Sažetak opisa svojstava lijeka

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Depakine Chrono 300 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Depakine Chrono 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Depakine Chrono 300 mg
Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži smjesu od 87 mg valproatne kiseline i 199,8 mg natrijevog valproata, što odgovara količini od 300 mg djelatne tvari natrijevog valproata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 1,23 mmol (tj. 28,3 mg) natrija (vidjeti dio 4.4.).

Depakine Chrono 500 mg
Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži smjesu od 145 mg valproatne kiseline i 333 mg natrijevog valproata, što odgovara količini od 500 mg djelatne tvari natrijevog valproata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 2,05 mmol (tj. 47,1 mg) natrija (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Depakine Chrono 300 mg su ovalne, gotovo bijele, filmom obložene tablete s urezom, dimenzija 16,2 mm x 6,75 mm.
Depakine Chrono 500 mg su ovalne, gotovo bijele, filmom obložene tablete s urezom, dimenzija 17,2 mm x 9,2 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija. Generalizirani epileptički napadaji kao što su toničko-klonički napadaji (grand mal), apsans (petit mal), mioklonički napadaji i atonički napadaji. Parcijalni (fokalni) napadaji.

Liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kada je liječenje litijem kontraindicirano ili ga bolesnici ne podnose. Nakon manične epizode, nastavak liječenja može se razmotriti u onih bolesnika koji su imali adekvatan terapijski odgovor na Depakine Chrono u liječenju akutne manije.

4.2. Doziranje i način primjene

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Dozu je potrebno prilagoditi dobi, tjelesnoj težini i individualnoj osjetljivosti. Tablete se mogu lomiti, ali se ne smiju žvakati niti drobiti.

Učinkovitost liječenja obično se postiže pri razini djelatne tvari u plazmi između 40 i 100 mg/l (300 do 700 mikromol/l). Optimalna razina u plazmi je individualna, a vjerojatno je različita i kod iste osobe, u različitim vremenskim razdobljima.

Kako bi se postiglo optimalno doziranje, bolesnicima koji ne primaju druge antiepileptike dozu je potrebno postupno povećavati u razmacima od 2 do 3 dana.

Pri prijelazu s nekog drugog lijeka na Depakine Chrono ili pri dodavanju lijeka Depakine Chrono postojećem liječenju, zamjenu je potrebno provesti postupno tako da se optimalno doziranje lijeka Depakine Chrono postigne u isto vrijeme kad se doza drugog lijeka smanji ili prestane uzimati. Kod većine bolesnika koji su prethodno liječeni s farmaceutskim oblicima valproata koji ne omogućavaju prilagođeno oslobađanje, započinjanje liječenja s oblikom lijeka s prilagođenim oslobađanjem može se provesti odmah ili unutar nekoliko dana. Liječenje treba nastaviti s istom dozom koja je prethodno primjenjivana.

Dodavanje drugog antiepileptika, ako je potrebno, mora se provoditi postupno.

Doziranje
Početna doza za većinu bolesnika (tjelesne težine između 60 i 100 kg) obično iznosi između 10 i 15 mg/kg dnevno, što odgovara količini od 2 do 5 tableta od 300 mg ili 1 do 3 tablete od 500 mg. Dozu je potrebno titrirati do optimalne razine i podijeliti u 1 do 2 dnevne doze.

Odrasli bolesnici obično uzimaju dozu od 20 do 30 mg/kg/dan, što dogovara količini od 4 do 10 tableta od 300 mg ili 2 do 6 tableta od 500 mg za bolesnike s tjelesnom težinom između 60 i 100 kg. Ako se, međutim, tim dozama ne može postići kontrola napadaja doza se može povećati. Bolesnike čija je dnevna doza veća od 50 mg/kg potrebno je pažljivo nadzirati.

Za djecu uobičajena doza iznosi 30 mg/kg/dan.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju
Odrasli
Dnevnu dozu treba odrediti i kontrolirati liječnik, svakom bolesniku pojedinačno.
Preporučena početna dnevna doza iznosi 750 mg. U kliničkim ispitivanjima početna doza od 20 mg natrijevog valproata/kg tjelesne težine također je pokazala prihvatljiv profil sigurnosti primjene. Formulacije s prilagođenim oslobađanjem mogu se dati jedanput ili dvaput dnevno.
Dozu treba povećati što je brže moguće da se dostigne najmanja terapijska doza koja daje željeni klinički učinak. Dnevnu dozu treba prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru, kako bi se odredila najmanja učinkovita doza za pojedinog bolesnika.
Prosječna dnevna doza obično se kreće u rasponu od 1000 mg do 2000 mg.
Bolesnike koji primaju doze veće od 45 mg/kg tjelesne težine potrebno je pažljivo nadzirati.
Nastavak liječenja manič nih epizoda bipolarne bolesti treba individualno prilagoditi, uz primjenu najmanje učinkovite doze.

Djevojčice i žene reproduktivne dobi

Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja. Valproat se u djevojčica i žena reproduktivne dobi smije primjenjivati samo ako druge terapije nisu djelotvorne ili ako ih bolesnica ne podnosi.

Valproat se propisuje i izdaje sukladno programu prevencije trudnoće kod upotrebe valproata (dijelovi 4.3. i 4.4.).

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Valproat je poželjno propisati u monoterapiji i u najnižoj djelotvornoj dozi, po mogućnosti u formulaciji s produljenim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podijeliti na najmanje dvije zasebne doze (vidjeti dio 4.6.).

Muški bolesnici
Preporučuje se da liječenje lijekom Depakine Chrono započinje i nadzire specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom
U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu, ili povećati dozu u bolesnika na hemodijalizi. Valproat se može dijalizirati (vidjeti dio 4.9.). Doziranje treba prilagoditi u skladu s kliničkim praćenjem bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Djelotvornost lijeka Depakine Chrono za liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju nije utvrđena u bolesnika mlađih od 18 godina. Za informacije o sigurnosti u djece vidjeti dio 4.8.

4.3. Kontraindikacije

Depakine Chrono je kontraindiciran u sljedećim situacijama:

Liječenje epilepsije
- u trudnoći osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Liječenje bipolarnog poremećaja
- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja:
- Insuficijencija jetre (uključujući bolesnike s akutnim ili kroničnim hepatitisom i bolesnike s teškim hepatitisom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, osobito kad je povezan s uporabom lijekova).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Porfirija
- Bolesnici za koje je poznato da imaju mitohondrijske poremećaje uzrokovane mutacijama nuklearnog gena koji kodira za mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma, te u djece mlađe od dvije godine za koje se sumnja da boluju od poremećaja povezanog s POLG-om (vidjeti dio 4.4.).
- Bolesnici za koje je poznato da boluju od poremećaja u ciklusu ureje (vidjeti dio 4.4.)
- Bolesnici s nekorigiranim sustavnim primarnim nedostatkom karnitina (vidjeti dio 4.4. Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije)

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Program prevencije trudnoće

Valproat ima visok teratogeni potencijal te postoji visok rizik od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja u djece izložene valproatu *in utero* (vidjeti dio 4.6.).

Depakine Chrono je kontraindiciran u sljedećim situacijama:

Liječenje epilepsije
- u trudnoći osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Liječenje bipolarnog poremećaja
- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Uvjeti programa prevencije trudnoće:

Liječnik koji propisuje lijek mora:

- procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje, raspraviti o terapijskim mogućnostima i osigurati da razumije rizike i mjere potrebne za minimizacije rizika.

- procijeniti potencijal za nastanak trudnoće u svih bolesnica.

- osigurati da je bolesnica razumjela i prepoznala važnost rizika od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika u djece izložene valproatu *in utero*.

- osigurati da bolesnica razumije potrebu provođenja testova na trudnoću prije početka liječenja i tijekom liječenja, po potrebi.

- osigurati da bolesnica dobije savjet vezan uz korištenje kontracepcije te da je sposobna pridržavati se zahtjeva za primjenu učinkovite kontracepcije (za dodatne detalje, molimo pogledajte dio o kontracepciji u nastavku ovog uokvirenog upozorenja), bez prekida tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom.

- osigurati da bolesnica razumije potrebu za redovitom (barem jednom godišnje) procjenom liječenja od strane specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

- osigurati da bolesnica razumije da je potrebno obratiti se svom liječniku što prije ako planira trudnoću kako bi se osiguralo pravodobno razmatranje i prelazak na liječenje drugom odgovarajućom terapijom prije začeća te prije nego što se prekine kontracepcija

- osigurati da bolesnica razumije da je u slučaju trudnoće potrebno odmah se obratiti svom liječniku.

- osigurati da bolesnica dobije vodič za bolesnike

- osigurati da je bolesnica potvrdila razumijevanje opasnosti i potrebnih mjera predostrožnosti

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

povezanih s primjenom valproata (Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom).

Ovi se uvjeti također odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako liječnik smatra da postoje iznimni razlozi koji upućuju na to da nema rizika od trudnoće.

Djevojčice

- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica razumiju potrebu da se obrate liječniku specijalistu nakon što djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu menstruaciju.

- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica nakon prve menstruaciju dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika, u djece izložene valproatu *in utero*.

- U bolesnica nakon prve menstruacije, specijalist koji propisuje lijek mora jednom godišnje ponovno ocijeniti potrebu liječenja valproatom i razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako je liječenje valproatom jedino odgovarajuće, potrebno je razgovarati o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije i o svim drugim uvjetima programa prevencije trudnoće. Liječnik specijalist mora poduzeti sve što je moguće kako bi djevojčice prebacio na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi.

Test na trudnoću

Prije započinjanja liječenja valproatom mora se isključiti trudnoća. U žena reproduktivne dobi ne smije se započeti liječenje valproatom bez negativnog nalaza testa na trudnoću (test na trudnoću na uzorku plazme), koji je potvrdio liječnik, a kako bi se izbjegla neželjena primjena u trudnoći.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi kojima je propisan valproat moraju koristiti učinkovitu kontracepciju bez prekida tijekom cijelog vremena liječenja valproatom. Bolesnicama se moraju osigurati sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće te ih treba uputiti da zatraže savjet o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Treba koristiti barem jednu učinkovitu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije neovisan o korisniku kao što je intrauterini uložak ili implantat) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući barijernu metodu. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja te uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje i pridržavanje odabranih mjera. Čak i ako bolesnica ima amenoreju mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.

Lijekovi koji sadže estrogen

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, potencijalno može dovesti do smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dio 4.5.). Liječnik koji propisuje lijek mora pratiti klinički odgovor na liječenje valproatom (kontrola epileptičkih napadaja ili kontrola raspoloženja) prilikom započinjanja ili prekida liječenja s lijekovima koji sadrže estrogen. Suprotno tome, valproat ne smanjuje učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

Godišnje procjene liječenja od strane specijalista

Liječnik specijalist mora barem jednom godišnje procijeniti je li liječenje valproatom najbolji izbor za bolesnicu. Specijalist treba raspraviti sadržaj Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom na početku liječenja i kod svake godišnje procjene te osigurati da bolesnica razumije njegov sadržaj.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Planiranje trudnoće

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Treba poduzeti sve moguće mjere kako bi se bolesnice prebacilo na drugo odgovarajuće liječenje prije začeća i prije ukidanja kontracepcije (vidjeti dio 4.6.). Ako prebacivanje nije moguće, ženu se mora dodatno savjetovati vezano uz rizik koji korištenje valproata predstavlja za nerođeno dijete, a kako bi se podržala njezina informirana odluka o planiranju obitelji.

Za indikaciju bipolarni poremećaj ako žena planira trudnoću mora se savjetovati sa specijalistom za liječenje bipolarnog poremećaja, a liječenje valproatom mora se prekinuti te ako je potrebno zamijeniti s drugim odgovarajućim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije.

U slučaju trudnoće

Ako žena koja koristi valproat zatrudni mora se odmah uputiti liječniku specijalistu zbog ponovne procjene liječenja valproatom te razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja. Bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalisti s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje vezano uz izloženost u trudnoći (vidjeti dio 4.6).

Ljekarnik mora osigurati:

- da se kartica za bolesnice osigura uz svako izdavanje lijeka te da bolesnica razumije njezin sadržaj

- da savjetuju bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom te da se odmah obrate liječniku specijalistu u slučaju sumnje na trudnoću ili planiranja trudnoće

Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti valproatu tijekom trudnoće, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurao je edukacijske materijale kako bi dodatno naglasio upozorenja i pružio smjernice vezano uz primjenu valproata u žena reproduktivne dobi te pojedinosti programa prevencije trudnoće. Vodič za bolesnice i kartica za bolesnice trebaju biti osigurani svim ženama reproduktivne dobi koje se liječe valproatom.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom treba koristiti na početku liječenja i tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom od strane liječnika specijalista.

Primjena kod muških bolesnika

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom muškaraca liječenih lamotriginom ili levetiracetamom. Međutim, druga ispitivanja ne upućuju na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon izloženosti oca valproatu. Stoga su dostupni dokazi nedosljedni, a uzročna uloga valproata nije sigurna (vidjeti dio 4.6.).

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebaju obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku (vidjeti dio 4.6.) i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermu tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio ostaje li valproat i dalje najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.
Dostupni su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i muške bolesnike. Bolesnicima muškog spola koji koriste valproat potrebno je osigurati vodič za bolesnike.

Teško oštećenje funkcije jetre

Uvjeti nastanka:
Iznimno su prijavljeni slučajevi teškog oštećenja jetre koji su ponekad bili fatalni. U većini slučajeva takva oštećenja jetre pojavljuju se uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Tom riziku, naročito u slučajevima antikonvulzivnog liječenja s više lijekova, su najviše izložena dojenčad i djeca mlađa od tri godine s teškim konvulzivnim poremećajima, oštećenjem mozga i/ili kongenitalnim metaboličkim poremećajima uključujući mitohondrijske poremećaje kao što su nedostatak karnitina, poremećaji u ciklusu ureje, POLG mutacije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.) ili degenerativnim bolestima s mentalnom retardacijom. Poslije treće godine života rizik od pojave oštećenja jetre značajno se smanjuje i postupno opada s godinama.
Znakovi:
Za ranu dijagnozu klinički simptomi su iznimno važni. Posebno treba obratiti pozornost na sljedeća stanja, koja mogu prethoditi pojavi žutice, osobito kod rizičnih bolesnika:

- nespecifični simptomi, obično s naglim početkom, poput astenije, malaksalosti, anoreksije, letargije, edema i omamljenosti koji ponekad mogu biti praćeni s opetovanim povraćanjem i boli u abdomenu.
- ponavljajući napadaji kod bolesnika s epilepsijom.

U slučaju pojave bilo kojeg od navedenih znakova, potrebno je uputiti bolesnika (ili obitelj u slučaju djeteta) da o tome odmah obavijeste liječnika. Odmah se moraju napraviti pretrage koje uključuju klinički pregled i laboratorijsku procjenu jetrene funkcije jer ovi znakovi mogu biti razlog za prekid primjene lijeka.

Otkrivanje:
Potrebno je napraviti testove jetrene funkcije prije početka liječenja te zatim periodički tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, pogotovo u bolesnika pod rizikom te onih s poremećajem jetre u anamnezi. Nakon promjena istodobno primjenjenih lijekova (povećanje doze ili uvođenje novih lijekova) za koje je poznato da utječu na jetru, potrebno je ponovno započeti praćenje jetre prema potrebi (vidjeti također dio 4.5. o riziku od oštećenja jetre salicilatima i drugim antikonvulzivnim lijekovima uključujući kanabidiol).
U sklopu uobičajenih pretraga, najznačajnije su one koje pokazuju sintezu proteina, osobito protrombinsko vrijeme. Dokazano abnormalno nisko protrombinsko vrijeme, osobito ako je povezano s drugim biološkim poremećajima (značajno sniženje fibrinogena i faktora koagulacije; povećana razina bilirubina i povišene transaminaze), zahtijeva prestanak liječenja lijekom Depakine Chrono.
Kao mjera opreza, potrebno je također prekinuti istodobno liječenje salicilatima jer imaju isti metabolički put razgradnje.
Kao što je slučaj s većinom antiepileptika, moguće je uočiti pojavu blagih povećanja koncentracije jetrenih enzima, osobito na početku liječenja, ali su ona izolirana i prolazna. Kod takvih bolesnika preporuča se napraviti opsežnije laboratorijske pretrage (uključujući protrombinsko vrijeme) te se može, kad je prikladno, razmotriti prilagodba doze i po potrebi ponoviti laboratorijske pretrage.

Krvne pretrage
Krvne pretrage (krvna slika, uključujući broj trombocita, vrijeme krvarenja i koagulacijske testove) preporučuju se prije početka liječenja ili prije kirurškog zahvata, kao i u slučaju spontanog nastanka modrica ili krvarenja (vidjeti 4.8.).

Bubrežna insuficijencija
U bolesnika s insuficijencijom bubrega, može biti neophodno smanjiti dozu zbog moguće povećane koncentracije slobodne valproatne kiseline u serumu. Kako praćenje samo koncentracije lijeka u

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

plazmi može navesti na krivi zaključak, potrebno je dozu lijeka prilagoditi nalazima kliničkog praćenja.

Sistemni lupus eritematozus
Rijetko su opaženi poremećaji imunološkog sustava tijekom liječenja lijekom Depakine Chrono te je to potrebno uzeti u obzir pri liječenju bolesnika sa sistemnim lupusom eritematozusom.

Pankreatitis
U bolesnika liječenih natrijevim valproatom zabilježeni su slučajevi pankreatitisa. Vrlo je rijetko zabilježen teški oblik pankreatitisa koji može imati smrtni ishod. Mala djeca (0 do 2 godine) osobito su izložena tom riziku. Rizik se smanjuje s dobi. Riziku su osobito izloženi i bolesnici s teškim konvulzijama ili neurološkim oštećenjem koji se liječe s više antiepileptika. Iskustvo je pokazalo da zatajivanje jetre s pankreatitisom povećava rizik smrtnog ishoda.
Bolesnici s akutnim abdominalnim bolovima, mučninom i povraćanjem trebaju hitnu medicinsku procjenu. U slučaju pankreatitisa, primjenu valproata treba prekinuti.

Djeca
U djece mlađe od 3 godine preporučuje se propisivanje valproata u monoterapiji, ali je u tih bolesnika prije početka liječenja valproatom potrebno procijeniti potencijalnu korist u odnosu na rizik od oštećenja jetre ili pankreatitisa (vidjeti dio 4.4. Teško oštećenje jetre i vidjeti također dio 4.5.).

Istodobnu primjenu salicilata treba izbjegavati u djece mlađe od 3 godine zbog rizika od toksičnosti za jetru (također vidjeti dio 4.5.).

Rabdomioliza
Potrebno je upozoriti bolesnike s nedostatkom enzima karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tip II koji uzimaju valproate na povećan rizik od nastanka rabdomiolize.

Poremećaji ciklusa ureje i rizik od hiperamonijemije
U slučaju sumnje na nedostatak enzima u ciklusu ureje, prije početka liječenja potrebno je odrediti vrijednosti amonijaka zbog rizika od hiperamonijemije uzrokovane valproatom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4. Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije i Teško oštećenje funkcije jetre)

Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije
Primjena valproata može izazvati pojavu ili pogoršanje hipokarnitinemije koja može rezultirati hiperamonijemijom (koja može dovesti do hiperamonijemičke encefalopatije). Uočeni su i drugi simptomi kao što su toksičnost jetre, hipoketotička hipoglikemija, miopatija uključujući kardiomiopatiju, rabdomioliza, Fanconijev sindrom, uglavnom u bolesnika s čimbenicima rizika za hipokarnitinemiju ili uz već postojeću hipokarnitinemiju. Bolesnici s povećanim rizikom od simptomatske hipokarnitinemije kada se liječe valproatom uključuju bolesnike s metaboličkim poremećajima, uključujući mitohondrijske poremećaje povezane s karnitinom (vidjeti također dio 4.4. Bolesnici s poznatom mitohondrijskom bolesti ili sumnjom na mitohondrijsku bolesti i Poremećaji ciklusa ureje i rizik od hiperamonemije), bolesnike s oštećenjem nutritivnog unosa karnitina, bolesnike mlađe od 10 godina te istodobnu primjenu lijekova konjugiranih s pivalatom ili drugih antiepileptika.
Bolesnike treba upozoriti da odmah prijave sve znakove hiperamonijemije kao što su ataksija, poremećaj svijesti, povraćanje. Kada se uoče simptomi hipokarnitinemije, potrebno je razmotriti suplementaciju karnitinom.
Bolesnici sa sustavnim primarnim nedostatkom karnitina i u kojih je hipokarnitinemija korigirana mogu se liječiti valproatom samo ako koristi liječenja valproatom nadmašuju rizike u tih bolesnika i ako nema terapijske alternative. U tih bolesnika potrebno je uvesti praćenje karnitina.
Bolesnike s podležećim nedostatkom karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tipa II treba upozoriti na veći rizik od rabdomiolize pri uzimanju valproata. U ovih bolesnika treba razmotriti suplementaciju karnitinom. Vidjeti također dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.

Povećanje tjelesne težine

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Na početku liječenja bolesnike treba upozoriti na rizik od povećanja tjelesne težine i potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere da se to svede na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici s dijabetesom
Kako se valproat izlučuje uglavnom putem bubrega i to dijelom u obliku ketonskih tijela, test na ketone u mokraći bolesnika s dijabetesom može dati lažno pozitivne rezultate.

Prekid liječenja
Nagli prekid liječenja lijekom Depakine Chrono može uključivati rizik od povećane učestalosti napadaja ili čak epileptičkog statusa (status epilepticus). Stoga je lijek potrebno ukidati postepeno pod nadzorom specijalista.

Suicidalne ideje i ponašanje
Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja u bolesnika liječenih antiepilepticima za nekoliko indikacija. Meta-analiza rezultata randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja upotrebe antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog učinka nije poznat te dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za valproat.

S obzirom na navedeno, bolesnike treba nadzirati zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja te treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i starateljima) treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova suicidalnih ideja i ponašanja.

Karbapenemi
Istodobna upotreba valproatne kiseline/natrijevog valproata i karbapenema se ne preporuča (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s poznatom mitohondrijskom bolesti ili sumnjom na mitohondrijsku bolest
Valproat može potaknuti ili pogoršati kliničke znakove podležeće mitohondrijske bolesti uzrokovane mutacijama mitohondrijske DNK kao i nuklearnog gena koji kodira za POLG. Posebice, prijavljene su više stope akutnog zatajenja jetre induciranog valproatom i smrti povezane s jetrom u bolesnika s nasljednim neurometaboličkim sindromima uzrokovanima mutacijama u genu za mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma.
Na poremećaje povezane s POLG-om treba posumnjati u bolesnika s obiteljskom anamnezom ili sugestivnim simptomima poremećaja povezanog s POLG-om, koji obuhvaćaju, ali nisu ograničeni na neobjašnjenu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (fokalnu, miokloničnu), kliničku sliku epileptičkog statusa, zaostajanje u razvoju, psihomotoričku regresiju, aksonalnu senzorimotornu neuropatiju, miopatiju, cerebelarnu ataksiju, oftalmoplegiju ili kompliciranu migrenu s okcipitalnom aurom. Testiranje mutacije POLG-a treba provesti u skladu s aktualnom kliničkom praksom za dijagnostičku evaluaciju takvih poremećaja (vidjeti dio 4.3.).

Neke *in vitro* studije su pokazale da valproat stimulira repliciranje HIV virusa, no klinička važnost tog nalaza još nije utvrđena.

Pogoršanje konvulzija
Kao i kod drugih lijekova za liječenje epilepsije, umjesto poboljšanja, kod nekih bolesnika prilikom primjene valproata može doći do reverzibilnog pogoršanja učestalosti i težine konvulzija (uključujući status epilepticus) ili nastanka novih vrsta konvulzija. U slučaju pogoršanja konvulzija, bolesnike treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku (vidjeti dio 4.8.).

Teške kožne nuspojave i angioedem
Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), multiformni eritem i angioedem, prijavljene su kod liječenja valproatom. Bolesnike treba obavijestiti o

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

znakovima i simptomima ozbiljnih kožnih manifestacija i pažljivo ih pratiti. U slučaju da se primijete znakovi SCAR-a ili angioedema, potrebna je brza procjena, a liječenje se mora prekinuti ako se potvrdi dijagnoza SCAR-a ili angioedema.

Natrij
Depakine Chrono 300 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem sadrže 28,3 mg natrija po tableti, što odgovara 1,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Depakine Chrono 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem sadrže 47,1 mg natrija po tableti, što odgovara 2,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

***Sljedeće kombinacije s lijekom Depakine Chrono mogu zahtijevati prilagodbu doze*:**
acetilsalicilatna kiselina, cimetidin, etosuksimid, felbamat, fenobarbitali, fenitoin, fluoksetin, karbamazepin, karbapenemi (kao što su ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem), lamotrigin, lorazepam, nimodipin i primidon, drugi potencijalno hepatotoksični antikonvulzivni lijekovi.

Učinak lijeka Depakine Chrono na druge lijekove

Antipsihotici, MAO inhibitori, antidepresivi i benzodiazepini
Depakine Chrono može pojačati učinak psihotropnih lijekova kao što su antipsihotici, MAO inhibitori, antidepresivi i benzodiazepini. Stoga se preporuča kliničko praćenje i prilagodba doze kad je potrebno.

Litij
Depakine Chrono nema utjecaj na razinu litija u serumu.

Etosuksimid
Natrijev valproat povećava koncentraciju etosuksimida u plazmi s posljedičnim rizikom od razvoja nuspojava. Tijekom kombiniranog liječenja preporučuje se praćenje koncentracije etosuksimida u plazmi.

Fenobarbital
Natrijev valproat inhibira metabolizam fenobarbitala (koji je također metabolit primidona) uzrokujući porast koncentracije fenobarbitala u plazmi. Posljedično može doći do sedacije, pogotovo u djece. Stoga je potrebno pratiti bolesnika tijekom prvih 15 dana istodobne primjene ovih lijekova, te smanjiti dozu fenobarbitala ukoliko dođe do sedacije. Također je potrebno određivati razinu fenobarbitala u plazmi.

Fenitoin
Natrijev valproat istiskuje fenitoin s njegovih mjesta vezanja za albumin u plazmi te se smanjuje ukupna koncentracija fenitoina u plazmi. Dodatno, natrijev valproat povećava koncentraciju slobodnog fenitoina te može doći do simptoma predoziranja (valproatna kiselina istiskuje fenitoin s veznog mjesta na proteinu u plazmi te smanjuje njegov jetreni katabolizam). Stoga se preporuča kliničko praćenje, te određivanje slobodnog fenitoina u plazmi.

Karbamazepin
Prijavljeni su slučajevi kliničke toksičnosti kad se valproat primjenjivao istodobno s karbamazepinom jer valproat može pojačati toksični učinak karbamazepina.
Valproatna kiselina inhibira enzim epoksid hidrolazu koji metabolizira karbamazepin epoksid, aktivni metabolit karbamazepina. To dovodi do porasta razine epoksida u plazmi.
Zbog toga se preporuča kliničko praćenje osobito na početku kombinirane terapije, uz prilagodbu doze kad je potrebno.

Lamotrigin

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Depakine Chrono smanjuje metabolizam lamotrigina i povećava njegovo srednje poluvrijeme života gotovo dva puta. Ova interakcija može dovesti do povećanja toksičnosti lamotrigina, osobito do pojave ozbiljnih kožnih osipa. Stoga se preporuča kliničko praćenje i prilagodba (smanjenje) doze lamotrigina kad je potrebno.

Lorazepam
U bolesnika koji se liječe valproatom razgradnja lorazepama glukuronidacijom smanjuje se za 40%. Tim bolesnicima opravdano je davati niže doze lorazepama.

Nimodipin
U bolesnika koji se istovremeno liječe natrijevim valproatom i nimodipinom izloženost nimodipinu može se povećati za 50%. Stoga je, u slučaju hipotenzije, potrebno smanjiti dozu nimodipina.

Primidon
Depakine Chrono povećava razinu primidona u plazmi što povećava njegove štetne učinke (kao što je sedacija), ali dugotrajnom primjenom ti znakovi prestaju. Preporuča se kliničko praćenje osobito na početku kombinirane terapije, uz prilagodbu doze kad je potrebno.
Valproat može povisiti razinu aktivnog metabolita primidona u plazmi, primjerice fenobarbitala (vidjeti gore).

Zidovudin
Valproat može povećati koncentraciju zidovudina u plazmi što dovodi do povećanja toksičnosti zidovudina.

Felbamat
Valproatna kiselina može smanjiti srednju vrijednost klirensa felbamata do 16%.

Olanzapin
Valproatna kiselina može smanjiti koncentraciju olanzapina u plazmi.

Rufinamid
Valproatna kiselina može povećati razinu rufinamida u plazmi, što ovisi o koncentraciji valproatne kiseline. Potreban je oprez, osobito kod djece, jer je taj učinak veći u toj populaciji.

Propofol
Valproatna kiselina može dovesti do povećane razine propofola u krvi. Pri istodobnoj primjeni s valproatom potrebno je razmotriti smanjenje doze propofola.

Antikoagulansi ovisni o vitaminu K
Pri istodobnoj primjeni valproatne kiseline s varfarinom i drugim kumarinskih antikoagulansima potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme zbog moguće pojačanog antikoagulantnog učinka.

Lijekovi konjugirani s pivalatom
Treba izbjegavati istodobnu primjenu valproata i lijekova konjugiranih s pivalatom (kao što su cefditoren, pivoksil, adefovir, dipivoksil, pivmecilinam i pivampicilin) zbog povećanog rizika od nedostatka karnitina (vidjeti dio 4.4. Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije). Bolesnike u kojih se istodobna primjena ne može izbjeći treba pažljivo pratiti za znakove i simptome hipokarnitinemije.

Temozolomid
Istodobna primjena lijeka Depakine Chrono i temozolomida može neznatno smanjiti klirens temozolomida, no smatra se da navedeno nije klinički značajno.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Klozapin
Istodobno liječenje valproatom i klozapinom može povećati rizik od neutropenije i klozapinom izazvanog miokarditisa. Ako je istodobna primjena valproata s klozapinom neophodna, potrebno je pažljivo praćenje za oba događaja.

Učinak drugih lijekova na Depakine Chrono

Antiepileptici s učinkom na indukciju enzima (uključujući fenitoin, fenobarbital i karbamazepin) smanjuju koncentraciju valproatne kiseline u serumu. U slučaju kombiniranog liječenja, potrebno je prilagoditi dozu ovisno o kliničkom odgovoru i koncentraciji lijekova u krvi.
Kad se prestane sa istodobnom primjenom antiepileptika s učinkom na indukciju enzima, koncentracija valproata u plazmi se može povećati zbog prestanka indukcije njegovog metabolizma.

Acetilsalicilatna kiselina
Pri istodobnoj primjeni valproata i lijekova koje se jako vežu na proteine plazme (acetilsalicilatna kiselina) može doći do povećanja razine slobodne valproatne kiseline u serumu. Tri slučaja u dječjoj populaciji upućuju da acetilsalicilatna kiselina (12-20 mg/kg svaka 4 sata) može povećati slobodnu i farmakološki aktivnu razinu valproata u plazmi (vidjeti također *Rizik od oštećenja jetre* u dijelu 4.5.).

Fenitoin i fenobarbital
Razina metabolita valproatne kiseline u serumu može biti povećana pri istodobnoj primjeni s fenitoinom ili fenobarbitalom. Stoga je bolesnike, koji se liječe ovom kombinacijom, potrebno pažljivo pratiti na znakove i simptome hiperamonijemije.

Cimetidin
Cimetidin povećava koncentraciju natrijevog valproata u plazmi inhibicijom njegova metabolizma, što se pokazalo pri primjeni jednokratnih doza. Tu kombinaciju treba izbjegavati ako se ne može pratiti razina valproata u plazmi.

Eritromicin
Prikaz jednog slučaja upućuje da eritromicin može povećati koncentraciju valproata u plazmi vjerojatno zbog inhibicije metabolizma.

Felbamat
Pri istodobnoj primjeni felbamata s valproatom, smanjuje se klirens valproatne kiseline za 22% do 50% što posljedično dovodi do povećanja koncentracije valproatne kiseline u plazmi. Potrebno je pratiti doziranje valproata.

Fluoksetin
Fluoksetin može inhibirati metabolizam valproata i tako utjecati na porast koncentracije lijeka u plazmi.

Karbapenemi (kao što su doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem i panipenem)
Pri istodobnom liječenju s karbapenemima zabilježeno je sniženje razine valproatne kiseline u krvi, što rezultira sniženjem razine valproatne kiseline za 60-100% unutar dva dana. Zbog naglog početka i značajnog sniženja, smatra se da se istodobna primjena karbapenema u bolesnika stabiliziranih na valproatnoj kiselini treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko se ne može izbjeći liječenje s tim antibioticima, razinu lijeka Depakine Chrono u krvi treba pažljivo pratiti.

Meflokin, klorokin
Meflokin i klorokin povećavaju metabolizam valproatne kiseline i imaju konvulzivni učinak te u kombiniranom liječenju s valproatom mogu dovesti do epileptičkih napadaja. Stoga meflokin ili klorokin ne treba davati bolesnicima s epilepsijom.

Rifampicin

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Rifampicin može smanjiti razinu valproatne kiseline u krvi, što rezultira smanjenjem terapijskog učinka. Stoga, može biti neophodno prilagoditi dozu valproata kad se primjenjuje istodobno s rifampicinom.

Inhibitori proteaza
Inhibitori proteaza kao što su lopinavir i ritonavir mogu smanjiti razinu valproata u plazmi pri istodobnoj primjeni.

Kolestiramin
Pri istodobnoj primjeni s kolestiraminom može doći do smanjenja razine valproata u plazmi.

Lijekovi 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 učinkovitosti valproata (vidjeti dio 4.4.). Potrebno je razmotriti praćenje razina valproata u serumu.
Suprotno tome, valproat nema učinak induciranja enzima te posljedično ne smanjuje učinkovitost lijekova koji sadrže estrogen/progesteron kod žena koje primaju hormonsku kontracepciju.

Metamizol
Metamizol može smanjiti razinu valproata u serumu pri istodobnoj primjeni što može dovesti do potencijalno smanjene kliničke učinkovitosti valproata. Liječnici koji propisuju lijek moraju pratiti klinički odgovor (kontrolu napadaja ili kontrolu raspoloženja) te po potrebi razmotriti praćenje razina valproata u serumu.

Metotreksat
Neki prikazi slučajeva opisuju značajno smanjenje razine valproata u serumu nakon primjene metotreksata, uz pojavu napadaja. Liječnici koji propisuju lijekove trebaju pratiti klinički odgovor (kontrola napadaja ili kontrola raspoloženja) i razmotriti praćenje razine valproata u serumu prema potrebi.

Ostale interakcije
Topiramat
Istodobna primjena valproata i topiramata ili acetazolamida povezana je s encefalopatijom i/ili hiperamonijemijom. Bolesnike koji se liječe s ovom kombinacijom treba, stoga, pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hiperamonijemijske encefalopatije.

Kvetiapin
Istodobna primjena valproata i kvetiapina može povećati rizik od nastanka neutropenije/leukopenije.

Alkohol
Depakine Chrono može pojačati sedativni učinak alkohola.

Rizik od oštećenja jetre
Istodobnu primjenu salicilata treba izbjegavati u djece mlađe od 3 godine zbog rizika od toksičnosti za jetru (vidjeti dio 4.4.).
Istodobna primjena valproata i višestruke antikonvulzivne terapije povećava rizik od oštećenja jetre, osobito u male djece (vidjeti dio 4.4.).
Istodobna primjena s kanabidiolom povećava učestalost povišenja enzima transaminaza. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika svih dobnih skupina koji su istodobno primali kanabidiol u dozama od 10 do 25 mg/kg i valproat, zabilježeno je povećanje ALT više od 3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti u 19% bolesnika. Potrebno je provoditi odgovarajuće praćenje jetre kada se valproat koristi istodobno s drugim potencijalno hepatotoksičnim antikonvulzivnim lijekovima, uključujući kanabidiol te treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja u slučaju značajnih anomalija u vrijednostima parametara za praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4.).

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Liječenje epilepsije

- **Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji drugo odgovarajuće zamjensko liječenje**
- **Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)**

Liječenje bipolarnog poremećaja

- **Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće**
- **Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)**

Teratogenost i učinci na razvoj zbog izloženosti *in utero*

U žena, i monoterapija valproatom i politerapija koja uključuje valproat često se povezuju s patološkim ishodima trudnoće. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od značajnih prirođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja i u monoterapiji i u politerapiji valproatom u usporedbi s populacijom koja nije liječena valproatom.
Pokazalo se da valproat prelazi placentarnu barijeru kod životinjskih vrsta i kod ljudi (vidjeti dio 5.2.).
U životinja: teratogeni učinci dokazani su kod miševa, štakora i kunića (vidjeti dio 5.3.). U predkliničkim ispitivanjima dokazano je smanjenje fetalne težine ovisno o dozi u životinja izloženih valproatu *in utero* u usporedbi s neizloženim životinjama (vidjeti dio 5.3)

Prirođene malformacije zbog izloženosti in utero
Meta analiza (uključujući registre i kohortna ispitivanja) pokazala je da je oko 11% djece žena s epilepsijom liječenih monoterapijom valproatom tijekom trudnoće imalo značajne prirođene malformacije. Ovaj rizik veći je od rizika od značajnih malformacija u općoj populaciji (približno 2-3%). Rizik od značajnih prirođenih malformacija u djece nakon *in utero* izlaganja politerapiji antiepilepticima uključujući valproat veći je nego rizik politerapije antiepilepticima koja ne uključuje valproat. U monoterapiji valproatom rizik ovisi o dozi, a dostupni podaci ukazuju da je ovisan o dozi i u politerapiji koja uključuje valproat. Međutim, ne može se utvrditi granična doza ispod koje rizik ne postoji.
Dostupni podaci ukazuju na povećanu incidenciju manjih i većih malformacija. Najčešće vrste malformacija uključuju poremećaje neuralne cijevi, dismorfiju lica, rascjep usne i nepca, kraniosinostozu, oštećenja srca, bubrega i urogenitalnog trakta, oštećenja ekstremiteta (uključujući obostranu aplaziju palčane kosti) i veći broj anomalija koje zahvaćaju različite tjelesne sustave.
Izlaganje valproatu *in utero* također može dovesti do oštećenja sluha ili gluhoće uslijed oštećenja uha i/ili nosa (sekundarni učinak) i/ili izravne toksičnosti na funkciju sluha. Opisani su slučajevi jednostrane i obostrane gluhoće ili oštećenje sluha. Ishodi nisu prijavljeni za sve slučajeve. Kada su ishodi prijavljeni, u većini slučajeva nije došlo do oporavka.
Izlaganje valproatu *in utero* može dovesti do malformacija oka (uključujući kolobome, mikroftalmos) koje su prijavljene zajedno s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

Neurorazvojni poremećaji zbog izloženosti in utero
Podaci pokazuju da izloženost valproatu *in utero* može štetno utjecati na mentalni i fizički razvoj izložene djece. Čini se da rizik od neurorazvojnih poremećaja (uključujući i rizik od autizma) ovisi o dozi kada se valproat primjenjuje u monoterapiji, ali se na temelju dostupnih podataka ne može odrediti granična doza ispod koje rizik ne postoji. Kada se valproat primjenjuje u politerapiji s drugim antiepilepticima tijekom trudnoće, rizici od neurorazvojnih poremećaja u potomaka također su

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

značajno povećani u usporedbi s onima u djece iz opće populacije ili rođenih od majki s epilepsijom koje nisu liječene.
Nije poznato točno gestacijsko razdoblje u kojem su ti rizici prisutni pa se ne može isključiti mogućnost postojanja rizika tijekom čitave trudnoće.
Kad se valproat primjenjuje u monoterapiji, ispitivanja provedena u djece predškolske dobi izložene valproatu *in utero* pokazuju da do 30- 40% djece ima zastoje u ranom razvoju, kao što su kasniji početak govora i hodanja, slabije razvijene intelektualne sposobnosti, loše jezične vještine (govor i razumijevanje) te poteškoće s pamćenjem.
Kvocijent inteligencije (IQ) mjeren u djece školske dobi (6-godišnjaci) koja su bila izložena valproatu *in utero* prosječno je bio 7-10 bodova niži nego u djece izložene drugim antiepilepticima. Iako se ne može isključiti uloga ometajućih faktora, postoje dokazi koji pokazuju da bi rizik od poremećaja intelektualnih sposobnosti u djece izložene valproatu mogao biti neovisan o majčinu kvocijentu inteligencije.

Podaci o dugoročnim ishodima su ograničeni.

Dostupni podaci iz ispitivanja u općoj populaciji pokazuju da u djece izložene valproatu *in utero* postoji povećan rizik od poremećaja iz autističnog spektra (približno 3 puta) i autizma u djetinjstvu (približno 5 puta) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju.
Dostupni podaci iz drugog ispitivanja u općoj populaciji pokazuju da su djeca izložena valproatu *in utero* pod povećanim rizikom od razvoja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *attention deficit/hyperactivity disorder,* ADHD) (približno 1,5 puta) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju.

Mala porođajna težina za gestacijska dob zbog izloženosti in utero

Neka epidemiološka ispitivanja sugeriraju veći rizik male porođajne težine za gestacijsku dob (definirano kao porođajna težina ispod 10. percentila korigirana za gestacijsku dob, stratificirana prema spolu) za djecu izloženu valproatu *in utero* u usporedbi s djecom koja nisu bila izložena valproatu ili su bila izložena lamotriginu. Mala porođajna težina za gestacijsku dob uočena je u približno 11-15% djece izložene valproatu *in utero,* 8-9% djece izložene lamotriginu i 5-10% djece koja nisu bila izložena valproatu. Dostupni podaci u ljudi ne dopuštaju zaključak o potencijalnom učinku povezanom s dozom.

Ako žena planira trudnoću

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti druge mogućnosti odgovarajućeg liječenja. Treba poduzeti sve moguće mjere kako bi se bolesnice prebacilo na drugo odgovarajuće liječenja prije začeća i prije ukidanja kontracepcije (vidjeti dio 4.4.). Ako prebacivanje nije moguće, ženu se mora dodatno savjetovati vezano uz rizik koji korištenje valproata predstavlja za nerođeno dijete, a kako bi se podržala njezina informirana odluka o planiranju obitelji.

Za indikaciju bipolarni poremećaj ako žena planira trudnoću mora se konzultirati specijalist za liječenje bipolarnog poremećaja, a liječenje valproatom mora se prekinuti te ako je potrebno zamijeniti drugim odgovarajućim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije.

Trudnice

Valproat je kontraindiciran za liječenje bipolarnog poremećaja u trudnoći. Valproat je kontraindiciran za liječenje epilepsije u trudnoći osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Ako žena koja se liječi valproatom zatrudni mora se odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se razmotrile druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Toničko-klonički napadaji i epileptički status

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

praćen hipoksijom u majke tijekom trudnoće mogu predstavljati poseban rizik od smrti za majku i nerođeno dijete.

Ako, unatoč poznatom riziku koji valproat predstavlja u trudnoći te nakon pažljivog razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja, u iznimnim okolnostima trudnica mora nastaviti liječenje epilepsije s valproatom, preporuča se:

- Primijeniti najnižu djelotvornu dozu i podijeliti dnevnu dozu na nekoliko manjih doza koje se uzimaju tijekom dana. Formulacija s produljenim oslobađanjem mogla bi biti pogodnija za liječenje od ostalih formulacija kako bi se izbjegle visoke vršne koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.2.)

Sve bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje vezano uz izloženost u trudnoći (vidjeti dio 4.6.). Treba uvesti specijalizirano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća oštećenja neuralne cijevi ili druge malformacije. Uzimanje nadomjestaka folne kiseline prije trudnoće moglo bi smanjiti rizik od oštećenja neuralne cijevi, koja se mogu javiti kod svih trudnoća. Međutim, dostupni podaci ne ukazuju da ona sprječava urođene mane ili malformacije uzrokovane izlaganjem valproatu.

Žene reproduktivne dobi
Lijekovi koji sadrže estrogen

Lijekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, mogu povećati klirens valproata, što može dovesti do smanjene koncentracije valproata u serumu i potencijalno smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Rizik u novorođenčeta

- U novorođenčadi majki koje su tijekom trudnoće uzimale valproat vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi hemoragijskog sindroma. Taj je hemoragijski sindrom povezan s trombocitopenijom, hipofibrinogenemijom i/ili smanjenom razinom drugih koagulacijskih faktora. Prijavljena je i afibrinogenemija, koja može biti smrtonosna. Međutim, taj se sindrom mora razlikovati od smanjenja razine faktora ovisnih o vitaminu K koje induciraju fenobarbital i induktori enzima. Stoga u novorođenčadi treba odrediti broj trombocita i razinu fibrinogena u plazmi te provesti koagulacijske testove i odrediti koagulacijske faktore.
- U novorođenčadi majki koje su uzimale valproat tijekom trećeg tromjesečja trudnoće prijavljeni su slučajevi hipoglikemije.
- U novorođenčadi majki koje su uzimale valproat tijekom trudnoće prijavljeni su slučajevi hipotireoze.
- U novorođenčadi majki koje su uzimale valproat tijekom trećeg tromjesečja trudnoće mogu se javiti simptomi ustezanja (osobito agitacija, razdražljivost, prekomjerno uzbuđivanje, nervozni pokreti, hiperkinezija, poremećaji tonusa, tremor, konvulzije i poremećaji hranjenja).

Muškarci i potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća
Retrospektivno opservacijsko ispitivanje u 3 nordijske države ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina starosti) čiji su očevi bili liječeni valproatom u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji, sa skupnim prilagođenim omjerom hazarda (HR) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Prilagođeni kumulativni rizik od neurorazvojnih poremećaja kretao se između 4,0% do 5,6% u skupini liječenoj valproatom naspram 2,3% do 3,2% u kompozitnoj skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom.
Druga opservacijska ispitivanja utemeljena na populaciji nisu pokazala povećan rizik od

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom kao monoterapijom u razdoblju od 3 do 4 mjeseca prije začeća, u usporedbi s muškarcima liječenim lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom.
Razlike u dizajnu ispitivanja, uključujući kontrolu ometajućih čimbenika i odabir populacije, mogu doprinijeti razlikama u nalazima ispitivanja. Osim toga, dostupni podaci upućuju na to da drugi čimbenici osim izloženosti valproatu, uključujući osnovnu bolest oca, mogu doprinijeti uočenoj povezanosti. Općenito, dokazi o povećanom riziku od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća nisu dosljedni te uzročna uloga valproata nije sigurna.

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebali bi obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermu tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.
Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio je li valproat najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

Dojenje

Valproat se izlučuje u majčino mlijeko u koncentraciji koja se kreće u rasponu od 1% do 10% koncentracije u serumu majke. U dojenčadi/novorođenčadi liječenih žena primijećeni su hematološki poremećaji (vidjeti dio 4.8.).
Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti/privremeno prekinuti terapija lijekom Depakine Chrono uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

U žena liječenih valproatom prijavljeni su amenoreja, policistični jajnici i povišene razine testosterona (vidjeti dio 4.8.). Primjena valproata može negativno utjecati i na plodnost muškaraca (vidjeti dio 4.8.). Poremećaji plodnosti su u nekim slučajevima reverzibilni najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Ograničen broj izvješća o slučajevima ukazuje da snažno smanjenje doze može poboljšati plodnost. Međutim, u nekim drugim slučajevima reverzibilnost muške neplodnosti se nije mogla odrediti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom liječenja lijekom Depakine Chrono sposobnost reagiranja može biti smanjena. To treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtijevaju poseban oprez kao što je npr. vožnja automobila.

4.8. Nuspojave

Nuspojave u tablici u nastavku su klasificirane prema organskim sustavima i sljedećoj učestalosti:
vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često(≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	**Vrlo često (≥ 1/10)**	**Često (≥ 1/100 i < 1/10)**	**Manje često (≥1/1000 i < 1/100)**	**Rijetko (≥1/10000 i < 1/1000)**	**Nepoznato**
Poremećaji		anemija,	pancitopenija,	eozinofilija,	

H A L M E D
03 - 11 - 2026
O D O B R E N O

krvi i limfnog sustava		trombocitopenija[1], smanjena adhezija trombocita, produljeno vrijeme krvarenja	leukopenija	zatajenje koštane srži, uključujući aplaziju crvenih krvnih stanica, agranulocitoza, makrocitna anemija, makrocitoza	
Endokrini poremećaji			sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH* – SIADH), hiperandrogenizam (hirzutizam, virilizam, akne, alopecija muškog tipa, i/ili povećanje androgena)	hipotireoza (vidjeti dio 4.6.)	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		dismenoreja	amenoreja	muška neplodnost (vidjeti dio 4.6.), policistični jajnici	
Psihijatrijski poremećaji		stanje konfuzije, halucinacije, agresivnost, agitacija, poremećaj pažnje	problemi sa spavanjem	psihoza, abnormalno ponašanje, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaji učenja	
Poremećaji živčanog sustava	tremor[2]	ekstrapiramidalni poremećaji, stupor[3], somnolencija, konvulzije[3], oštećenje pamćenja, glavobolja, nistagmus, omaglica	ataksija, koma[3], encefalopatija[3], letargija[3], reverzibilni parkinsonizam, parestezija, pogoršanje konvulzija (vidjeti dio 4.4.)	reverzibilna demencija povezana s reverzibilnom cerebralnom atrofijom, kognitivni poremećaj, diplopija	
Krvožilni poremećaji		krvarenje	vaskulitis		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina[5]	bol u gornjem dijelu abdomena[5], povraćanje, proljev[5], poremećaj zubnog mesa	pankreatitis, ponekad smrtonosan (vidjeti dio 4.4.)	opstipacija	

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

		(uglavnom hiperplazija gingive), stomatitis			
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiponatremija, povećani apetit, gubitak apetita (anoreksija)		hiperamonijemija[4] (vidjeti dio 4.4.), pretilost	hipokarnitinemija (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)
Poremećaji jetre i žuči		oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4.), promjene vrijednosti jetrenih enzima (osobito na početku liječenja, no najčešće prolazno)	teško oštećenje jetre, uključujući fatalno (vidjeti dio 4.4.) [6]		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		preosjetljivost, alopecija (prolazna i/ili vezana uz dozu lijeka)[7], poremećaji nokta i ležišta nokta	angioedem, osip, poremećaji kose (promijenjena tekstura, boja i rast kose)	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, DRESS sindrom (osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome)	hiperpigmentacija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		inkontinencija urina	povećana učestalost mokrenja, zatajenje bubrega	enureza, tubulointersticijski nefritis, reverzibilni Fanconijev sindrom	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			umor[8], hipotermija, periferni edemi (ne teški)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			smanjenje mineralne gustoće kosti, osteopenija, osteoporoza i frakture kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji lijekom Depakine	sistemni lupus eritematozus (vidjeti dio 4.4.), rabdomioliza (vidjeti dio 4.4.)	

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

			Chrono (mehanizam učinka lijeka Depakine Chrono na metabolizam kosti nije razjašnjen)		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				mijelodisplastični sindrom	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			pleuralni izljev (eozinofilni)		
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća			
Pretrage		povećanje tjelesne težine[9], gubitak tjelesne težine		smanjenje razine barem jednog faktora koagulacije, abnormalni testovi koagulacije (produženi PV, APTV, TV i INR) (vidjeti dio 4.4 i 4.6), deficijencija biotina/deficijencija biotinidaze	stečena Pelger–Huetova anomalija*

*Stečena Pelger-Huetova anomalija prijavljena je u slučajevima sa i bez mijelodisplastičnog sindroma. Prirođene malformacije i razvojni poremećaji (vidjeti dio 4.4. i dio 4.6.).

[1] Trombocitopenija (< 150.000 mm^3) je često prolazna.

[2] Neurološke nuspojave, kao tremor, često su ovisne o dozi i mogu se izbjeći smanjenjem doze.

[3] Zabilježeni su stupor i letargija koji su ponekad doveli do prolazne kome i encefalopatije. Slučajevi su bili izolirani ili povezani s povećanom pojavom konvulzija za vrijeme liječenja te njihov se broj smanjio nakon prestanka liječenja ili smanjenja doze. Navedeni slučajevi najčešće su se pojavili tijekom kombiniranog liječenja (posebno s fenobarbitalom ili topiramatom) ili nakon naglog povećanja doze valproata.

[4] Mogu se javiti slučajevi izolirane i umjerene hiperamonijemije, bez promjena vrijednosti testova jetrene funkcije, ali to ne zahtijeva prekid liječenja. Također je prijavljena hiperamonijemija povezana s neurološkim simptomima. U takvim je slučajevima potrebno razmotriti daljnje pretrage (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4. Poremećaji ciklusa ureje i rizik od hiperamonijemije i Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije). Ukoliko se javi povraćanje, ataksija i zamućenje svijesti, potrebno je prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4.).

[5] Gastrointestinalne nuspojave se obično javljaju na početku liječenja no uglavnom su prolazne.

[6] Zabilježeno je nekoliko slučajeva fatalnog jetrenog oštećenja s nekrozom, osobito u djece (vidjeti dio 4.5.). U zabilježenim slučajevima često je natrijev valproat primjenjivan u visokim dozama i u

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

kombiniranom liječenju, ali je do zatajenja jetre dolazilo i tijekom monoterapije natrijevim valproatom.
U slučaju iznenadne mučnine, povraćanja, anoreksije, letargije i neadekvatne kontrole napadaja, potrebno je pratiti funkcije jetre i gušterače. Učestalost zatajenja jetre u djece mlađe od 3 godine na kombiniranom liječenju je 1/800, a u djece od 3 do 11 godina 1/7000. Ukupna učestalost zatajenja jetre u djece od 3 do 11 godina iznosi 1/17000. Zatajenje jetre u starije djece na monoterapiji je vrlo rijetko. Broj fatalnih jetrenih oštećenja smanjio se posljednjih godina. Određivanje sinteze proteina (npr. protrombinsko vrijeme) najbolji je rani pokazatelj moguće teške bolesti jetre.
[7] Gubitak i promjena boje kose su često ovisni o dozi i mogu se izbjeći smanjenjem doze.
[8] Umor se često javlja pri kombiniranom liječenju i često je rezultat interakcija.
[9] Povećanje tjelesne težine faktor je rizika za sindrom policističnih jajnika, što treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija
Sigurnosni profil valproata u pedijatrijskoj populaciji usporediv je s odraslima, ali su neke nuspojave ozbiljnije ili se uglavnom opažaju u pedijatrijskoj populaciji. Poseban je rizik od teškog oštećenja jetre u novorođenčadi i male djece, osobito mlađe od 3 godine. Mala djeca također imaju poseban rizik od pankreatitisa. Ti se rizici smanjuju s povećanjem dobi (vidjeti dio 4.4.). Psihijatrijski poremećaji poput agresije, agitacije, poremećaja pažnje, abnormalnog ponašanja, psihomotorne hiperaktivnosti i poremećaja učenja uglavnom se opažaju u pedijatrijskoj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Znakovi akutnog teškog predoziranja (plazmatska koncentracija 10-20 puta viša od standardne terapijske doze) obično uključuju komu s mišićnom hipotonijom, hiporefleksijom, miozom, smanjenom respiratornom funkcijom,metaboličkom acidozom, hipotenzijom i cirkulatornim kolapsom/šokom. Teško predoziranje obično završava povoljnim ishodom, ali zabilježeni su i smrtni slučajevi.
Simptomi mogu biti različiti, a napadaji su opaženi pri visokim koncentracijama djelatne tvari u plazmi. Zabilježeni su slučajevi intrakranijalne hipertenzije povezani s cerebralnim edemom.
Prisustvo natrija u sastavu valproata može dovesti do hipernatrijemije kod predoziranja.
Bolničko liječenje predoziranja treba biti simptomatsko: ispiranje želuca (može biti učinkovito 10 do 12 sati nakon unosa lijeka), osmotska diureza, kardiorespiratorno praćenje. U slučajevima teškog predoziranja može se provesti hemodijaliza ili transfuzija krvi. Može se primijeniti nalokson koji se pokazao uspješnim u nekoliko izoliranih slučajeva (često su potrebne veće doze nego za predoziranje opioidima). Diazepam se daje u slučaju napadaja.
U slučaju predoziranja valproatom koje rezultira hiperamonijemijom, karnitin se može dati i.v. putem da se pokuša normalizirati razina amonijaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici; derivati masnih kiselina
ATK oznaka: N03AG01.

Antiepileptik širokog spektra.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Valproat djeluje uglavnom na središnji živčani sustav.
Farmakološke studije na životinjama pokazale su da Depakine Chrono ima antikonvulzivna svojstva u različitim eksperimentalnim modelima epilepsije (generalizirani i parcijalni napadaji).
Depakine Chrono je također pokazao antiepileptičko djelovanje u ljudi pri različitim tipovima epilepsije.
Smatra se da je glavni mehanizam njegova djelovanja povezan s povećanom aktivnošću gama-aminomaslačne kiseline (GABA).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Biotransformacija
Osnovni put biotransformacije valproata je glukuronidacija (~40%), uglavnom putem enzima UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.
Natrijev valproat se brzo apsorbira te se vršna koncentracija u plazmi postiže za 1 do 4 sata i stalna je tijekom 4 do 14 sati. Nakon oralne primjene apsorbira se 85% do 100% doze. Poluvrijeme izlučivanja u većine bolesnika iznosi između 8 i 20 sati, ali može u pojedinačnim slučajevima biti značajno dulje. Narušena funkcija bubrega produljuje poluvrijeme izlučivanja. Poluvrijeme izlučivanja u plazmi može biti produljeno do 60 sati u djece mlađe od 2 mjeseca, a u starije djece je slično odraslima. Međusobna povezanost između primijenjene doze i učinka, odnosno između koncentracije u plazmi i učinka, nije u potpunosti ocijenjena. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi postiže se, u većini slučajeva, nakon 3 do 5 dana liječenja. Koncentracija u likvoru doseže oko 10% koncentracije u plazmi. Oko 90 % natrijevog valproata veže se za proteine. Visoki stupanj vezanja za proteine može uzrokovati rizik od klinički značajnih interakcija s ostalim antiepilepticima, osobito fenitoinom (vidjeti dio 4.5).
Zadovoljavajući klinički učinak obično se postiže pri koncentraciji između 300 i 700 μmol/l, ali je u obzir potrebno uzeti cijelu kliničku situaciju bolesnika (vidjeti dio 4.2.). Natrijev valproat se u velikoj mjeri metabolizira i izlučuje mokraćom kao konjugirani metabolit.

Depakine Chrono tablete s prilagođenim oslobađanjem
Depakine Chrono ima niži C_{max} i manju fluktuaciju koncentracije u plazmi tijekom dana u usporedbi s želučanootpornim tabletama. Vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar otprilike 7 sati, s poluvremenom eliminacije između 13 i 16 sati.

Pedijatrijski bolesnici
U djece i adolescenata starijih od 10 godina klirens valproata sličan je onome zabilježenom kod odraslih. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina sistemski klirens valproata varira ovisno o dobi. U novorođenčadi i dojenčadi do 2 mjeseca starosti klirens valproata smanjen je u usporedbi s odraslima, a najniži je neposredno nakon rođenja. U pregledu znanstvene literature, poluvrijeme valproata u dojenčadi mlađe od dva mjeseca pokazalo je značajnu varijabilnost u rasponu od 1 do 67 sati. U djece u dobi od 2 do 10 godina klirens valproata je 50% viši nego kod odraslih.

Distribucija
Prijelaz placentarne barijere (vidjeti dio 4.6.)
Valproat prelazi placentarnu barijeru kod životinjskih vrsta i kod ljudi.
- Kod životinjskih vrsta valproat prelazi placentu u sličnoj mjeri kao kod ljudi.
- Kod ljudi je u nekoliko ispitivanja određivana koncentracija valproata u pupčanoj vrpci novorođenčadi pri porodu. Koncentracija valproata u serumu iz pupčane vrpce, koja predstavlja koncentraciju u serumu fetusa, bila je slična ili neznatno viša od one u majki.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza
Tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, otkrivena je atrofija testisa te promjene na plućima i prostati u štakora pri dozama od 250 mg/kg i većim te u pasa pri dozama od 90 mg/kg i većim.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Mutagenost i karcinogenost
Ispitivanja genotoksičnosti bila su negativna.
Ispitivanja karcinogenosti provedena su na štakorima i miševima. U mužjaka štakora učestalost pojave subkutanog fibrosarkoma povećala se pri vrlo velikim dozama.
Valproat nije bio mutagen u bakterijama niti u *in vitro* testu na stanicama mišjeg limfoma i nije izazvao popravak DNK u primarnim kulturama hepatocita štakora. *In vivo*, međutim, dobiveni su proturječni rezultati primjenom teratogenih doza, ovisno o putu primjene. Nakon oralne primjene, prevladavajući put primjene u ljudi, valproat nije izazvao kromosomske aberacije u koštanoj srži štakora ili dominantne smrtonosne učinke kod miševa. Intraperitonealna injekcija valproata povećala je pucanje DNK i kromosomska oštećenja kod glodavaca. Dodatno, u objavljenim ispitivanjima zabilježena je povećana razmjena sestrinskih kromatida u bolesnika s epilepsijom izloženih valproatu u usporedbi s neliječenim zdravim ispitanicima. Međutim, konfliktni rezultati dobiveni su usporedbom podataka u bolesnika s epilepsijom liječenih valproatom s onima u bolesnika s epilepsijom koji nisu liječeni valproatom. Klinička važnost ovih nalaza vezanih uz DNK/kromosome nije poznata.
Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih studija kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost
Valproat je izazvao teratogeni učinak (malformacije više organskih sustava) u miševa, štakora i kunića. U miševa, štakora i kunića izloženost valproatu *in utero* izazvala je smanjenje fetalne težine ovisno o dozi, intrauterino ograničenje rasta i smanjenje duljine od tjemena do trtice (engl. *crown rump lenght*, CRL) u usporedbi s neizloženim životinjama. Zabilježene su abnormalnosti u ponašanju kod potomstva miševa i štakora prve generacije nakon izloženosti *in utero*. Neke promjene u ponašanju zabilježene su i u drugoj generaciji, a one su bile manje izražene kod treće generacije miševa nakon akutne *in utero* izloženosti prve generacije teratogenim dozama valproata. Mehanizmi i klinička značajnost ovih nalaza nije poznata.
Najčešće su malformacije na kralješcima, rebrima i bubrezima. U miševa su također zabilježeni egzencefalija i rascjep nepca.
Ispitivanja na životinjama pokazala su da izloženost valproatu *in utero* dovodi do morfoloških i funkcionalnih promjena slušnog sustava u štakora i miševa.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, kod odraslih štakora i pasa nakon oralne primjene lijeka u dozama od 400 mg/kg/dan, odnosno 150 mg/kg/dan, prijavljene su degeneracija/atrofija testisa ili abnormalnosti spermatogeneze te smanjenje težine testisa s povezanim razinama bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) na nalazima testisa u odraslih štakora u dozama od 270 mg/kg/dan te dozama od 90 mg/kg/dan u odraslih pasa.
Usporedbe sigurnosne granice doze temeljene na ekstrapoliranom AUC-u u štakora i pasa pokazuju da možda nema sigurnosne granice.
U mladunčadi štakora smanjenje težine testisa prijavljeno je samo pri dozama koje su premašile maksimalnu toleriranu dozu (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promjena. Nisu zabilježeni učinci na muške reproduktivne organe pri toleriranim dozama (do 90 mg/kg/dan). Na temelju ovih podataka, mladunčad životinja nije smatrana podložnijima za nalaze na testisima od odraslih. Relevantnost nalaza na testisima za pedijatrijsku populaciju nije poznata.
U ispitivanju plodnosti na štakorima, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije promijenio reproduktivnu sposobnost mužjaka. Međutim, muška neplodnost identificirana je kao neželjeni učinak kod ljudi (vidjeti dijelove 4.6. i 4.8.).

Replikacija HIV virusa
U određenim *in vitro* studijama dokazano je da natrijev valproat stimulira replikaciju HIV virusa. Klinički značaj ovog nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Depakine Chrono 300 mg
etilceluloza
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
saharinnatrij
poliakrilat
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171)

Depakine Chrono 500 mg
etilceluloza
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
saharinnatrij
poliakrilat
makrogol
talk
titanijev dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Depakine Chrono 300 mg
100 tableta (dva plastična spremnika s 50 tableta), u kutiji.

Depakine Chrono 500 mg
30 tableta u plastičnom spremniku, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih uputa.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Depakine Chrono 300 mg: HR-H-132091526
Depakine Chrono 500 mg: HR-H-202764510

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. lipnja 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz 2026.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO