

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Den 8 mars 2017 inledde Frankrike ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och uppmanade PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma hur farhågorna påverkats av effekten av åtgärderna för riskminimering på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandet (godkännandena) för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 8 februari 2018, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Under PRAC:s samråd under detta förfarande har vissa andra farhågor väckts, som skiljer sig från den välkända och dokumenterade skadan för fostret under exponering *in utero*. Härvid diskuterades den potentiella inverkan av faderns användning av valproat, den potentiella effekten på tredje generationens avkomma och de potentiella effekterna på mitokondrier (mitokondriell toxicitet).

Vad gäller exponering via sädesvätskan beräknades arean under kurvan (AUC) för valproat hos en kvinna efter vaginal exponering för valproat via sädesvätska från en man som behandlats med valproat. Detta gav ett värde som var 25 000 gånger lägre än AUC hos en kvinna som behandlats med en lika stor oral dos (oral enkeldos på 500 mg). Slutsatsen kan dras att det är ytterst osannolikt att valproat skulle orsaka biverkningar för embryot/fostret på denna väg när det används av en manlig patient. PRAC begärde att en retrospektiv observationsstudie utförs för att ytterligare karakterisera denna teoretiska risk.

Genetiska förändringar kan delas in i genetiska mutationer och kromosomskador. Det verkar teoretiskt möjligt att genetiska mutationer i sädesceller kan överföras till avkomman. Tester av genetiska mutationer var dock negativa. Denna typ av överföring är därför inte trolig för valproat. PRAC rekommenderar därför att andra försök kan utföras (t.ex. muslymfomtest *in vitro*) för att utforska denna hypotes närmare. Flera försök avseende kromosomskada var positiva. Allvarlig kromosomskada förväntas leda till att sädesceller dör/sänkt fertilitet och inte till att mutationer överförs till avkomman. Det är inte känt om en lätt kromosomskada skulle kunna överföras till avkomman. Närmare undersökning rekommenderas av PRAC.

Den epigenetiska mekanismen avser möjligheten till överföring av förändringar i gameternas genuttryck till embryots genuttryck (till exempel förändringar i DNA-metylering). Detta är teoretiskt möjligt genom förändringar av genuttrycket hos sädescellerna hos vuxna män eller förändringar i de utvecklande könscellerna i embryot. Ett experiment visade att en förändring av genuttrycket (en gen) hos hanmöss efter att de exponerats för en hämmare av histondeacetylaser (HDAC) (inte valproat) också sågs hos avkomman till dessa möss (Jia et al, 2015)<sup>4</sup>, vilket gör det i princip möjligt. I ett transgenerationellt experiment på möss framgick att administrering av valproat under dräktigheten (dag 10) gav autismliknande symtom och förhöjt uttryck av flera proteiner i hjärnan upp till tredje generationens avkomma. Detta visades inte för teratogena effekter eftersom missbildningar i första

---

<sup>4</sup> Jia H, Morris CD, Williams RM, Loring JF, Thomas EA. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6; 112(1):E56-64.

generationens avkomma inte sågs i den andra och tredje generationens avkomma (Choi et al, 2016)<sup>5</sup>. Trots flera begränsningar tyder studien på en viss transgenerationell effekt. PRAC instämmer i att mer forskning behövs för att utvärdera om valproat faktiskt kan framkalla transgenerationella förändringar av genuttrycket hos avkomman och typerna av åtföljande effekter.

I en litteraturöversikt om effekterna på mitokondrierna beskrevs kända biverkningar såsom levertoxicitet, Reye-liknande syndrom, pankreatit och immunbrist (leukopeni). Det finns inga tydliga bevis för att mitokondriell dysfunktion orsakad av valproat är förknippad med utvecklingen av autism. PRAC anser att de för närvarande tillgängliga uppgifterna inte föranleder närmare undersökning av det potentiella sambandet mellan mitokondriell dysfunktion och autism.

I den tidigare europeiska granskningen (2014)<sup>6</sup> rekommenderades flera utbildningsåtgärder för patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Som framgår av uppgifterna som granskades i detta förfarande, kunde utbildningsåtgärderna dock inte nå målgruppen i tillräcklig grad för att någon signifikant effekt skulle uppnås på förskrivningarna.

Användningsdata från den pågående gemensamma studien av läkemedelsanvändning (DUS) samt andra utvärderade data (undersökningar, nationella undersökningar, anekdotiska belägg osv.) i den aktuella hänskjutningen tyder på att en stor andel kvinnor i fertil ålder i olika medlemsstater fortsätter att använda valproat för både indikationen epilepsi och bipolär sjukdom.

Ett brett samråd utfördes på PRAC:s begäran för att insamla all aktuell information kring vetenskaplig och klinisk kunskap vid samrådet av två forskargrupper (neurologi och psykiatri), samt insamla information från hälso- och sjukvårdspersonal, de kvinnliga patienterna själva samt deras familjer, från patientorganisationer (offentlig utfrågning, möte mellan intressenter) som förespråkar bättre karakterisering och ökad medvetenhet om risken för fosterskada vid användning av valproat under graviditet. Av dessa samråd framgick det att specialistläkarna är medvetna om de diskuterade riskerna, men att informationen inte når patienterna i tid och tillräckligt effektivt.

Utöver åtgärderna för att öka medvetenheten om risker med valproat, gav de olika expertrådgivningarna tydliga rekommendationer för att begränsa användningen av valproat. De delade även med sig av erfarenhet från klinisk praxis om hanteringen av kvinnor som vill bli eller är gravida. I synnerhet tillhandahölls erfarenhet från hälso- och sjukvårdspersonal om utsättning av valproat eller byte till annan behandling. För att få mer robust information om bytet och utsättningen av valproat begärde PRAC att en observationsstudie utförs för att identifiera och utvärdera exemplen på bästa praxis för byte av valproat i klinisk praxis.

Vad gäller graviditet/familjeplanering vid epilepsi betonade PRAC även att en specialistläkare med erfarenhet av epilepsibehandling måste ompröva valproatbehandlingen och överväga alternativa behandlingsval. Allt ska göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konceptionen, och innan preventivmetoden avbryts. Om byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet, för att stödja hennes välgrundade beslut om familjeplanering.

PRAC rekommenderade därför ändringar i produktinformationen, särskilt för att kontraindicera dess användning till kvinnor i fertil ålder som inte uppfyller villkoren i graviditetspreventionsprogrammet,

---

<sup>5</sup> Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep.* 2016 Nov 7;6:36250

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

samt information till hälso- och sjukvårdspersonal genom ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev). Ett graviditetspreventionsprogram kommer därför att genomföras för att förhindra exponering för valproat under graviditeten eftersom en signifikant risk för livslång skada är förknippad med dess användning. Utbildningsmaterial behövs för att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska få information om riskerna i samband med administrering av valproat till gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder samt om de åtgärder som krävs för att minimera risken för exponering för valproat under graviditeten. PRAC upprepar att en enda version av utbildningsmaterialet delas ut i varje medlemsstat, i tillämpliga fall. Innehavarna av godkännanden för försäljning uppmanas att samarbeta och samordna med de nationella behöriga myndigheterna för att göra det lättare att dela ut av det avtalade utbildningsmaterialet.

PRAC rekommenderade förbättring av en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal, så att de som förskriver valproat görs medvetna om riskerna i samband med användningen av denna produkt till flickor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor och begärde att patienterna också får lämplig information om dessa risker. Vägledningen ska förklara graviditetspreventionsprogrammet och de villkor som ska vara uppfyllda innan behandling med valproat påbörjas. Dessa ska minst innefatta en årlig omprövning av behovet av valproatbehandling och övervägande av alternativa behandlingsval för flickor som har genomgått menarche samt kvinnor i fertil ålder. Vägledningen ska dessutom göra förskrivarna förtrogna med centrala åtgärder som minskar riskerna i samband med valproats användning till exponerade flickor och kvinnor genom att de använder patientvägledningen och formuläret för bekräftelse av risken. Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska omfatta rekommendationen att informera föräldrarna till unga flickor som tar valproat om att deras specialistläkare måste kontaktas när deras dotter har genomgått menarche, information om behovet att byta behandling när graviditet planeras, liksom att läsa igenom formuläret för bekräftelse av risken och patientkortet, minst varje år.

PRAC rekommenderade att det ska tas fram ett patientkort i alla medlemsstater och för alla patienter som får valproat. Informationen på patientkortet ska vara kortfattad och koncis vad gäller produktens effekt men även skadan för ett ofött barn när produkten tas under graviditeten. Den ska omfatta användning av en effektiv preventivmetod utan avbrott under hela behandlingsförloppet, samt en påminnelse om årlig omprövning. Rådet att inte avbryta behandlingen liksom att läkare måste kontaktas om graviditet planeras eller misstänks ska även ingå. Detta patientkort ska fästas vid ytterkartongen som en påminnelse om den diskussion som fördes mellan apotekspersonalen och patienten när produkten lämnades ut.

PRAC rekommenderade att patientvägledningen för flickor och kvinnor som förskrivs valproat vidareutvecklas och förbättras. Patientvägledningen ska ge heltäckande information om riskerna för det ofödda barnet till följd av exponering *in utero* för valproat och relaterade substanser, detaljerna i graviditetspreventionsprogrammet om att undvika exponering för valproat under graviditeten och de åtgärder som krävs vad gäller graviditet eller avsikt att bli gravid. För att ge adekvat information ska den vara särskilt anpassad efter olika situationer i en kvinnas liv och hennes ålder: första förskrivningen, kvinnor som fortsätter att ta valproat och inte försöker skaffa barn, kvinnor i fertil ålder som fortsätter att ta valproat och överväger att skaffa barn, gravida kvinnor (oplanerad graviditet) som fortsätter sin valproatbehandling. Denna vägledning ska lämnas över till patienten.

PRAC granskade även det årliga formulär för bekräftelse av risken som bör användas och dokumenteras vid behandlingens början och vid varje årlig granskning av valproatbehandlingen av en specialistläkare.

PRAC beaktade samtliga belägg liksom de områden där informationen är begränsad och begärde flera åtgärder för att ytterligare karakterisera riskerna, öka medvetenheten om riskerna, begränsa användningen och mäta ändamålsenligheten av de för tillfället föreslagna åtgärderna. Den aktuella

pågående studien av läkemedelsanvändning (DUS) bör anpassas och fortsätta bedöma ändamålsenligheten av de uppdaterade åtgärderna för riskminimering, däribland villkoren i graviditetspreventionsprogrammet, samt ytterligare karakterisera valproats förskrivningsmönster. En undersökning ska genomföras bland hälso- och sjukvårdspersonal för att bedöma deras kunskap och beteende vad gäller restriktionerna i den nya produktinformationen och huruvida de mottog det direktadresserade informationsbrevet (DHPC-brevet) och utbildningsmaterialet, samt ännu en undersökning bland patienterna för att bedöma mottagandet av utbildningsmaterialet. En säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts (PASS), helst med hjälp av data från befintliga register, ska genomföras för att ytterligare karakterisera fetalt antikonvulsivt syndrom hos barn vid exponering för valproat *in utero* jämfört med andra läkemedel mot epilepsi. Dessutom rekommenderas en retrospektiv observationsstudie för att försöka öka kunskapen om sambandet mellan faderns exponering för valproat och risken för medfödda anomalier och utvecklingsneurologiska störningar inräknat autism hos avkomman. Vidare kommer en observationsstudie att utföras för att utvärdera och identifiera bästa praxis för utsättning och byte av valproatbehandling.

Innehavarna av godkännanden för försäljning uppmanas att samarbeta om de efterfrågade åtgärderna och att utföra gemensamma studier.

Exempel på begäran från konsulterade patienter och familjemedlemmar var att placera en visuell påminnelse på ytterförpackningen för att varna kvinnorna om skadan för det ofödda barnet och att genast råda dem att använda effektivt preventivmedel. PRAC instämde i att det är viktigt med en sådan visuell påminnelse på ytterkartongen för att varna patienten om risken och att genast kontakta läkare, och begärde att en visuell påminnelse införs på ytterförpackningen. Utöver texttrutan kan detta bestå av ett piktogram/en symbol, där detaljerna anpassas på nationell nivå.

Vad gäller de diskuterade säkerhetsfrågorna och hela uppsättningen av villkor för riskminimeringen som är avsedda att minimera exponeringen under graviditeten, ska alla innehavare av godkännande för försäljning ha inrättat en riskhanteringsplan.

Läkemedlen kommer att fortsätta ingå i den kompletterande övervakningsförteckningen.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat.
- PRAC har beaktat samtliga inlämnade uppgifter för valproat och relaterade substanser vad gäller de teratogena och utvecklingsneurologiska riskerna, användningen i klinisk praxis och ändamålsenligheten av de insatta åtgärderna för riskminimering. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in skriftligen samt resultaten av de vetenskapliga rådgivande grupperna för neurologi och psykiatri. Dessutom har PRAC beaktat synpunkterna från patientorganisationer, patienter, familjer och vårdare, samt synpunkterna från hälso- och sjukvårdspersonal i en offentlig utfrågning och ett särskilt avsett möte.
- PRAC bekräftade den kända risken för intrauterin exponering för valproat och relaterade substanser, som förknippas med en ökad risk för utvecklingsstörningar och medfödda anomalier hos avkomman. Ingen ny signifikant information identifierades vad gäller denna risk.

- PRAC fann att de insatta åtgärderna för riskminimering inte varit tillräckligt effektiva för att förhindra oavsiktlig exponering *in utero* för valproat och relaterade substanser vid samtliga indikationer.
- PRAC fann att åtgärderna för riskminimering för läkemedel som innehåller valproat eller relaterade substanser bör förstärkas genom en kontraindikation vid samtliga indikationer (epilepsi, bipolära sjukdomar och profylax av migrän) hos kvinnor/flickor i fertil ålder om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda.
- PRAC fann att det av graviditetspreventionsprogrammet bör framgå att om en kvinna planerar att bli gravid vid indikationen epilepsi, måste en specialistläkare med erfarenhet av epilepsibehandling ompröva behandlingen med valproat och överväga alternativa behandlingar. Allt ska göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konceptionen, och innan preventivmetoden avbryts. Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja hennes välgrundade beslut om familjeplanering.
- Vad gäller läkemedlens användning vid graviditet för behandling av epilepsi drog PRAC slutsatsen att de är kontraindicerade utom i de fall där det inte finns någon lämplig alternativ behandling. Vad gäller läkemedlens användning för behandling av bipolär sjukdom och profylax av migrän är de kontraindicerade vid graviditet.
- Dessutom rekommenderade PRAC andra ändringar i produktinformationen, såsom varningar och försiktighetsåtgärder vid användningen och uppdaterad information om riskerna i samband med exponering under graviditeten, för att ge hälso- och sjukvårdspersonal och patienter bättre information.
- PRAC fann även att utbildningsmaterialet behöver uppdateras för att ge patienterna och hälso- och sjukvårdspersonalen fullständig information om riskerna för det ofödda barnet om det exponeras för valproat *in utero* och att vissa andra åtgärder för riskminimering måste genomföras, såsom en visuell påminnelse på ytterförpackningen, ett patientkort och ett bekräftelseformulär för att öka medvetenheten om riskerna och om behovet av preventivmedel. PRAC rekommenderade även studier efter godkännandet för försäljning för att bedöma ändamålsenligheten av åtgärderna för riskminimering. Centrala komponenter i ett brev till hälso- och sjukvården avtalades, tillsammans med tidpunkterna för dess distribution.
- PRAC granskade även de tillgängliga vetenskapliga rönen om risken för missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar hos avkomman efter faderns exponering, samt risken för missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar hos tredje generationens avkomma, och fann att det krävs mer forskning innan några slutsatser kan dras. PRAC begärde att studier utförs efter godkännandet för försäljning.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandena för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen och övriga åtgärder för riskminimering genomförs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning bör ändras för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat.

## **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### ***Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till avvikelserna från PRAC:s rekommendation***

CMD(h) bekräftar den korrespondens som mottagits från en innehavare av godkännande för försäljning (Laboratoires Aguettant, Frankrike) av läkemedel bestående av valproatinnehållande injicerbara (intravenösa) beredningar, och begär större klarhet i fråga om genomförandet av de säkerhetsövervakningsaktiviteter och åtgärder för riskminimering som PRAC har antagit för dessa intravenösa beredningar som är avsedda för tillfällig epilepsibehandling när oral administrering inte är möjlig.

Innehavaren av godkännande för försäljning uppmanar CMD(h) att förtydliga genomförandet av PRAC:s resultat för injicerbara former genom ytterligare differentiering av de rutinmässiga/kompletterande riskminimerande aktiviteter som ska övervägas för de icke-injicerbara produkterna och de som gäller för de injicerbara produkterna.

CMD(h) förtydligade därför att ändringarna av produktinformationen och de övriga rutinmässiga åtgärderna för att informera all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter om risken för fostret när valproat används under graviditeten gäller samtliga läkemedel som innehåller valproat och relaterade substanser, oavsett deras administreringsväg. Dessutom ska alla produkter ha en inrättad riskhanteringsplan.

För följande åtgärder för riskminimering förtydligade CMD(h) som följer:

Vad gäller den visuella påminnelsen på ytterförpackningen anses det absolut nödvändigt att hälso- och sjukvårdspersonalen påminns om att valproat inte ska administreras till kvinnor i fertil ålder som inte uppfyller kraven i graviditetspreventionsplanen, eller till gravida patienter, och att en diskussion ska inledas om valproats risker för patienten. Detta kan vara särskilt viktigt eftersom förskrivarna av intravenösa beredningar av valproat antas vara andra än de vanliga förskrivare som tas i anspråk under de kompletterande åtgärderna för riskminimering. Den visuella påminnelsen anses viktig och måste placeras på ytterförpackningen till alla beredningar och förpackningar för valproat.

Vad gäller utbildningsmaterialet (dvs. vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal och patientvägledningen), anses också dessa vara relevanta för de injicerbara formerna av produkter som innehåller valproat och relaterade substanser, och ska därför genomföras. Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonalen kommer faktiskt att påminna personalen om de gällande villkoren för administrering av valproat (t.ex. graviditetspreventionsplan), behovet att diskutera riskerna med patienten och kontrollera hennes graviditetsstatus. Eftersom de intravenösa beredningarna av valproat troligen ges av annan hälso- och sjukvårdspersonal än de vanliga behandlande läkarna, är det dessutom avgörande att det finns en vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal för dessa produkter, och därför kommer förskrivarna av intravenös beredning av valproatinnehållande produkter att också få en sådan vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal. För de kvinnliga patienterna kan det finnas situationer där behandling med valproat inleds med den intravenösa beredningen (före utskrivning med oral administrering av valproat). En tidig skrivelse med fullständig information om riskerna med valproat anses vara av avgörande vikt.

Vad gäller spridningen av DHPC-brevet uppmanas alla innehavare av godkännande för försäljning att samarbeta om att förbereda och sprida ett enstaka DHPC-brev i varje medlemsstat, och alla innehavare av godkännande för försäljning som marknadsför produkter som innehåller valproat och relaterade substanser måste delta i spridningen av informationen, oavsett administreringsvägen för

deras läkemedel. Informationen via DHPC-brevet om risker och de nya kontraindikationerna och övriga åtgärder för riskminimering gäller samtliga beredningar.

Vad gäller patientkortet tydliggör CMD(h) att informationen ska fungera som en påminnelse vid långvarig användning av valproat. Eftersom de injicerbara beredningarna endast är avsedda för kortvarig användning, är patientkortet troligen av begränsat värde. Dessutom ska ett sådant patientkort fästas vid förpackningen till läkemedel som innehåller valproat och relaterade substanser, och fungera som en extra påminnelse under utlämningen. I de fall där patienterna sätts in på behandling med intravenösa beredningar av valproat och därefter överförs till de orala formerna av valproatprodukterna, kommer patientkortet att visas när de orala valproatinnehållande produkterna lämnas ut. Patientkortet anses därför inte nödvändigt för injicerbara beredningar av produkter som innehåller valproat och relaterade substanser.

Det årliga formuläret för bekräftelse av risken för injicerbara beredningar av produkter som innehåller valproat och relaterade substanser är avsett att fungera som en återkommande påminnelse och bekräftelse av riskerna med valproat för kvinnor i fertil ålder. Eftersom de injicerbara beredningarna är avsedda för kortvarig användning med kort behandlingstid, anses inte detta årliga formulär för bekräftelse av risken vara relevant, och behöver därför inte tillämpas. Eftersom patienterna till slut kommer att överföras till en icke-injicerbar form av valproat, anses det slutligen att den årliga granskningen ska utföras som del av de åtgärder för riskminimering som rekommenderas för oral behandling där det årliga formuläret för bekräftelse av risken kommer att användas. Det årliga formuläret för bekräftelse är därför inte nödvändigt för de injicerbara beredningarna.

Vad gäller de övriga säkerhetsövervakningsaktiviteterna och studierna för att närmare undersöka potentiella risker med produkter som innehåller valproat och relaterade substanser och för att mäta ändamålsenligheten av åtgärderna för riskminimering, förtydligade CMD(h) att dessa studier inte skulle vara relevanta för de injicerbara produkterna. Den information som kan samlas in för dessa produkter skulle vara begränsad och troligen inte meningsfull med tanke på den korta användningstiden, ofta i akuta situationer och bara när de orala beredningarna inte kan administreras. Den anpassade PASS-studien om läkemedelsanvändning, de två undersökningarna riktade mot hälso- och sjukvårdspersonal eller patienter, PASS-studien från register för karakterisering av fetalt antikvulsivt syndrom hos barn vid exponering för läkemedel mot epilepsi *in utero*, den retrospektiva observationsstudien om sambandet mellan faderns exponering för valproat och risken för medfödda anomalier och utvecklingsneurologiska störningar inräknat autism hos avkomman, samt observationsstudien för utvärdering och identifiering av bästa praxis för utsättning och byte av valproatbehandling, gäller därför inte de injicerbara beredningarna.

### **Övergripande slutsatser**

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för läkemedel som innehåller substanser som är relaterade till valproat.