

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Δ

Eftil[®], 50 mg/mL, sirup
INN: valproinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

100 mL sirupa sadrži:
valproinska kiselina 5,0 g

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: propilparahidroksibenzoat; metilparahidroksibenzoat; sorbitol 70% (kristališući); saharoza, rastvor 67%.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup je bistra sirupasta tečnost, svetlo žute boje, mirisa na višnju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Eftil sirup se primenjuje u lečenju:
- Generalizovane, parcijalne ili drugih vrsta epilepsije.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Eftil sirup je namenjen za oralnu upotrebu.
Preporučena dnevna doza varira u skladu sa uzrastom i telesnom masom pacijenta.
Dnevna doza se daje podeljena u dve doze.

Pacijenti kod kojih je postignuta adekvatna kontrola napada primenom leka Eftil tableta sa produženim oslobađanjem mogu da se prevedu na druge formulacije sa brzim ili produženim oslobađanjem u ekvivalentnoj dozi.

Doziranje

Uobičajeno doziranje je sledeće:

Odrasle osobe

Inicijalna dnevna doza iznosi 600 mg na dan, nakon čega se doza postepeno povećava za 200 mg u trodnevnom intervalu, do uspostavljanja kontrole napada. Uobičajene dnevne doze se nalaze u rasponu od 1000 - 2000 mg, odnosno 20 - 30 mg/kg telesne mase. Ukoliko ove doze nisu dovoljne za postizanje odgovarajuće kontrole bolesti, doza može postepeno da se povećava do 2500 mg/dan.

Devojčice i žene u reproduktivnom dobu

Lečenje lekom Eftil sirup mora da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u lečenju epilepsije. Lečenje valproatima se sme zapoceti kod devojčica i žena u reproduktivnom periodu samo ukoliko druge terapijske opcije nisu bile efikasne ili ukoliko ih pacijentkinje ne podnose (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Valproati se propisuju i izdaju u skladu sa Programom prevencije valproata u trudnoći (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Lek Eftil je poželjno propisati u monoterapiji i u najmanjoj efikasnoj dozi, po mogućnosti u formulaciji sa produženim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podeliti na najmanje dve pojedinačne doze (videti odeljak 4.6).

Deca

Lek Eftil sirup je prikladnija formulacija za primenu kod dece mlađe od 11 godina u odnosu na drugi oralni farmaceutski oblik.

Deca telesne mase veće 20 kg

Inicijalna doza treba da iznosi 400 mg/dan (nezavisno od telesne mase) sa postepenim povećanjem do postizanja kontrole napada, što je obično u opsegu od 20-30 mg/kg telesne mase dnevno. Ukoliko se u okviru ovog opsega ne postigne adekvatna kontrola napada, doza se može povećati do 35mg/kg telesne mase dnevno.

Deca telesne mase manje od 20 kg

Uobičajena doza iznosi 20 mg/kg/dan. U težim oblicima bolesti doza može da se poveća, ali isključivo kod pacijenata kod kojih se prati koncentracija valproinske kiseline u krvi. Redovno kliničko praćenje i praćenje hematoloških parametara je neophodno kod dece kod koje su za kontrolu napada potrebne doze valproinske kiseline veće od 40 mg/kg/dan.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika valproinske kiseline je izmenjena kod starijih pacijenata, ove promene imaju ograničeni klinički značaj. Shodno tome, doziranje kod starijih pacijenata se određuje na osnovu postignute kontrole napada. Kod starijih pacijenata se povećava volumen distribucije, a zbog smanjenog vezivanja za albumin, u serumu se povećava procenat slobodne frakcije leka. Ovo može uticati na kliničku interpretaciju koncentracije valproinske kiseline u plazmi.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjenje doze leka, ili povećanje doze leka kod pacijenata na hemodijalizi. Valproat se može ukloniti dijalizom (videti odeljak 4.9). Doziranje treba prilagoditi u skladu sa kliničkim praćenjem pacijenta (videti odeljak 4.4).

Kombinovana terapija

Kod pacijenata na terapiji drugim antiepilepticima, doza antiepileptika se postepeno smanjuje uz istovremeno postepeno uvođenje leka Eftil sirup, tako da se optimalna doza postigne za oko 2 nedelje. U nekim slučajevima je potrebno da se doza valproinske kiseline poveća za 5-10 mg/kg/dan ukoliko se primenjuje istovremeno sa antikonvulzivima koji indukuju aktivnost enzima jetre (npr. fenitoin, fenobarbital i karbamazepin). Nakon prestanka primene induktora napadi mogu da se kontrolišu manjom dozom valproinske kiseline. Ukoliko se valproinska kiselina primenjuje istovremeno sa barbituratima i naročito ukoliko postoji sedativno dejstvo (posebno kod dece), doziranje barbiturata treba smanjiti.

Kod dece kod koje su neophodne doze veće od 40 mg/kg/dan u cilju kontrole napada, neophodno je redovno praćenje biohemijskih i hematoloških parametara.

Optimalna doza se uglavnom određuje na osnovu kliničkog odgovora pacijenta i nije neophodno rutinsko merenje koncentracije valproinske kiseline u plazmi. Međutim, merenje koncentracije u plazmi može biti korisno ukoliko doza nije terapijski efikasna ili se sumnja na pojavu neželjenih dejstava (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Lek Eftil je kontraindikovan u sledećim situacijama:

- tokom trudnoće, osim ukoliko ne postoji odgovarajuća alternativna terapija (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- kod žena koje su u reproduktivnom periodu, osim ukoliko uslovi Programa prevencije trudnoće nisu ispunjeni (videti odeljke 4.4 i 4.6);

- preosetljivost na aktivnu supstancu leka ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- aktivna bolest jetre,
- ukoliko tokom lične ili porodične istorije bolesti postoji teška disfunkcija jetre, posebno ukoliko je povezana sa primenom leka,
- porfirija,
- Valproati su kontraindikovani za primenu kod pacijenata kod kojih je poznato da imaju poremećaje na nivou mitohondrija a koji su izazvani mutacijom nuklearnog gena koji kodira mitohondrijalni enzim polimerazu gama (POLG), npr. *Alpers-Huttenlocher* sindrom ili kod dece mlađe od 2 godine kod kojih se sumnja da boluju od poremećaja povezanog sa POLG-om (videti odeljak 4.4),
- pacijenti za koje se zna da boluju od poremećaja u ciklusa uree (videti odeljak 4.4),
- pacijenti sa ne korigovanim sistemskim primarnim nedostatkom karnitina (videti odeljak 4.4 Pacijenti sa rizikom od hipokarnitinemije).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Program prevencije trudnoće

Valproat ima veliki teratogeni potencijal i deca izložena valproatu *in utero* imaju veliki rizik za pojavu kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja (videti odeljak 4.6).

Lek Eftil je kontraindikovan u sledećim situacijama:

Terapija epilepsije

- tokom trudnoće, osim ukoliko ne postoji drugi alternativni način terapije (videti odeljke 4.3 i 4.6),
- kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko uslovi Programa prevencije trudnoće nisu ispunjeni (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Uslovi Programa prevencije trudnoće:

Lekar koji propisuje lek mora da obezbedi da:

- su individualne okolnosti procenjene za svaki slučaj ponaosob, da je pacijentkinja bila uključena u diskusiju, garanciju njenog angažovanja, da su razmotrene terapijske opcije kao i uverenje da je ona shvatila koliki je rizik i koje su mere potrebne za minimizaciju rizika,
- se potencijal za nastanak trudnoće procenjuje kod svih pacijenatkinja,
- je pacijentkinja razumela i prihvatila rizik od moguće pojave kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja uključujući i važnost rizika za decu koja su izložena dejstvu valproatu *in utero*,
- pacijentkinja razume važnost podvrgavanja testu na trudnoću pre započinjanja terapije kao i tokom terapije ukoliko je potrebno,
- je pacijentkinji predočena važnost u vezi primene kontracepcije i da je spremna da se pridržava primene efikasnih mera kontracepcije (za više detalja molimo pogledajte deo koji se odnosi na kontracepciju u ovom upozorenju), bez prekida tokom celokupnog trajanja terapije valproatom,
- pacijentkinja shvata značaj potrebe za povremenim ponovnim razmatranjem propisane terapije od strane lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju epilepsije (makar na godišnjem nivou),
- pacijentkinja shvata značaj potrebe da se konsultuje sa svojim lekarom, kada bude planirala trudnoću, kako bi se obezbedilo pravovremeno razmatranje i prelazak na druge alternativne terapije pre začeća i pre nego što se kontracepcija prekine,
- pacijentkinja shvata značaj potrebe za hitnom konsultacijom sa svojim lekarom u slučaju trudnoće,
- je pacijentkinja dobila Vodič za pacijenta,
- je pacijentkinja potvrdila da je razumela koji su rizici i neophodne mere predostrožnosti u vezi sa primenom valproata treba preduzeti (Godišnji obrazac procene rizika).

Ovi uslovi se takođe tiču žena koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim u slučaju kada lekar koji propisuje lek smatra da postoje ubedljivi razlozi koji ukazuju da nema rizika za trudnoću.

Devojčice

- Lekar koji propisuje lek mora da se pobrine da roditelji/ staratelji devojčica koje su na terapiji ovim lekom razumeju da je potrebno da obaveste lekara specijalistu čim devojčica dobije prvu menstruaciju,
- Lekar koji propisuje lek mora da se pobrine da roditelji/ staratelji devojčica koje su dobile menstruaciju dobijaju sveobuhvatne informacije o rizicima za pojavu kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja uključujući i važnost ovih rizika za decu koja su izložena valproatu *in utero*,
- Kod pacijentkinja koje su dobile menstruaciju, lekar specijalista koji propisuje lek mora na godišnjem nivou ponovo da procenjuje potrebu za terapijom valproatom i da razmotri druge odgovarajuće načine i mogućnosti lečenja. Ako je valproat jedina pogodna terapija, treba razmotriti potrebu za upotrebom efikasne kontracepcije i svih drugih uslova u programu prevencije trudnoće. Lekar specijalista treba da učini sve što je u njegovoj moći da se deca ženskog pola prebace na druge alternativne načine lečenja pre nego što odrastu.

Testovi za utvrđivanje trudnoće

Trudnoća mora biti isključena pre započinjanja terapije valproatom. Terapija valproatom se ne sme započeti kod žena u reproduktivnom periodu bez dokaza o negativnim rezultatima testa za utvrđivanje trudnoće (laboratorijski testovi na trudnoću iz krvne plazme), koji je potvrdio zdravstveni radnik, kako bi se isključila neadekvatna upotreba leka u trudnoći.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu kojima je propisan valproat moraju koristiti efikasne mere kontracepcije, tokom celokupnog trajanja terapije valproatom, bez prekida. Ovim pacijentkinjama se moraju pružiti sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće i treba ih uputiti na konsultacije o kontracepciji ukoliko ne koriste efikasne metode kontracepcije. Trebalo bi da se koristi najmanje jedna efikasna metoda kontracepcije (poželjno bi bilo sredstvo na koje korisnik nema uticaja, kao što su intrauterina medicinska sredstva ili implantati) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući i metodu barijere. U svakom slučaju, treba proceniti individualne okolnosti prilikom izbora metode kontracepcije i uključiti pacijentkinju u diskusiju, kako bi bili sigurni u angažman i njeno slaganje sa odabranim merama. Za slučaj da je prisutna amenoreja, pacijentkinja mora da prati sve savete o efikasnim merama kontracepcije.

Lekovi koji sadrže estrogen

Istovremena primena sa lekovima koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, može dovesti do smanjene efikasnosti valproata (videti odeljak 4.5). Lekar koji propisuje lek mora pratiti klinički odgovor na lečenje valproatom (kontrola epileptičnih napada ili kontrola raspoloženja) prilikom započinjanja ili prekida terapije lekovima koji sadrže estrogen.

Suprotno ovome, valproat ne smanjuje efikasnost hormonskih kontraceptiva.

Godišnja revizija terapije od strane lekara specijaliste

Lekar specijalista bi trebao najmanje jednom godišnje da ponovo razmotri opravdanost primene valproata kao najprikladnije terapije za pacijenta. Lekar treba da razgovara sa pacijentkinjom o uslovima iz Godišnjeg obrasca procene rizika, na samom početku terapije kao i tokom svakog godišnjeg pregleda i da se uveri da pacijentkinja ima dovoljno saznanja o njegovom sadržaju.

Planiranje trudnoće

Za indicaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, lekar specijalista koji ima iskustva u lečenju epilepsije, mora ponovo da proceni opravdanost primene terapije valproatom i razmotri druge alternativne

načine lečenja. Treba uložiti maksimalan napor za prelazak na druge alternativne načine terapije pre nego što dođe do začeca ili se prekine kontracepcija (videti odeljak 4.6). Ako prelazak nije moguć, žena treba da dobije dodatne savete u vezi sa rizicima o delovanju valproata na nerođeno dete koji će joj pomoći pri donošenju odluke u vezi sa planiranjem porodice.

U slučaju trudnoće

Ukoliko žena koja koristi valproat zatrudni, mora se odmah uputiti lekaru specijalisti da ponovo razmotri terapiju valproatom i eventualne druge načine lečenja. Pacijentkinja čija trudnoća može biti ugrožena primenom valproata kao i njihove partnere i treba uputiti kod genetičara u centru za planiranje porodice na evaluaciju i savetovanje u vezi sa izloženom trudnoćom (videti odeljak 4.6).

Farmaceut mora da osigura sledeće

- da je pacientkinja dobila Karticu za pacientkinju uz svako izdavanje leka i da pacientkinje razumeju njegov sadržaj,
- da je pacientkinja dobila savet da ne prestaje sa primenom valproata i da se odmah obrati lekaru specijalisti ukoliko planira ili sumnja na trudnoću.

Edukativni materijali

U cilju pružanja pomoći zdravstvenim radnicima i pacijentima u izbegavanju izloženosti valproatu tokom trudnoće, nosilac dozvole za lek obezbedio je edukativni materijal kojim dodatno skreće pažnju na upozorenja i pruža smernica u vezi sa primenom valproata kod žena u reproduktivnom periodu i podacima o programu prevencije trudnoće. Vodič za pacientkinje i Karticu za pacijente treba obezbediti svim ženama u reproduktivnom period koje uzimaju valproat.

Potrebno je koristiti Godišnji obrazac procene rizika na početku terapije i tokom svakog godišnjeg revidiranja terapije valproatom od strane lekara specijaliste.

Prekid terapije može dovesti do trenutnog relapsa simptoma bolesti; zato treba voditi računa pri donošenju odluke o obustavi uzimanja leka.

Karbapenemi

Ne preporučuje se istovremena primena karbapenema i valproata/valproinske kiseline (videti odeljak 4.5).

Posebna upozorenja

Teško oštećenje jetre

Uslovi nastanka:

Teško oštećenje jetre, uključujući i insuficijenciju jetre koja može imati smrtni ishod je primećeno u pojedinačnim slučajevima.

Iskustvo sa epilepsijom je pokazalo da u grupu najrizičnijih pacijenata, posebno u slučajevima primene višestruke antikonvulzivne terapije, spadaju odojčad i deca uzrasta do 3 godine kao i ona koja imaju teške konvulzivne poremećaje, organsko oboljenje mozga, mentalnu retardaciju i (ili) urođene metaboličke poremećaje koji uključuju mitohondrijalne poremećaje kao što su deficijencija karnitina, poremećaji ciklusa uree, POLG mutacije (videti odeljke 4.3 i 4.4) ili degenerativna oboljenja.

Nakon treće godine života incidenca nastanka disfunkcije jetre se značajno i progresivno smanjuje sa godinama.

U najvećem broju slučajeva, ovakva oštećenja jetre javila su se tokom prvih 6 meseci terapije, pri čemu je period najvećeg rizika bio od 2. – 12. nedelje.

Znaci koji ukazuju na disfunkciju:

Klinički simptomi su najvažniji za ranu dijagnozu. Posebno treba uzeti u obzir sledeća stanja, koja mogu da dovedu do žutice, i to posebno kod rizične grupe pacijenata (videti iznad "Uslovi nastanka"):

- nespecifični simptomi, koji se obično naglo pojave, kao što su astenija, malaksalost, anoreksija, letargija, edem i pospanost, koji su ponekad udruženi sa povraćanjem koje se ponavlja i bolom u stomaku;
- kod pacijenata sa epilepsijom ponovno pojavljivanje konvulzivnih napada.

Ovo su indikacije za trenutnu obustavu leka.

Pacijente (ili u slučaju dece, njihove porodice) treba informisati da odmah prijave bilo koji od ovih znakova svom lekaru, ukoliko se pojave. Odmah treba sprovesti ispitivanja koja podrazumevaju kliničke preglede i laboratorijsku procenu funkcije jetre.

Otkrivanje:

Funkciju jetre treba proceniti pre započinjanja terapije a zatim periodično pratiti tokom prvih 6 meseci primene, posebno kod pacijenata sa najvećim rizikom a posebno onih pacijenata koji imaju poremećaj funkcije jetre u istoriji bolesti.

Osim uobičajenih testova, veoma je važno sprovesti testove koji procenjuju sposobnost sinteze proteina, a posebno određivanje protrombinskog vremena. Značajno produženje protrombinskog vremena, posebno ako je praćeno i drugim biološkim poremećajima (značajno smanjenje vrednosti fibrinogena i faktora koagulacije; povišenim vrednostima bilirubina i transaminaza), zahteva prekid terapije.

U svrhu opreza ukoliko se istovremeno primenjuju salicilati, treba prekinuti i sa njihovom primenom iz bezbednosnih razloga, jer koriste iste metaboličke puteve.

Pankreatitis

Težak oblik pankreatitisa, koji može imati smrtni ishod, je prijavljen veoma retko. Pacijenti koji oseće akutni bol u abdomenu treba hitno da se jave lekaru. Kod dece postoji poseban rizik, koji se smanjuje s godinama. Jaki konvulzivni napadi i ozbiljna neurološka oštećenja u kombinaciji sa antikonvulzivnom terapijom mogu predstavljati faktore rizika. Insuficijencija jetre u kombinaciji sa pankreatitisom povećava rizik od smrtnog ishoda. U slučaju pankreatitisa, treba prekinuti terapiju lekom Eftil.

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljene kod pacijenata lečenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomizovanih, placebo kontrolisanih studija antiepileptika je pokazala blago povećan rizik od pojave suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a postojeći podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika zbog upotrebe valproata. Zbog toga treba pratiti pacijente usled moguće pojave znakova suicidalnih ideja i ponašanja i razmotriti primenu odgovarajuće terapije. Pacijente (i osobe koje vode računa o njima) treba savetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko se jave znaci suicidalnih ideja ili ponašanja.

Mere opreza

Teško oštećenja jetre

Pre početka terapije treba obaviti laboratorijske testove funkcije jetre, a zatim ih treba raditi periodično tokom prvih 6 meseci, posebno u grupi rizičnih pacijenata. U slučaju promena kod istovremene primene lekova (povećanje doze ili dodavanje drugih lekova) za koje se zna da utiču na jetru, praćenje jetre treba ponovo započeti po potrebi (videti takođe odeljak 4.5 o riziku od oštećenja jetre salicilatima, drugim antikonvulzivnim lekovima uključujući kanabidiol).

Kao i kod većine antiepileptika, česta je pojava povećanih vrednosti enzima jetre, posebno na početku terapije, ali je ova pojava prolaznog karaktera.

Kod ove grupe pacijenata se preporučuju detaljnija biološka ispitivanja (kao što je protrombinsko vreme), a ukoliko je potrebno može se razmotriti smanjivanje doze i ponavljanje testova po potrebi.

Upotreba alkohola nije preporučljiva tokom trajanja terapije valproatom.

Deca

Kod dece mlađe od 3 godine, lek Eftil se preporučuje kao monoterapija, ali prethodno treba proceniti odnos koristi terapije i rizika od oštećenja funkcije jetre ili pankreatitisa kod ove grupe pacijenata (videti odeljak 4.4 deo *Teška oštećenja jetre* i takođe deo 4.5).

Zbog rizika od nastanka toksičnog oštećenja jetre, kod dece mlađe od 3 godine treba izbegavati istovremenu terapiju salicilatima (videti takođe deo 4.5).

Hematologija

Kompletne laboratorijske testove krvi (broj krvnih ćelija, uključujući trombocite, vreme krvarenja i testove koagulacije) treba obaviti pre početka terapije, pre hirurškog zahvata kao i u slučaju spontane pojave modrica i krvarenja (videti odeljak 4.8).

Bubrežna insuficijencija

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, može biti potrebno smanjenje doze leka. Budući da praćenje koncentracija u plazmi nije u potpunosti pouzdano, doziranje treba prilagoditi na osnovu kliničke slike pacijenta (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Sistemska eritematozni lupus

Iako je pojava poremećaja imunskog sistema retko prijavljena tokom primene valproata, treba proceniti potencijalne koristi terapije u odnosu na rizike kod pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa dijabetesom

Valproat se uglavnom eliminiše putem bubrega, delom u obliku ketonskih tela, što može dati lažno pozitivne rezultate kod laboratorijskih testova urina, posebno kod osoba sa dijabetesom.

Pored toga, dodatno treba voditi računa o lečenju dijabetičara lekom Eftil sirup, jer ova formulacija leka sadrži saharozu.

Pacijente pri započinjanju terapije ovim lekom treba upozoriti na rizik od povećanja telesne mase i treba usvojiti odgovarajuće mere da se ovaj rizik svede na minimum (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa poznatom mitohondrijalnom bolešću ili sumnjom na mitohondrijalnu bolest

Valproat može izazvati ili pogoršati kliničke znake osnovne mitohondrijalne bolesti, izazvane mutacijom mitohondrijalne DNK, kao i nuklearnog gena koji kodira POLG. Posebno, akutno otkazivanje jetre izazvano valproatom i smrt izazvana otkazivanjem jetre su češće prijavljivani kod pacijenata sa naslednim neurometaboličkim sindromom, prouzrokovanim mutacijom gena mitohondrijalnog enzima polimeraze gama (POLG), npr. sa *Alpers-Huttenlocher*-ovim sindromom.

Na poremećaje povezane sa POLG-om treba posumnjati kod pacijenata sa porodičnom anamnezom ili sugestivnim simptomima poremećaja povezanog sa POLG-om, koji uključuju, ali nisu ograničeni na neobjašnjenu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (fokalna, mioklonična), kliničku sliku epileptičnog statusa (*status epilepticus*), zaostajanjem u razvoju, psihomotornom zaostalosti, aksonalnu senzomotornu neuropatiju, miopatiju, cerebralnu ataksiju, oftalmoplegiju ili komplikovanu migrenu sa oksipitalnom austom. Testiranje mutacije POLG-a treba sprovesti u skladu sa aktuelnom kliničkom praksom za dijagnostičku procenu ovakvih poremećaja (videti odeljak 4.3).

Poremećaji ciklusa uree i rizik od hiperamonemije

Kada se sumnja na urođeni enzimski deficit u metabolizmu uree, treba sprovesti metabolička ispitivanja pre započinjanja terapije zbog potencijalnog rizika od hiperamonemije usled primene leka Eftil (videti odeljke 4.3 i 4.4 *Pacijenti sa rizikom od hipokarnitinemije i Teško oštećenjem jetre*).

Pacijenti sa rizikom od hipokarnitinemije

Uzimanje valproata može izazvati pojavu ili pogoršanje hipokarnitinemije koja može dovesti do hiperamonemije (tj. može dovesti do hiperamonemične encefalopatije). Drugi simptomi kao što su toksičnost jetre, hipoketotična hipoglikemija, miopatija uključujući kardiomiopatiju, rabdomiolizu, Fankonijev sindrom, primećeni su uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za hipokarnitinemiju ili ukoliko je prethodno postojala hipokarnitinemija. Pacijenti sa povećanim rizikom za simptomatsku hipokarnitinemiju koji su lečeni valproatom uključuju pacijente sa metaboličkim poremećajima

uključujući mitohondrijalne poremećaje povezane sa karnitinom (videti takođe odeljak 4.4 Pacijenti sa poznatom ili suspektom mitohondrijskom bolešću i poremećajima ciklusa uree i rizikom od hiperamonemije), poremećaj nutritivnog unosa karnitina, pacijente mlađe od 10 godina, istovremena upotreba lekova konjugata pivalata ili drugih antiepileptika.

Pacijente treba upozoriti da odmah prijave sve znake hiperamonemije kao što su ataksija, poremećaj svesti, povraćanje. Suplementaciju karnitina treba razmotriti kada se primete simptomi hipokarnitinemije.

Pacijenti sa sistemskim primarnim nedostatkom karnitina i kod kojih je hipokarnitinemija korigovana, mogu se lečiti valproatom samo ukoliko je korist lečenja valproatom veća od rizika kod ovih pacijenata i ne postoji terapijska alternativa. Kod ovih pacijenata, treba sprovesti monitoring karnitina.

Pacijente sa postojećim nedostatkom karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tipa II treba upozoriti na veći rizik od rabdomiolize prilikom uzimanja valproata. Kod ovih pacijenata treba razmotriti suplementaciju karnitina. Videti takođe odeljke 4.5, 4.8 i 4.9.

Pogoršanje konvulzija

Kao i kod drugih antiepileptičnih lekova, kod nekih pacijenata umesto poboljšanja može doći do reverzibilnog pogoršanja konvulzija i po frekvenciji i po težini (uključujući *status epilepticus*), ili nastanak novih vrsta konvulzija sa valproatom. U slučaju pogoršanja konvulzija, pacijentima treba savetovati da odmah konsultuju svog lekara (videti odeljak 4.8).

Lek Eftil sirup sadrži saharozu, sorbitol, metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Ovaj lek sadrži saharozu i sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek. Ako vam je lekar rekao da imate intoleranciju na određene šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

Lek Eftil sirup sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat, koji mogu da izazovu alergijske reakcije, čak i odložene, izuzetno i bronhospazam.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj valproata na metabolizam drugih lekova

Antipsihotici, MAO inhibitori, antidepresivi i benzodiazepini

Valproat može da pojača dejstvo drugih psihotropnih lekova kao što su antipsihotici, MAO inhibitori, antidepresivi i benzodiazepini; zbog toga se savetuje kliničko praćenje i prilagođavanje doze drugih psihotropnih lekova ukoliko je potrebno.

Rezultati jedne kliničke studije ukazuju da olanzapin primenjen istovremeno sa valproatom u terapiji, može značajno povećati rizik nastanka određenih neželjenih dejstava udruženih sa primenom olanzapina.

Litijum

Valproat ne utiče na koncentraciju litijuma u serumu.

Fenobarbital

Lek Eftil utiče na povećanje koncentracije fenobarbitala u plazmi (usled inhibicije hepatičkog katabolizma), a može doći i do pojave sedacije, posebno kod dece. Zbog toga se preporučuje kliničko praćenje tokom prvih 15 dana kombinovane terapije, kako bi se, ukoliko dođe do sedacije, odmah smanjila doza fenobarbitala i odredile koncentracije fenobarbitala u plazmi, ukoliko je potrebno.

Primidon

Lek Eftil utiče na povećanje koncentracije primidona u plazmi, kao i pogoršanje njegovih neželjenih dejstava (kao što je sedacija); ovi znaci se povlače pri dugotrajnom lečenju. Preporučuje se kliničko praćenje, posebno na početku kombinovane terapije, uz prilagođavanje doza po potrebi.

Fenitoin

Lek Eftil utiče na smanjenje ukupne koncentracije fenitoina u plazmi. Pored toga, valproat utiče na povećanje koncentracije slobodne frakcije fenitoina, što može dovesti do simptoma predoziranja (valproinska kiselina istiskuje fenitoin sa mesta vezivanja za proteine plazme i smanjuje njegov katabolizam

u jetri). Zbog toga se preporučuje kliničko praćenje pacijenata; nakon utvrđivanja koncentracije fenitoina u plazmi, treba proceniti koncentraciju slobodne frakcije fenitoina.

Karbamazepin

Pri istovremenoj primeni valproata i karbamazepina prijavljeni su klinički znaci toksičnosti, budući da valproat može da pojača toksični efekat karbamazepina. Preporučuje se kliničko praćenje, posebno na početku kombinovane terapije, uz prilagođavanje doza po potrebi.

Lamotrigin

Istovremena primena lamotrigina sa valproinskom kiselinom može povećati rizik nastanka osipa, kada se lamotrigin doda terapiji valproinskom kiselinom. U tom slučaju može doći do smanjenja metabolizma lamotrigina i povećanja njegovog poluvremena eliminacije skoro duplo, pa doze treba prilagoditi (smanjiti dozu lamotrigina) kada je to potrebno.

Zidovudin

Lek Eftil može uticati na povećanje koncentracije zidovudina u plazmi što može dovesti do povećane toksičnosti zidovudina.

Felbamat

Valproinska kiselina može da smanji klirens felbamata do 16%.

Olanzapin

Valproinska kiselina može da smanji koncentraciju olanzapina u plazmi.

Rufinamid

Valproinska kiselina može da poveća koncentraciju rufinamida u plazmi. Ovo dejstvo zavisi od koncentracije valproinske kiseline. Treba biti oprezan, naročito kod dece, jer se ovo dejstvo jače ispoljava u toj populaciji.

Propofol

Valproinska kiselina može dovesti do povećanja koncentracije propofola u krvi. Kada se primenjuju istovremeno, treba razmotriti redukciju doze propofola.

Nimodipin

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju natrijum valproat i nimodipin, izloženost nimodipinu može biti povećana 50%. Zbog toga je potrebno smanjiti dozu nimodipina u slučaju hipotenzije.

Antikoagulansi antagonisti vitamina K

Efekat varfarina i drugih kumarinskih antikoagulanasa se može povećati zbog toga što valproinska kiselina utiče na njihovo pomeranje sa mesta vezivanja za proteine plazme. Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena.

Uticaj drugih lekova na metabolizam valproata

Antiepileptici koji indukuju enzime jetre (uključujući **fenitoin, fenobarbital, karbamazepin**) smanjuju koncentracije valproinske kiseline u plazmi. U slučaju kombinovane primene ovih lekova, preporučuje se korekcija doze u skladu sa kliničkim odgovorom i koncentracijom leka u plazmi.

Istovremena primena valproata sa **felbamatom** može da smanji klirens valproinske kiseline za 22% do 50% i posledično poveća koncentraciju valproinske kiseline u plazmi. Zbog toga treba pratiti doziranje leka.

Vrednosti valproinske kiseline u serumu mogu biti povećani u slučaju istovremene upotrebe sa **fenitoinom** ili **fenobarbitalom**. Zbog toga pacijente na terapiji sa ova dva leka treba pažljivo pratiti u smislu pojave znaka i simptoma hiperamoniemije.

Meflokin i **hlorokin** ubrzavaju metabolizam valproinske kiseline i mogu da smanje prag za pojavu konvulzija, zbog čega može doći do epileptičnih napada. Zbog toga se preporučuje korekcija doze valproata.

Kod istovremene primene leka Eftil sa **lekovima koji imaju visok afinitet vezivanja za proteine plazme (kao što je acetilsalicilna kiselina)**, može doći do porasta slobodne frakcije valproinske kiseline u plazmi.

Kod istovremene primene sa **eritromicinom** i **cimetidinom** može doći do povećanja koncentracije valproinske kiseline u plazmi zbog smanjenog metabolizma u jetri.

Karbapenemi

Kod istovremene primene sa **karbapenemima** zabeleženo je smanjenje koncentracije valproinske kiseline u plazmi za 60%-100% u toku dva dana. Zbog brzog nastanka i stepena smanjenja, istovremenu primenu karbapenemskih antibiotika kod pacijenata stabilizovanih na valproinsku kiselinu treba izbegavati (videti odeljak 4.4). Ukoliko je potrebna istovremena primena ovih lekova, preporučuje se redovno praćenje koncentracija valproinske kiseline u plazmi.

Holestiramin

Holestiramin može da dovede do smanjenja vrednosti valproata u plazmi kada se primenjuje istovremeno sa njim.

Rifampicin

Rifampicin može smanjiti vrednosti valproinske kiseline u krvi što dovodi do izostanka terapijskog efekta. Prema tome, prilagođavanje doze valproata može biti neophodno u slučaju istovremene primene sa rifampicinom.

Inhibitori proteaza

Inhibitori proteaza kao što su lopinavir i ritonavir, dovode do smanjenja nivoa valproata u plazmi kada se primenjuju istovremeno.

Metamizol

Metamizol može smanjiti vrednosti valproata u serumu kada se istovremeno primenjuju, što može dovesti do potencijalne smanjene kliničke efikasnosti valproata. Lekari koji propisuju lek treba da prate klinički odgovor (kontrolu napada ili kontrolu raspoloženja) i razmotre praćenje vrednosti valproata u serumu ukoliko je potrebno.

Metotreksat

Neki prikazi slučajeva opisuju značajno smanjenje vrednosti valproata u serumu nakon primene metotreksata, sa što dovodi do pojave napada. Lekari koji propisuju lek treba da prate klinički odgovor (kontrolu napada ili kontrolu raspoloženja) i razmotre praćenje vrednosti valproata u serumu prema potrebi.

Druge interakcije

Rizik od oštećenja jetre

Istovremenu primenu sa salicilatima treba izbegavati kod dece mlađe od 3 godine zbog rizika od toksičnog dejstva na jetru (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena valproata i višestruke antikonvulzivne terapije povećava rizik od oštećenja jetre, posebno kod male dece (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena kanabidiola povećava učestalost povećanja vrednosti enzima transaminaza. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata svih uzrasta koji su u istovremeno primenjivali kanabidiol u dozama od 10 do 25 mg/kg i valproat, zabeleženo je povećanje vrednosti ALT više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti kod 19% pacijenata. Kada se valproat koristi istovremeno sa drugim potencijalno hepatotoksičnim antikonvulzivnim lekovima, uključujući kanabidiol, potrebno je sprovesti odgovarajuće praćenje funkcionalnih testova jetre i smanjiti doze ili treba razmotriti prekid terapije u slučaju značajnih anomalija u vrednostima parametara za praćenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Pri primeni leka Eftil sa novim antiepilepticima, čije farmakodinamičke osobine nisu potpuno ispitane, savetuje se oprez.

Istovremena primena valproata i **topiramata** ili **acetazolamida**, je bila povezana sa encefalopatijom i/ili hiperamonemijom. Pacijente koji uzimaju ova dva leka treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hiperamonemične encefalopatije.

Kvetiapin

Istovremena upotreba valproata i kvetiapina može povećati rizik od pojave neutropenije/ leukopenije.

Lekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen

Estrogeni su induktori izoformi enzima UDP-glukuronozil transferaze (UGT) koje su uključene u glukuronidaciju valproata i mogu povećati klirens valproata što dovodi do smanjenja koncentracije valproata u serumu i potencijalno smanjene efikasnosti valproata (videti odeljak 4.4). Potrebno je razmotriti praćenje vrednosti valproata u serumu.

Suprotno tome, valproat nema efekat indukcije enzima te posledično ne smanjuje efikasnost lekova koji sadrže estrogen/progesteron kod žena koje primaju hormonsku kontracepciju.

Konjugati pivalata

Istovremenu primenu valproata i konjugata pivalata (kao što su cefditoren pivoksil, adefovir dipivoksil, pivmecilinam i pivampicilin) treba izbegavati zbog povećanog rizika od deplecije karnitina (videti odeljak 4.4 *Pacijenti sa rizikom od hipokarnitinemije*). Pacijente kod kojih se istovremena primena ne može izbeći treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hipokarnitinemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Terapija epilepsije

- Valproat je kontraindikovano tokom trudnoće osim ukoliko ne postoji alternativni drugi način terapije za lečenje epilepsije.
- Valproat je kontraindikovano kao terapija kod žena u reproduktivnom periodu osim u slučaju kada su uslovi Programa za prevenciju trudnoće ispunjeni (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Teratogenost i efekti na razvoj

Rizik od izloženosti valproatu tokom trudnoće

Upotrebljen valproat u monoterapiji i valproat u politerapiji koja uključuje druge antiepileptike, često su povezani sa neuspešnim ishodom trudnoće. Dostupni podaci pokazuju povećan rizik od major kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja i kod monoterapije i kod politerapije valproatom u poređenju sa populacijom koja nije bila izložena valproatu. Pokazalo se da valproat prolazi placentarnu barijeru i kod životinja i kod ljudi (videti odeljak 5.2).

Kod životinja: teratogeni efekti su se ispoljili na miševima, pacovima i kunićima (videti odeljak 5.3)

Kongenitalne malformacije

Podaci dobijeni iz dve meta-analize (uključujući registre i kohortne studije) pokazali su da oko 11% dece žena koje boluju od epilepsije a bila su izložena monoterapiji valproatom tokom trudnoće, imaju major kongenitalne malformacije. To predstavlja veći rizik u odnosu na rizik od major malformacija u opštoj populaciji za otprilike 2-3%.

Rizik od major kongenitalnih malformacija kod dece nakon *in utero* izlaganja politerapiji antiepileptičnim lekovima uključujući valproat je veći nego kod politerapije antiepileptičnim lekovima koja ne uključuje valproat. Ovaj rizik zavisi od doze u monoterapiji valproatom, a dostupni podaci sugerišu da je zavisano od doze i u politerapiji koja uključuje valproat. Međutim, granična doza ispod koje ne postoji rizik, ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka.

Raspoloživi podaci ukazuju na povećanu incidencu manjih i većih malformacija. Najčešće vrste malformacija uključuju malformacije neuralne cevi, dismorfizam lica, rascep usne i nepca, stenozu lobanje, srčane, bubrežne i urogenitalne anomalije, anomalije ekstremiteta (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa) i višestruke anomalije koje uključuju različite telesne sisteme.

Izloženost valproatima *in utero* može takođe dovesti do oštećenja sluha ili gluvoće usled malformacija uha i/ili nosa (sekundarni efekat) i/ili direktne toksičnosti na funkciju sluha. Slučajevi opisuju jednostranu i obostranu gluvoću ili oštećenje sluha. Nisu prijavljeni ishodi za sve slučajeve. U trenutku izveštavanja o ishodima, većina ispitanika se nije oporavila.

Izloženost valproatima *in utero* može takođe dovesti do malformacija oka (uključujući kolobom oka, mikroftalmus) koje su zabeležene zajedno sa drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu uticati na vid.

Neurorazvojni poremećaji

Izloženost valproatu *in utero* može imati štetne efekte na mentalni i fizički razvoj izložene dece. Čini se da je rizik od neurorazvojnih poremećaja (uključujući i rizik od autizma) zavisano od doze kada se valproat koristi kao monoterapija, ali granična doza ispod koje ne postoji rizik ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka.

Kada se valproat primenjuje u politerapiji sa drugim antiepileptičnim lekovima tokom trudnoće, rizici od neurorazvojnih poremećaja kod potomaka su takođe značajno povećani u poređenju sa onima kod dece iz opšte populacije ili dece čije majke imaju epilepsiju ali nisu bile na terapiji.

Tačan period gestacije rizika za te štetne efekte je nepouzdan i mogućnost rizika bez obzira na to kada se tokom trudnoće javlja izloženost se ne može isključiti.

Kada se valproat upotrebljava u monoterapiji, studije kod predškolske dece pokazuju da 30-40% dece prethodno izložene valproatu *in utero* imaju znake i simptome u ranom razvoju kao što su kašnjenje sa govorom i prohodavanjem, manje intelektualne sposobnosti, oslabljene govorne veštine (govor i razumevanje) i problemi s pamćenjem. Koeficijent inteligencije (IQ) meren kod dece školskog uzrasta (6 godina i stariji) prethodno izložene valproatu *in utero* bio je prosečno 7-10 bodova manji nego kod dece izložene drugim antiepilepticima. Iako se uloga zbunjujućih faktora ne može isključiti, postoji dokaz da kod dece izložene valproatu rizik od intelektualnog oštećenja može biti nezavisan od majčinog IQ-a.

Postoje ograničeni podaci o dugoročnim ishodima.

Dostupni podaci dobijeni iz populacijske studije pokazuju da su deca prethodno izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od spektra autističnih poremećaja (približno 3 puta veći) i autizma u detinjstvu (približno 5 puta veći) u poređenju sa neizloženom populacijom u studiji.

Dostupni podaci dobijeni iz još jedne populacijske studije pokazuju da deca prethodno izložena valproatu *in utero* imaju veći rizik da razviju poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) (približno 1,5 puta veći) u poređenju sa neizloženom populacijom u studiji.

Ukoliko žena planira trudnoću

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, lekar specijalista koji ima iskustva u lečenju epilepsije, mora ponovo da proceni terapiju valproatom i razmotri druge adekvatne načine lečenja. Treba uložiti maksimalan napor za prelazak na druge adekvatne načine terapije pre nego što dođe do začeća ili se prekine kontracepcija (videti odeljak 4.4). Ako prelazak na alternativni način terapije nije moguć, žena treba da dobije dodatne savete u vezi sa rizicima o delovanju valproata na nerođeno dete koji će joj pomoći pri donošenju odluke u vezi sa planiranjem porodice.

Žene u drugom stanju

Valproat kao terapija epilepsije je kontraindikovana u trudnoći, osim ukoliko ne postoji odgovarajući alternativni način terapije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ukoliko žena koja je na terapiji valproatom zatrudni, mora se odmah uputiti lekaru specijalisti kako bi se razmotrili drugi načini adekvatnog lečenja. Tokom trudnoće, tonično klonični napadi i status epilepticus sa hipoksijom majke povlače poseban rizik od smrti i za majku i za nerođeno dete.

Ukoliko, uprkos poznatim rizicima za primenu valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja alternativne terapije u izuzetnim okolnostima trudnica mora da bude na terapiji valproatom za terapiju epilepsije, preporučuje se:

- primena najmanjih efektivnih doza i podela dnevne doze valproata u više manjih doza koje će pacijentkinja uzimati tokom dana. Primena formulacija sa produženim oslobađanjem je pogodnija od drugih terapijskih formulacija kako bi se sprečile velike koncentracije leka u plazmi (videti odeljak 4.2).

Pacijentkinje čije su trudnoće izložene valproatu kao i njihove partnere treba uputiti kod specijaliste genetičara na evaluaciju i savetovanje u vezi sa mogućim rizicima kojima je izložena trudnoća. Specijalizovani prenatalni monitoring treba da se sprovodi kako bi se otkrila moguća pojava defekata neuralne cevi ili drugih malformacija. Suplementaciju folatima treba započeti pre trudnoće u odgovarajućoj dozi jer to može smanjiti rizik defekata neuralne cevi koji se mogu javiti u svakoj trudnoći. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju na to da se tako sprečava nastanak defekata u razvoju ili malformacija usled izloženosti valproatu.

Žene u reproduktivnom periodu

Lekovi koji sadrže estrogen

Lekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, mogu povećati izlučivanje valproata, što može dovesti do smanjene koncentracije valproata u serumu i potencijalno smanjene efikasnosti valproata (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Rizik kod novorođenčeta

- U veoma retkim slučajevima zabeležena je pojava hemoragičnog sindroma kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom trudnoće. Hemoragični sindrom je povezan sa hipofibrinogenemijom, trombocitopenijom i/ili smanjenjem drugih faktora koagulacije. Prijavljeni su i slučajevi sa afibrinogenemijom koja može biti životno ugrožavajuća. U svakom slučaju, ovaj sindrom treba razlikovati od smanjenja vrednosti faktora vitamina K usled primene fenobarbitala i drugih antiepileptika koji indukuju enzime jetre. Prema tome, kod novorođenčadi treba odrediti vrednosti trombocita, fibrinogena, test koagulacije i faktore koagulacije.
- Slučajevi hipoglikemije su prijavljeni kod novorođenčadi, čije su majke uzimale valproat tokom trećeg trimestra trudnoće.
- Slučajevi hipotiroidizma su prijavljivani kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom trudnoće.
- Sindrom povlačenja (može biti udružen sa simptomima naročite agitacije, razdražljivosti, hiperekscitiranosti, drhtanjem, hiperkinezijom, poremećajima tonusa, tremorom, konvulzijama i poremećajima ishrane) može se pojaviti kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom poslednjeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Valproat se u majčino mleko izlučuje u malim količinama, u koncentraciji od 1 % do 10 % ukupnih koncentracija u serumu majke. Kod novorođenčadi/odojčadi čije su majke na terapiji, primećeni su hematološki poremećaji (videti odeljak 4.8).

Mora se doneti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti/privremeno prekinuti terapija lekom Eftil, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost

Amenoreja, sindrom policističnih ovarijuma i povećane vrednosti testosterona su prijavljivani kod žena na terapiji valproatom (videti odeljak 4.8). Primena valproata može imati negativan uticaj na plodnost kod muškaraca (videti odeljak 4.8). Disfunkcije plodnosti su u nekim slučajevima bile reverzibilne najmanje 3 meseca nakon prekida terapije. Ograničeni broj prijavljenih slučajeva ukazuje da se velikim smanjenjem doze može poboljšati funkcija plodnosti. Međutim, u nekim drugim slučajevima, reverzibilnost neplodnosti kod muškaraca je bila nepoznata.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena leka Eftil može omogućiti kontrolu pojave napada do te mere da pacijent može biti sposoban da upravlja vozilom.

Pacijenta treba upozoriti na rizik od prolazne pospanosti, posebno u slučajevima primene antikonvulzivne politerapije ili udruženo sa benzodiazepinima (videti odeljak 4.5.).

4.8. Neželjena dejstva

Klasifikacija očekivane stope incidencije:

Veoma često (>1/10); Često (>1/100 do <1/10); Povremeno (>1/1000 do < 1/100); Retko (>1/10000 do <1/1000); Veoma retko (<1/10000); Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Kongenitalne malformacije i razvojni poremećaji (videti odeljake 4.4 i 4.6.).

Hepatobilijarni poremećaji

Često: oboljenje jetre (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina.

Često: povraćanje, poremećaji gingive (uglavnom gingivalna hiperplazija), stomatitis, bol u želucu, dijareja. Sva tri gore navedena neželjena dejstva se najčešće javljaju na početku terapije i najčešće se povlače nakon

nekoliko dana nakon prekida terapije. Ovi simptomi se mogu prevazići primenom leka Eftil u toku ili nakon obroka.

Povremeno: slučajevi pankreatitisa, koji ponekada mogu biti sa smrtnim ishodom i zahtevaju rani prekid terapije (videti odeljak 4.4.).

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: tremor

Često: ekstrapiramidalni poremećaji, stupor*, pospanost, konvulzije (napadi)*, poremećaji pamćenja, glavobolja, nistagmus

Povremeno: koma*, encefalopatija*, letargija*, reverzibilni Parkinsonov sindrom, ataksija, parestezija

Retko: reverzibilna demencija povezana sa reverzibilnom cerebralnom atrofijom, kognitivni poremećaji, diplopija

Sedacija je povremeno zabeležena, obično kada je lek u kombinaciji sa drugim antikonvulzivima. U monoterapiji se javlja na početku terapije u retkim prilikama i obično je prolazna.

* Retki slučajevi letargije i konfuzije, koji ponekad vode do stupora, ponekad sa pridruženim halucinacijama ili konvulzijama bili su prijavljeni. Veoma retko su primećene encefalopatija i koma. Ovi slučajevi su često bili povezani sa prevelikom početnom dozom ili prevelikom eskalacijom doze ili istovremenom upotrebom drugih antikonvulzivnih lekova, naročito fenobarbitala ili topiramata. Obično su bili reverzibilni nakon prekida terapije ili smanjenja doze.

Kognitivni familijarni i genetski poremećaji:

Može doći do povećanja budnosti; generalno gledano ovo je korisno, ali povremena agresija, hiperaktivnost i poremećaji ponašanja su takođe zabeleženi.

Poremećaj metabolizma i ishrane:

Često: hiponatremija, povećanje telesne mase*

*Povećana telesna masa predstavlja faktor rizika za pojavu sindroma policističnih jajnika, treba je pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

Retko: hiperamonemija* (videti odeljak 4.4.) gojaznost

*Slučajevi izolovane i umerene hiperamonemije bez promene funkcije jetre mogu se javiti često i ne zahtevaju prekid terapije. Ipak se mogu klinički javiti kao povraćanje, ataksija i povećanje poremećaja svesti. Ukoliko se ovi simptomi jave tokom upotrebe leka Eftil, treba obustaviti terapiju.

Takođe je prijavljena hiperamonemija udružena sa neurološkim simptomima (videti odeljak 4.4.). U tim slučajevima treba razmotriti obavljanje dodatnih analiza.

Nepoznato: hipokarnitinemija (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Endokrini poremećaji:

Povremeno: sindrom neodgovarajuće sekrecije ADH (SIADH), hiperandrogenizam (hirsutizam, virilizam, akne, alopecija i / ili povećane vrednosti androgena),

Retko: hipotiroidizam (videti odeljak 4.6).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Često: anemija, trombocitopenija (videti odeljak 4.4)

Povremeno: pancitopenija, leukopenija.

Laboratorijske vrednosti u krvnoj slici se vraćaju na normalu po prekidu terapije.

Retko: depresija koštane srži, uključujući aplaziju crvenih krvnih zrnaca, agranulocitozu, anemiju makrocita, makrocitozu.

Izolovani slučajevi smanjenja fibrinogena u krvi i/ili povećanje protrombinskog vremena su prijavljeni najčešće bez pratećih kliničkih znakova, a posebno pri primeni velikih doza (valproat ima inhibitorno dejstvo na drugu fazu agregacije trombocita). Pojava spontanog krvarenja ili modrica je indikacija za povlačenje leka i obavljanje dodatnih ispitivanja (videti odeljak 4.6).

Nedostatak Faktora VIII / *Von Willebrand*.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: preosetljivost, prolazni i/ili dozno zavisni gubitak kose, alopecija. Normalan rast kose počinje nakon 6 meseci, iako kosa može biti drugačija nego ranije (jače kovrdžava). Poremećaji nokatne ploče i ležišta nokta

Povremeno: angioedem, osip, poremećaji u teksturi, boji i rastu kose.

Retko: toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i multififormni eritem, sindrom

osipa usled primene leka praćenog eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom).

Poremećaji mišićno –koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Povremeno: smanjena mineralizacija i gustina kostiju, osteopenija, osteoporoza i prelomi kostiju kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lekom Eftil. Mehanizam kojim valproat utiče na metabolizam kostiju nije identifikovan.

Retko: sistemski eritemski lupus (videti odeljak 4.2), rabdomioliza (videti odeljak 4.4).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke:

Često: dismenoreja.

Povremeno: amenoreja.

Retko: sterilitet kod muškaraca (videti odeljak 4.6), policistični jajnici.

Veoma retko: ginekomastija.

Vaskularni poremećaji:

Često: hemoragija (videti odeljke 4.4 i 4.6),

Povremeno: vaskulitis.

Poremećaji uha i labirinta:

Retko: gluvoća.

Poremećaji bubrega i urinarnog trakta:

Često: urinarna inkontinencija

Povremeno: bubrežna insuficijencija,

Retko: enureza, tubulointersticijalni nefritis, reverzibilni *Fanconi*-jev sindrom (defekt funkcije proksimalnih renalnih tubula, koji može da dovede do glikozurije, amino acidurije, fosfaturije i urikozurije), ali način nastanka i dalje nije razjašnjen.

Psihijatrijski poremećaji:

Često: konfuzija, halucinacije, agresija*, agitacije*, poremećaj pažnje*,

Retko: ponašanje koje odstupa od normalnog*, psihomotorna hiperaktivnost*, poremećaji u učenju*,

*Ova neželjena dejstva su prvenstveno primećena kod pedijatrijske populacije.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: hipotermija, blaži slučajevi perifernih edema.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremeno: pleuralna efuzija.

Ispitivanja:

Retko: smanjene vrednosti faktora koagulacije (najmanje jednog), poremećene vrednosti laboratorijskih testova koagulacije (kao što su produženo protrombinsko vreme, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, produženo trombinsko vreme, povećana INR vrednost), nedostatak biotina/biotinidaze.

Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe):

Retko: mijelodisplastični sindrom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil valproata u pedijatrijskoj populaciji može se porediti sa odraslima, ali neka neželjena dejstva su ozbiljnija ili se uglavnom javljaju u pedijatrijskoj populaciji. Posebno postoji rizik od ozbiljnog oštećenja jetre kod novorođenčadi i male dece, naročito mlade od 3 godine. Mala deca su takođe u posebnom riziku od pankreatitisa. Ovi rizici se smanjuju kod većih uzrasta (videti odeljak 4.4). Psihijatrijski poremećaji kao što su agresija, agitacija, poremećaj pažnje, poremećeno ponašanje, psihomotorna hiperaktivnost i poremećaj učenja uglavnom se primećuju kod pedijatrijske populacije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi spontanog i namernog predoziranja valproatom. Pri koncentracijama koje su 5 do 6 puta veće od maksimalnih terapijskih koncentracija, malo je verovatno da će se javiti bilo koji simptomi osim mučnine, povraćanja i vrtoglavice.

Znaci ozbiljnog predoziranja, npr. koncentracije u plazmi koje su 10 do 20 puta veće od maksimalnih terapijskih, najčešće uključuju depresiju CNS-a, ili komu praćenu hipotonijom mišića, hiporefleksijom, miozom, poremećenom respiratornom funkcijom, metaboličkom acidozom, hipotenzijom i cirkulatornim kolapsom/šokom.

U slučaju ozbiljnog predoziranja bilo je smrtnih slučajeva; iako se obično očekuje povoljan ishod.

Simptomi mogu biti različiti, a konvulzivni napadi su prijavljeni u prisustvu veoma velikih koncentracija u plazmi (videti odeljak 5.2). Prijavljeni su slučajevi intrakranijalne hipertenzije povezane sa cerebralnim edemom.

Prisustvo natrijuma u formulaciji sa valproatom može dovesti do hipernatremije, u slučaju predoziranja.

U slučaju predoziranja valproatom može se razviti hiperamonemija, karnitin se može primeniti intravenskim putem kako bi se normalizovale vrednosti amonijaka.

Bolničko lečenje predoziranja treba da bude simptomatsko: ispiranje želuca, praćenje kardio-respiratorne funkcije. Hemodijaliza i hemoperfuzija se takođe uspešno koriste.

Nalokson je takođe korišćen u nekoliko izolovanih slučajeva. U slučaju ozbiljnog predoziranja, hemodijaliza i hemoperfuzija se uspešno koriste.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, derivati masnih kiselina

ATC šifra: N03AG01

Mehanizam dejstva leka je najverovatnije potenciranje inhibitornog dejstva gama amino-buterne kiseline (GABA) preko dejstva na dalju sintezu ili metabolizam GABA.

U nekim *in vitro* studijama, je prijavljeno da valproinska kiselina može da stimuliše replikaciju HIV-a.

Međutim ovaj uticaj je varijabilan, slabog intenziteta, verovatno nije dozno zavistan i nije potvrđen kod ljudi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Transfer kroz placentu (videti odeljak 4.6).

Valproat prolazi placentarnu barijeru i kod ljudi i kod životinja:

- Kod životinjskih vrsta, valproat prolazi placentu, u sličnoj meri kao i kod ljudi.
- Kod ljudi, nekoliko publikacija procenilo je koncentraciju valproata u pupčanoj vrpici novorođenčadi pri porođaju. Koncentracija valproata u serumu u pupčanoj vrpici, koja predstavlja koncentraciju u fetusu, bila je slična ili nešto veća od koncentracije kod majki.

Poluvreme eliminacije valproata je 8 do 20 sati i obično je kraće kod dece.

Koncentracije valproinske kiseline koje su potrebne za terapijsku efikasnost najčešće su u širokom rasponu od 40 do 100 mg/L (278 - 694 mikromola/L). One zavise od vremena uzorkovanja i prisustva drugih lekova. Procenat slobodne frakcije je obično između 6 i 15% od ukupne koncentracije u plazmi. Rizik od pojave neželjenih dejstava raste sa porastom koncentracije u plazmi iznad terapijski efektivnih.

Farmakološko (terapijsko) dejstvo leka Eftil sirup ne mora da bude u strogoj korelaciji sa ukupnom koncentracijom leka ili sa koncentracijom slobodne frakcije valproinske kiseline u plazmi.

Biotransformacija

Osnovni put biotransformacije valproata je glukuronidacija (~40%), uglavnom putem enzima UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

Pedijatrijski pacijenti

Deca uzrasta 10 godina i stariji i adolescenti imaju klirens valproata sličan onom koji je zabeležen kod odraslih. Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta ispod 10 godina, sistemski klirens valproata varira u zavisnosti od uzrasta. Kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta do 2 meseca, klirens valproata je smanjen u poređenju sa odraslima i najmanji je neposredno nakon rođenja. U jednom delu naučne literature, poluvreme eliminacije valproata kod novorođenčadi uzrasta ispod dva meseca pokazalo je značajnu varijabilnost u rasponu od 1 do 67 sati. Kod dece uzrasta 2-10 godina klirens valproata je 50% veći nego kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije na životinjama pokazuju da *in utero* izlaganje valproatu dovodi do morfoloških i funkcionalnih promena slušnog sistema pacova i miševa.

Valproat nije bio mutagen u bakterijama, niti u ćelijama mišjeg limfoma *in vitro* i nije izazvao aktivnost reparacije DNK u primarnoj kulturi hepatocita pacova. U *in vivo* studijama, međutim, pri testiranju u teratogenim dozama, rezultati su bili kontradiktorni u zavisnosti od puta primene. Posle oralne primene, glavnog puta primene kod ljudi, valproat nije izazvao ni aberacije hromozoma u koštanoj srži pacova, niti dominantne letalne efekte na miševima. Nakon intraperitonealne izloženosti valproatu, kod glodara su zabeležene povećane učestalosti oštećenja DNK i hromozoma. Pored toga, zapažena je veća učestalost sestrinske hromatidne razmene (engl. *sister-chromatid exchange* - SCE) kod pacijenata sa epilepsijom koji su bili izloženi valproatu u poređenju sa zdravim ispitanicima koji nisu izloženi valproatu. Međutim, dobijeni su kontradiktorni rezultati pri poređenju podataka dobijenih od pacijenata sa epilepsijom koji su bili na terapiji valproatom i pacijenata sa epilepsijom koji nisu primali terapiju valproatom. Klinički značaj ovih nalaza na DNK/hromozomima nije poznat.

Pretklinički podaci bazirani na konvencionalnim studijama karcinogenosti ne pokazuju opasnost od karcinogenosti za ljude.

Reproduktivna toksikologija

Teratogeni efekti (malformacije više sistema organa) nakon primene valproata su zabeleženi na miševima, pacovima i kunićima. U objavljenoj literaturi zabeleženi su poremećaji u ponašanju kod prve generacije potomaka miševa i pacova nakon izloženosti *in utero*. Promene u ponašanju kod miševa primećene su i u 2. generaciji, dok su u 3. generaciji miševa bile manje izražene, nakon akutnog *in utero* izlaganja prve generacije teratogenim dozama valproata. Osnovni mehanizmi delovanja i klinički značaj ovih nalaza za ljude nisu poznati.

U studijama toksičnosti ponovljenih doza, prijavljeni su degeneracija/ atrofija testisa ili abnormalnost spermatogeneze i smanjenje težine testisa kod odraslih pacova i pasa nakon oralne primene u dozama od 400 mg/kg/dan odnosno 150 mg/kg/dan povezanim sa NOAEL za nalaze testisa od 270 mg/kg/dan kod odraslih pacova i 90 mg/kg/dan kod odraslih pasa.

Poređenje bezbednosnih granica zasnovanih na ekstrapolaciji vrednosti PIK na pacovima i psima ukazuju da možda i nema bezbednosnih granica.

Kod juvenilnih pacova, smanjenje težine testisa primećeno je samo pri dozama koje prelaze maksimalnu podnošljivu dozu (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promena. Nisu zabeleženi efekti na muške reproduktivne organe pri podnošljivim dozama (do 90 mg/kg/dan). Na osnovu ovih podataka, juvenilne životinje nisu smatrane podložnijim nalazima na

testisima od odraslih. Relevantnost nalaza na testisima za pedijatrijsku populaciju nije poznata.

U studiji plodnosti kod pacova, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije promenio reproduktivne performanse mužjaka. Međutim, neplodnost muškaraca je identifikovana kao neželjeni efekat kod ljudi (videti odeljke 4.6 i 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Natrijum-hidroksid;
- Metilparahidroksibenzoat;
- Propilparahidroksibenzoat;
- Saharoza, rastvor 67%;
- Sorbitol 70% (kristališući);
- Glicerol;
- Aroma višnje, veštačka;
- Hlorovodonična kiselina, koncentrovana;
- Natrijum-hidroksid, koncentrovani;
- Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: 28 dana, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Posle otvaranja, bočica se čuva na sobnoj temperaturi i sirup se može koristiti 28 dana.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog (braon) stakla, hidrolitičke otpornosti (tip III).

Boca je zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem sa polietilenskim zaptivanjem.

Sredstvo za doziranje je oralni graduisani špric u miligramima.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca od tamnog stakla, graduisani špric za doziranje i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

000457793 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.01.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.