

15.11.2015

Valporal Capsules (Valproic acid 200mg)

Valporal Syrup (Sodium valproate 200mg/5ml)

Risk of abnormal pregnancy outcomes

Dear Healthcare professional,

This letter is sent in agreement with Israeli Ministry of Health to inform you of important new information and strengthened warnings related to safety of medicines related to valproate

עיקרי הדברים :

- ילדים לאימהות שנטלו ואלפרואט במהלך ההיריון נמצאים בסיכון גבוה להפרעות התפתחותיות קשות (עד 30-40% מהמקרים) ומומים מולדים (בערך 11% מהמקרים).
- ילדים לאמהות שנטלו ואלפרואט במהלך ההיריון מאובחנים לעתים קרובות יותר פי 3-5 בהפרעות מהספקטרום האוטיסטי
- יש לרשום ואלפרואט לבנות, נערות, נשים בגיל הפוריות או נשים הרות, רק במידה וטיפולם אחרים אינם יעילים או אינם נסבלים.
- טיפול בואלפרואט יינתן ויפוקח ע"י רופא המנוסה בטיפול באפילפסיה או בהפרעה דו-קוטבית
- יש לדון עם מטופלות בגיל הפוריות בנוגע לאמצעי מניעה יעילים במהלך הטיפול בולפרואט
- יש לבחון טיפולים חלופיים עבור נשים המקבלות ולפרואט והמתכננות הריון. יש לבצע הערכת טיפול תקופתית ולשקול בקפדנות את התועלת מול סיכון אפשרי בנשים בגיל הפוריות.
- לתכשיר קיים כרטיס מידע בטיחותי למטופלת אשר דן בסיכונים האפשריים בנטילת ולפרואט במהלך ההיריון

Summary for abnormal pregnancy outcomes

- **Children exposed in utero to valproate are at a high risk of serious developmental disorders (in up to 30-40% of cases) and/or congenital malformations (in approximately 11% of cases)**
- **Valproate should not be prescribed to female children, female adolescents, women of childbearing potential or pregnant women unless other treatments are ineffective or not tolerated.**
- **Valproate treatment must be started and supervised by a doctor experienced in managing epilepsy or bipolar disorder.**
- **Carefully balance the benefits of valproate treatment against the risks when prescribing valproate for the first time, at routine treatment reviews, when a female child reaches puberty and when a woman plans a pregnancy or becomes pregnant.**

Further information on the safety concern and the recommendations

Risk of abnormal pregnancy outcomes

Valproate is associated with a dose-dependent risk of abnormal pregnancy outcomes, whether taken alone or in combination with other medicines. Data suggest that when valproate is taken for epilepsy with other medicines, the risk of abnormal pregnancy outcomes is greater than when valproate is taken alone.

- The risk of congenital malformations is approximately 11 % while 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/or walking, have low intellectual abilities, poor language skills and memory problems^{1,2,3,4,5}.
- Intelligence quotient (IQ) measured in a study of 6 years old children with a history of valproate exposure in utero was on average 7-10 points lower than those children exposed to other antiepileptics⁶.
- Available data show that children exposed to valproate in utero are at increased risk of autistic spectrum disorder (approximately three-fold) and childhood autism (approximately five-fold) compared with the general study population
- Limited data suggests that children exposed to valproate in utero may be more likely to develop symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)^{7,8,9}.

Given these risks, valproate for the treatment of epilepsy or bipolar disorder should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated.

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

Carefully balance the benefits of valproate treatment against the risks when prescribing valproate for the first time, at routine treatment reviews, when a female child reaches puberty and when a woman plans a pregnancy or becomes pregnant.

If you decide to prescribe valproate to a woman of child-bearing potential, she must use effective contraception during treatment and be fully informed of the risks for the unborn child if she becomes pregnant during treatment with valproate.

Treatment during pregnancy

If a woman with epilepsy or bipolar disorder who is treated with valproate plans a pregnancy or becomes pregnant, consideration should be given to alternative treatments.

If valproate treatment is continued during the pregnancy:

- The lowest effective dose should be used and the daily dose should be divided into several small doses to be taken throughout the day. The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment forms;
- Initiate specialised prenatal monitoring in order to monitor the development of the unborn, including the possible occurrence of neural tube defects and other malformations.
- Folate supplementation before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects common to all pregnancies. However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.

Call for reporting

This medicinal product is subject to additional monitoring.

Any suspected adverse events must be reported to the National Spontaneous Reporting System according to the National Regulation by using a form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il>) or by email (adr@MOH.HEALTH.GOV.IL).

Company contact point for additional reporting:

Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel, Tel. 03-6864506; email: Safety.Israel@tevapharm.com

Annexes

Relevant sections of the Product Information that will be revised:

- 4.2 Posology
- 4.4 Special warnings and special precautions for use
- 4.6 Pregnancy and lactation

15.11.2015

Valporal Capsules (Valproic acid 200mg)
Valporal Syrup (Sodium valproate 200mg/5ml)

סיכונים אפשריים בטיפול בתכשירים המכילים Valproic acid/Valproate בנשים בגיל הפוריות

במסגרת הטיפול התרופתי הנך מקבלת את התכשיר Valporal המכיל את החומר הפעיל Valproic acid/Sodium Valproate. נטילת Valporal במהלך ההיריון עלולה להזיק לעובר.

נמצא כי ילודים לאימהות שנטלו סודיום ואלפרואט/חומצה ואלפרואית במהלך ההיריון:

- נמצאים בסיכון מוגבר להפרעות התפתחותיות קשות (כ-30 עד 40% מהמקרים) ולמומים מולדים (בערך 11% מהמקרים).
- נולדים עם פגמים מולדים בסיכון של בערך 11 תינוקות מתוך 100 וזאת בהשוואה ל-2-3 תינוקות מתוך 100 בשאר האוכלוסייה.
- מאובחנים לעיתים קרובות יותר (פי 3-5) עם הפרעות מהספקטרום האוטיסטי.
- אם הנך בגיל הפוריות, עלייך לוודא שאת משתמשת באמצעי מניעה יעיל
- במידה ואת מתכננת להרות, אל תפסיקי להשתמש באמצעי המניעה שלך לפני שתשוחחי עם הרופא שלך ויחד תתכננו כיצד להבטיח שהאפילפסיה/ההפרעה הדו-קוטבית שלך תהיה בשליטה והסיכונים לתינוקך יופחתו.
- ספרי לרופא שלך באופן מיידי אם הנך בהיריון או חושבת שיייתכן שאת בהיריון.
- אל תפסיקי ליטול ואלפורל אלא אם הרופא אמר לך לעשות זאת.
- במידה ויש לך שאלות נוספות, אנא פני לרופא המטפל

15.11.2015

ספרון מידע למטופלת

Valporal Capsules (Valproic acid 200mg)

Valporal Syrup (Sodium valproate 200mg/5ml)

המידע המופיע בספרון זה מיועד לנשים אשר קיבלו מרשם עבור ואלפורל ואשר יכולות להיכנס להיריון (הינן בגיל הפוריות). קראי ספרון זה יחד עם העלון לצרכן המצורף לאריזת התרופה ואם יש לך שאלות כלשהן, שוחחי עם הרופא שלך או עם הרוקח.

•שמרי ספרון זה. ייתכן שתצטרכי לקרוא אותו שוב.

סיכונים לעובר

ואלפורל עלול להזיק לעובר כאשר נלקח על ידי אישה במהלך ההיריון.

אם הנך אישה בגיל הפוריות, על הרופא לרשום עבורך ואלפורל אך ורק אם אין תרופה אחרת המועילה לך.

לפני שתקבלי מרשם עבור תרופה זו, הרופא יסביר לך מה עלול לקרות לתינוקך אם תיכנסי להיריון בעודך נוטלת ואלפורל. אם תחליטי בשלב מאוחר יותר שברצונך להרות, אל תפסיקי ליטול את התרופה שלך עד שתשוחחי על כך עם רופאך ותחליטו על תכנית להחלפת התרופה לאחרת, אם הדבר אפשרי.

באם נלקח כתרופה יחידה או עם תרופה נוספת לאפילפסיה, נראה כי ואלפורל נושא סיכון גבוה יותר לעומת תרופות אחרות לאפילפסיה אם נלקח במהלך ההיריון. ככל שהמינון גבוה יותר, הסיכונים גבוהים יותר, אך הסיכון קיים בכל המינונים.

התרופה עלולה לגרום למומים מולדים חמורים ויכולה לפגוע בתהליך ההתפתחות של הילד כאשר

הוא גדל. מומים מולדים כוללים שדרה שסועה (*spina bifida*) - (כאשר העצמות בעמוד השדרה אינן

מתפתחות כראוי); עיוותים בפנים ובגולגולת; עיוותים בלב, בכליות, בדרכי השתן ובאברי המין; מומים בגפיים.

אם תיקחי ואלפורל במהלך ההיריון, הנך בסיכון גבוה יותר לעומת נשים אחרות ללידת ילד עם מומים מולדים המצריכים טיפול רפואי. מאחר ו-ואלפורל נמצא בשימוש שנים רבות, ידוע כי בנשים הנוטלות ואלפורל כ-11 תינוקות מתוך כל 100 יסבלו ממומים מולדים. זאת בהשוואה ל-2-3 תינוקות מתוך כל 100 הנולדים בשאר האוכלוסייה.

ההערכה היא שעד 30-40% מהילדים לפני גיל בית הספר אשר אימותיהם נטלו ואלפורל במהלך ההיריון, עלולים לסבול מבעיות התפתחות בגיל הרך. ילדים אלו עלולים לסבול מעיכוב בתחילת הליכה ודיבור, מיכולת שכלית נמוכה יותר, ומקשיים בשפה ובזיכרון.

הפרעות בספקטרום האוטיסטי ואוטיזם של הילדות מאובחנים בשכיחות גבוהה יותר בילדים אשר נחשפו לואלפורל וישנן ראיות מסוימות לפיהן ילדים עלולים להיות בסיכון מוגבר לפתח תסמינים של הפרעת קשב והיפראקטיביות (ADHD).

לפני ובמהלך הטיפול בואלפורל

•עליך לוודא שאת משתמשת באמצעי מניעה יעיל

•ספרי לרופא באופן מיידי אם הנך בהיריון או חושבת שייתכן שאת בהיריון.

הרופא שלך יסביר לך מהם הסיכונים לעובר במידה ותיכנס להיריון.

במידה והנך חושבת לנסות להיכנס להיריון, אין להפסיק ליטול ואלפורל או את האמצעי למניעת היריון עד שתשוחחי על כך עם הרופא שרשם לך את התרופות. עליך לשוחח עם הרופא שלך זמן מספיק לפני שתיכנסי להיריון כדי שתוכלי לנקוט במספר פעולות על מנת שההיריון שלך יעבור באופן חלק ככל האפשר והסיכונים לך ולעובר שלך יופחתו עד כמה שניתן.

ייתכן שהרופא שלך יצטרך לשנות את המינון של ואלפורל או להחליף את הטיפול בתרופה אחרת לפני שתתחילי לנסות להיכנס להיריון. אם תיכנסי להיריון, תהיי במעקב צמוד מאוד הן לצורך הטיפול באפילפסיה/בהפרעה הדו-קוטבית והן כדי לעקוב אחר התפתחות העובר שלך.

שאלי את הרופא שלך בנוגע לנטילת חומצה פולית בזמן שתנסי להרות. חומצה פולית יכולה להפחית סיכון להפלה מוקדמת הקיים בכל היריון ואת הסיכון לשדרה שסועה- (spina bifida).

עם זאת, לא סביר כי היא תפחית את הסיכון למומים מולדים המקושרים לשימוש בואלפורל.