייה בתיאבון, עליה בצורך להטלת שתן, הפרעות במערכת העיכול.

1000:

ירידה בספירת כדוריות דם (כללית וכדוריות לבנות)

פגיעה בערנות, שיכולה להתפתח לתרדמת זמנית, עם נסיגה לאחר הפחתת המינון או הפסקת הטיפול

אנצפלופתיה

תחושת נימול/עקצוץ בגפיים.

קשיים בסנכרון תנועות.

קשיי נשימה וכאבים, עקב דלקת של רקמות מגנות בריאות (pleural effusion)

פריחה על העור

בעיות בשיער (שינויים במבנה השיער, בצבע שיער או בצמיחת שיער).

דווחו מקרים של פגיעה מטבולית בעצמות, כמו עצמות שהופכות להיות שבירות יותר (אוסטאופניה, ירידה במסת העצם (אסטואפורוזיס) ושברים. הייעוץ ברופא או הרוקח אם אתה נוטל טיפול ארוך טווח עם תרופות אנטי אפילפטיות, אם סובל או סבלת בעבר מאוסטאופורוזיס או אם אתה נוטל קורטיקוסטרואידים.

היפראנדרוגניזם (תסמינים כוללים שיעור יתר, התפתחות מאפיינים גבריים אצל אישה, אקנה, נשירת שיער גברית ועליית רמות אנדרוגן).

ירידה בחום גוף (היפותרמיה)

בצקות לא חמורות בגפיים.

היעדר ווסת

דלקת בכלי הדם

תופעות לוואי נדירות (rare), תופעות שמופיעות בעד 1 משתמשים מתוך 1000:

כשל בתפקוד מח העצם כולל ירידה בספירות תאי דם אדומים ולבנים, אנמיה (macrocytic).

ירידה בגורמי קרישה. הגורמים

לבדיקות קרישה שאינן תקינות (כגון: הארכת זמן הפרוטומבין וזמן

ה- INR).

חסר ברמות ויטמין B8 ביוטין / ביוטינידאז

דמנציה והפרעות קוגניטיביות שמופיעות בהדרגה ונסיגות מספר שבועות עד מספר חודשים אחרי הפסקת הטיפול.

בעיות כליה, קשיים או חוסר יכולת שליטה במתן שתן (הרטבות והרטבות לילה)

נזק לכליות (tubulointerstitial nephritis)

תגובה אוטו-אימונית, עם כאבים במפרקים, פריחה עורית

תופעות אלו חולפות בדרך כלל תוך זמן קצר לאחר תקופת ההסתגלות לתכשיר. אולם במידה שהן מתמשכות או מהוות מטריד, פנה/י לרופא.

תופעות לוואי ותגובות בין

תרופתיות בילדים ותינוקות:

על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעת לוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד/ה!

במשך הטיפול בתרופה זו ילדים צריכים להימנע מלקיחת תרופות המכילות אספירין (חומצה אצטיל סליצילית) תינוקות מתחת לגיל שנתיים וילדים הנוטלים יותר מתרופה אחת כנגד הפרכוסים יהיו בעלי נטיה מוגברת לפתח תופעות לוואי רציניות. ראה לעיל תופעות לוואי ותגובות בין תרופתיות מיוחדות/ אזהרות שפורטו.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

<p>(systemic lupus erythematosus) ונום (erythematosus)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ כאבי שרירים, חולשת שרירים שיכולה להיות קשה (rhabdomyolysis) ▪ תת פעילות בלטת התריס. ▪ פגיעה במוח העצם מסוג Myelodysplastic syndrome ▪ שחלות פוליציסטיות, פגיעה בפוריות הגבר ▪ פעילות פסיכומטורית מוגברת, הפרעות למידה, התנהגות לא תקינה. <p>בכל מקרה שבו הנך מרגיש תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, אם תופעת לוואי מהווה מטרד או מחמירה או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p> <p>ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות www.health.gov.il או ע"י כניסה לקישור: https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il@moh.gov.il</p>		
---	--	--

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמורות המבוקשות על רקע צהוב שינויים שאינם בגדר החמורות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.....11/11/2015.....

- ✓ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת הרישום, תעודת האיכות וטופס פרטי התכשיר העדכני).
- ✓ כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום.
- ✓ קיים עלון לרופא והוא מעודכן בהתאם.
- ✓ אסמכתא לבקשה: העלון לצרכן לתכשיר דפלפט כרונו המאושר ב- ישראל

האסמכתא מצ"ב.

- ✓ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב- ישראל _____
 - ✓ אני, הרוקחת הממונה של חברת _____ כצט תעשיות כימיות בע"מ _____ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים, מלבד אלה שסומנו בהצעת העלון.
 - ✓ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.
- עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו'). במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת- יש לציין זאת.

חתימת הרוקח הממונה (שם וחתימה):

.....