



אפריל 2022

אתר ייצור תרופות
רח' הקדמה 3
א. תעשיה
קרית מלאכי 8305769

Pharmaceutical Plant
3 Hakidma St.
Kiryat Malachi 8305769
Israel

Tel. +972-8-8607600
Fax. +972-8-8583956

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: עדכון עלונים לצרכן ולרופא לתכשירים

דפלפט 200, 500 מ"ג טבליות בציפוי אנטרי, סירופ ותמיסה

אנו מבקשים להודיעכם כי העלונים לצרכן ולרופא של התכשירים שבנדון עודכנו. כמו כן עודכן כרטיס המידע הבטיחותי למטופלת - דפלפט עדכונים אלה כוללים החמרות.

ההתוויות המאושרות:

Depalept is indicated for the treatment of generalized or partial epilepsy secondary generalized epilepsy and mixed forms of epilepsy.

הרכב וחוזק חומר פעיל:

Sodium valproate	200 mg/tab
Sodium valproate	500 mg/tab
Syrup: Sodium Valproate	200 mg/5ml
Oral Solution: Sodium Valproate	200 mg/1ml

בפירוט שלהלן מובא המידע בו בוצעו שינויים מהותיים בלבד. תוספת טקסט או טקסט בעל שינוי משמעותי מסומן בצבע.

העדכונים בעלון לרופא נעשו בסעיפים הבאים:

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

+ Metamizole

Metamizole may decrease valproate serum levels when co-administered, which may result in potentially decreased valproate clinical efficacy.

Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) and consider monitoring valproate serum levels as appropriate.



4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Teratogenicity and neuro-developmental effects

Both valproate monotherapy and valproate polytherapy including other antiepileptics are frequently associated with abnormal pregnancy outcomes. **show an increased risk of major** ~~Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate may be associated with a greater risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in both valproate monotherapy and polytherapy compared to the population not exposed to valproate.~~ Valproate was shown to cross the placental barrier both in animal species and in humans (see section 5.2). In animals, teratogenic effects have been demonstrated in mice, rats and rabbits (see section 5.3).

- **Congenital malformations**

A meta-analysis (including registries and cohort studies) **showed that about 11%** of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy **had major** congenital malformations. This is greater than the risk of major malformations in the general population (about 2-3%).

The risk of major congenital malformations in children after *in utero* exposure to anti-epileptic polytherapy including valproate is higher than that of anti-epileptic drugs polytherapy not including valproate.

This risk is dose-dependent in valproate monotherapy, and available data suggest it is dose-dependent in valproate polytherapy. However a threshold dose below which no risk exists cannot be established.

In utero exposure to valproate may result in congenital eye disorders (including coloboma and microphthalmia), which were reported in association with other congenital anomalies. These congenital eye disorders may affect visual ability.

- **Neuro-developmental disorders**

Studies have shown that exposure to valproate *in utero* increases the risk of neuro-developmental disorders in exposed children. The risk of neurodevelopmental disorders (including that of autism) seems to be dose-dependent **when valproate is used in monotherapy** 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.~~

When valproate is administered in polytherapy with other anti-epileptic drugs during pregnancy, the risks of neurodevelopment disorders in the offspring were also significantly increased as compared with those in children from general population or born to untreated epileptic mothers.

The period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.

When valproate is administered in monotherapy, studies in pre-school 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.

Fertility

~~..... Case reports indicate that fertility dysfunctions are reversible after treatment discontinuation.~~ Fertility disorders are in some cases reversible at least 3 months after discontinuing treatment. Furthermore, a limited number of the cases reported suggest that fertility disorders may improve in the event that the dose is significantly reduced. However, in other cases, the reversibility of male infertility is unknown.



4.8. Undesirable effects

Reproductive system and breast disorders

- Rare: **male infertility** **impact on spermatogenesis (in particular, decreased sperm motility)**—(see section 4.6),

5.3. Preclinical safety data

Reproductive toxicity

In repeated dose toxicity studies, testicular degeneration/atrophy, abnormal spermatogenesis and a decrease in testes weight were reported in adult rats and dogs after oral administration starting at doses of 1 250 mg/kg/day and 150 mg/kg/day, respectively.

In juvenile rats, the decrease in testes weight was only observed at doses exceeding the maximum tolerated dose (from 240 mg/kg/day by intraperitoneal or intravenous route) and with no associated histopathological changes. No effects on the male reproductive organs were noted at tolerated doses (up to 90 mg/kg/day). Based on these data, juvenile animals were not considered to be more susceptible than adults to testicular disorders. Relevance of the testicular findings to paediatric population is unknown.

In a fertility study in rats, valproate administration at doses up to 350 mg/kg/day did not alter male reproductive performance. However, male infertility has been identified as adverse reactions in humans (see sections 4.6 and 4.8).

העדכונים בעלון לצרכן נעשו בסעיפים הבאים:

2. לפני שימוש בתרופה:

אינטראקציות/ תגובות בין תרופתיות:

- תרופות המכילות מטמיזול/ דיפירון (לטיפול בחום ובכאבים)

הריון, הנקה ופוריות

הסיכונים של ואלפרואט כאשר ניטל בזמן הריון:

- ואלפרואט עלול להזיק לעובר כאשר ניטל בזמן הריון. הסיכון עולה עם המינון, אך קיים בכל המינונים. גם כאשר ואלפרואט ניטל בשילוב עם תרופות אחרות לטיפול באפילפסיה.
- המומים המולדים הנפוצים ביותר שדווחו כוללים *spina bifida* (פגם התפתחותי בו עמוד השדרה אינו מתפתח בצורה תקינה), עיוותים בפנים, בשפה עליונה, בחך ובגולגולת; מומים בלב, בכליות, בדרכי השתן ובאיברי המין; מומים בגפיים ומעורבות של מומים מרובים אחרים המשפיעים על מגוון איברים וחלקים בגוף. מומים מולדים עלולים להוביל למוגבלויות שעשויות להיות חמורות.
- עיוותים בעיניים שיכולים להשפיע על הראייה דווחו בילדים שנחשפו לוואלפרואט ברחם.

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי נדירות (rare) - תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000:

- עקרות בגברים, הפיכה באופן כללי לאחר, לכל הפחות, 3 חודשים מהפסקת הטיפול והפיכה באופן פוטנציאלי לאחר הפחתת מינון. אל תפסיק טיפול מבלי להיוועץ קודם ברופא ירידה בתנועת הזרע

העדכונים בכרטיס המידע הבטיחותי למטופלת:

עיוותים בעיניים שיכולים להשפיע על הראייה דווחו בילדים שנחשפו לוואלפרואט ברחם



העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד
הבריאות <http://www.health.gov.il>.
ניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לחברת כצט בע"מ, רח' החרש 4 הוד השרון, 09-7626323

בברכה,
אלון אופיר
רוקח ממונה
כצט תעשיות כימיות בע"מ