

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

На 08 март 2017 г. Франция започна процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска PRAC да оцени въздействието на опасенията по отношение на ефективността на мерките за минимизиране на рисковете върху съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи вещества, сродни с валпроат, и да издаде препоръка дали разрешението(ята) за употреба на тези продукти трябва да бъде(ат) продължено(и), изменено(и), временно спряно(спрени), или оттеглено(и).

PRAC прие препоръка на 08 февруари 2018 г., която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

## Общо резюме на научната оценка на PRAC

В хода на консултациите, които PRAC проведе при тази процедура, възникнаха някои допълнителни опасения, различни от добре познатата и документирана вреда за плода по време на експозиция *in utero*. Разгледани са потенциалното въздействие на валпроат при употреба от бащата, потенциалният ефект върху потомството от трето поколение и потенциалните ефекти върху митохондриите (митохондриална токсичност).

По отношение на експозицията посредством семенна течност е направена оценка на площта под кривата (AUC) за валпроат при жена след вагинална експозиция на валпроат посредством семенна течност на мъж, лекуван с валпроат. Това води до стойност, която е над 25 000 пъти по-ниска от AUC при жена, лекувана перорално с еквивалентна доза (еднократна перорална доза от 500 мг). Може да се заключи, че е изключително малко вероятно валпроат, когато се използва от пациент от мъжки пол, да причини неблагоприятни ефекти върху ембриона/фетуса по този начин. PRAC изиска провеждането на ретроспективно проучване чрез наблюдение за допълнително характеризирани на теоретичния риск.

Генетичните изменения могат да бъдат разделени на генни мутации и хромозомни аберации. Изглежда теоретично възможно генните мутации в сперматозоидите да бъдат предадени на потомството. Въпреки това изпитванията за генни мутации са отрицателни. Следователно този вид предаване е малко вероятно да се прояви при валпроат. Поради тази причина PRAC препоръчва извършването на други изпитвания (напр. *in vitro* анализ на миши лимфом) за допълнително изследване на тази хипотеза. Няколко от изпитванията за увреждане на хромозомите са положителни. Тежкото увреждане на хромозомите се очаква да доведе до смърт на сперматозоидите/намалена оплодителна способност, а не до предаване на мутации на потомството. Не е известно дали лекото повреждане на хромозомите би могло да бъде предадено на потомството. От PRAC се препоръчва допълнително проучване.

Епигенетичният механизъм се отнася до възможността промените в генната експресия в гаметите да се предават на генната експресия в ембриона (например чрез промени в метилирането на ДНК). Теоретично това е възможно чрез промени в генната експресия в сперматозоидите на възрастни индивиди от мъжки пол или чрез промени в развиващите се зародишни клетки в ембриона. В един експеримент е показано, че промяна в генната експресия (един ген) при мъжки мишки след експозиция на инхибитор на хистон деацетилази (HDAC) (не валпроат) се наблюдава и при потомството на тези мишки (Jia et al, 2015 г.)<sup>1</sup>, така че това теоретично е възможно. По време на трансгенеративен експеримент при мишки е показано, че приложението на валпроат по

<sup>1</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 [Инхибирането на HDAC придава благоприятни трансгенеративни ефекти при болестта на Хънтингтън при мишки чрез изменена ДНК и хистоново метилиране]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6;112(1):E56-64.

време на бременност (ден 10) води до подобни на аутизъм симптоми и увеличава експресирането на няколко протеина в мозъка до третото поколение потомство. Това не е доказано за тератогенни ефекти, тъй като малформации при първото поколение потомство не са наблюдавани при второто и третото поколение потомство (Choi et al, 2016 г.)<sup>2</sup>. Въпреки че съществуват няколко ограничения, проучването предполага, че има известен трансгенеративен ефект. PRAC е съгласен, че са необходими повече проучвания, за да се оцени дали валпроат действително може да предизвика трансгенеративни изменения на генното експресиране на потомството и видовете последващи ефекти.

Освен това в литературен преглед, свързан с ефектите върху митохондриите, са описани познати странични ефекти, като например токсичност за черния дроб, синдром, подобен на синдрома на Рей, панкреатит и имунна недостатъчност (левкопения). Няма ясни доказателства, че митохондриалната дисфункция, причинена от валпроат, е свързана с развитието на аутизъм. PRAC е на мнение, че наличните понастоящем данни не изискват по-нататъшно изследване по отношение на потенциалната връзка между митохондриалната дисфункция и аутизма.

В предишния европейски преглед (2014 г.)<sup>3</sup> са препоръчани няколко образователни мерки за пациентите и здравните специалисти (ЗС). Независимо от това, както се вижда от данните, разгледани в тази процедура, образователните мерки не достигат до целевата аудитория в задоволителна степен, за да имат значително влияние върху рецептите.

Данните за употреба от текущото проучване за лекарствена използваемост (ПЛИ), както и други данни (проучвания, национални проучвания, анекдотични доказателства и др.), които са били оценени при текущото сезиране, показват, че валпроат все още се използва от значителна част от жени в детеродна възраст в различни държави — членки както при епилепсия, така и при индикации за биполарно разстройство.

По искане на PRAC са проведени мащабни консултации за събиране на цялата актуална информация по отношение на научните и клиничните познания чрез консултация с две научни групи (неврология и психиатрия) и за събиране на информация от здравни специалисти, от самите пациентки и техните семейства, от пациентски организации (обществени обсъждания, срещи на заинтересовани страни), които пледират за по-добро характеризиране и повишаване на осведомеността по отношение на риска от увреждане на плода при употреба на валпроат по време на бременност. От тези консултации е видно, че специалистите са наясно с разгледаните рискове, но информацията не достига по адекватен начин до пациентите своевременно и ефективно.

В допълнение към мерките за повишаване на осведомеността относно рисковете от валпроат различните експертни консултации осигуряват ясни препоръки за ограничаване на употребата на валпроат. Те освен това осигуряват опит от клиничната практика по отношение на лечението на жени, които искат да забременеят или са бременни. По-конкретно е предоставен опитът на ЗС, свързан с преустановяването на употребата на валпроат или преминаването към друго лечение. За получаване на допълнителна надеждна информация за преминаването към и преустановяването на употребата на валпроат PRAC изиска провеждането на проучване чрез наблюдение с цел идентифициране и оценка на най-добрите практики за преминаване към валпроат в клиничната практика.

---

<sup>2</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 [Трансгенеративно наследяване на фенотипи, подобни на аутизъм, при мишки, изложени на валпроева киселина по време на бременност]. Sci Rep. 2016 Nov 7; 6: 36250

<sup>3</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)

По отношение на бременността/семејното планиране при епилепсия PRAC освен това подчертава, че опитен в лечението на епилепсия специалист трябва да направи преоценка на лечението с валпроат и да разгледа алтернативни варианти за лечение. Следва да бъде положено всяко усилие за преминаване към подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди прекъсване на контрацепцията. Ако преминаване към друго лечение не е възможно, жената трябва да получи допълнителни консултации, свързани с рисковете от валпроат за нероденото дете, които да подпомогнат нейното информирано взимане на решение, свързано със семејно планиране.

С оглед на горепосоченото PRAC препоръчва изменения на информацията за продукта, в частност за противопоказание на неговата употреба при жени в детеродна възраст, които не отговарят на условията на програма за превенция на бременност (ППБ), и комуникация със здравни специалисти чрез директно съобщение до здравните специалисти (ДНРС). Програма за превенция на бременност съответно ще бъде въведена за предотвратяване на експозиция на валпроат по време на бременност, при положение че с неговата употреба е свързан значителен риск от увреждане за целия живот. Необходими са образователни мерки, за да се гарантира, че здравните специалисти и пациентите са информирани за рисковете, свързани с валпроат при бременни жени и жени в детеродна възраст, както и за мерките, необходими за минимизиране на риска от експозиция на валпроат при бременност. PRAC повтаря, че във всяка държава — членка, където е уместно, се разпространява една-единствена версия на образователни материали. ПРУ се насърчават да си сътрудничат и да поддържат връзка с националните компетентни органи, за да улеснят разпространението на договорените образователни материали.

PRAC препоръчва подобряването на ръководство за ЗС, за да гарантира, че предписващите валпроат са наясно с рисковете, свързани с употребата на този продукт при деца от женски пол, жени в детеродна възраст и бременни жени, и изиска съответно пациентите също да бъдат информирани за тези рискове. Ръководството трябва да пояснява програмата за превенция на бременност и условията, които трябва да бъдат изпълнени преди начало на лечение с валпроат. Трябва да бъде включена най-малко ежегодна преоценка на необходимостта от лечението с валпроат и обмисляне на алтернативни възможности за лечение при момичета, при които е настъпило менархе, и жени в детеродна възраст. Освен това ръководството трябва да запознава предписващите лица с ключовите действия за намаляване на рисковете, свързани с употребата на валпроат при момичета и жени, изложени на експозиция, чрез използване на ръководството за пациента и формуляра за потвърждаване на риска. Ръководството за ЗС трябва да включва препоръката за информиране на родителите на млади момичета, използващи валпроат, за необходимостта да се свържат с техния лекар, когато при дъщеря им настъпи менархе, информация за необходимостта от преминаване към друго лечение при планиране на бременност, за необходимостта от преглед на формуляра за потвърждаване на риска и картата на пациента най-малко веднъж годишно.

PRAC препоръчва картата на пациента да бъде направена достъпна във всички държави — членки и за всички пациенти, които приемат валпроат. Информацията в картата на пациента трябва да е кратка и стегната по отношение на ефективността на продукта, но и по отношение на вредата за неродените деца при прием по време на бременност. Използването на ефективна контрацепция без прекъсване по време на целия курс на лечение също трябва да бъде включено, както и напомняне за ежегодната преоценка. Освен това трябва да бъдат включени съвети да не се прекъсва лечението, както и за необходимостта от свързване с лекар, когато се планира или подозира бременност. Тази карта на пациента трябва да бъде прикрепена към външната картонена кутия, за да служи като напомняне за дискусиата между фармацевта и пациента по време на разпространяването на продукта.

PRAC препоръчва ръководството за пациента за момичета, юноши и жени, на които е предписан валпроат, да бъде допълнително развито и подобро. Ръководството за пациента трябва да предоставя изчерпателна информация относно рисковете за нероденото дете вследствие на експозиция на валпроат и сродни вещества в утробата (*in utero*), подробностите за програмата за превенция на бременност, за да се избегне експозиция на валпроат по време на бременност, и необходимите действия с оглед на бременност или намерение за забременяване. За да предостави адекватна информация, то трябва да бъде пригодно за различни ситуации в живота на жените и да е подходящо за възрастта: първото предписване; жени, които продължават лечението с валпроат и не се опитват да имат дете; жени в детородна възраст, които продължават лечението с валпроат и обмислят опити за забременяване; бременни жени (непланирана бременност) по време на лечение с валпроат. Това ръководство трябва да бъде предадено на пациента.

PRAC също така разгледа формуляра за ежегодно потвърждаване на риска, който трябва да се използва и документира при инициране, както и по време на всяко ежегодно преразглеждане на лечението с валпроат от специалист.

Вземайки предвид всички доказателства, както и областите, в които информацията е ограничена, PRAC изиска няколко мерки с цел допълнително характеризирани на рисковете, ограничаване на употребата и измерване на ефективността на предложените към момента мерки. Извършващото се в момента проучване за лекарствена използваемост (ПЛИ) трябва да бъде адаптирано и продължено, за да се оцени ефективността на актуализираните мерки за минимизиране на риска, включително условията на програмата за превенция на бременност, и за да се характеризират допълнително моделите на предписване на валпроат. Трябва да бъдат проведени проучвания сред ЗС, за да се оценят техните познания и поведение по отношение на новите ограничения на информацията за продукта и дали те са получили директното съобщение до здравните специалисти (DHPC) и образователни материали, и друго проучване сред пациентите за оценка на получаването на образователни материали. Трябва да бъде проведено проучване за безопасност след получаване на разрешение за употреба (PASS) с предпочитано използване на данни от съществуващи регистри с цел допълнително характеризирани на феталния антиконвулсантен синдром при деца с експозиция на валпроат *in utero* в сравнение с други антиепилептични лекарства. Освен това в усилието да се увеличат познанията за връзката между експозицията на валпроат на бащата и риска от вродени аномалии и нарушения в развитието на нервната система, включително аутизъм при потомството, се препоръчва ретроспективно проучване чрез наблюдение. Ще бъде проведено и проучване чрез наблюдение за оценка и идентифициране на най-добрата практика за преустановяване на употребата на валпроат и преминаване към друго лечение.

ЗС се насърчават да си сътрудничат по отношение на изисканите мерки и да извършват съвместни проучвания.

Сред исканията от страна на пациентите и членовете на семействата, с които са проведени консултации, е въвеждането на визуално напомняне върху външната опаковка, което да предупреждава жените за вредата за нероденото дете и незабавно да им дава съвет да използват ефективни методи на контрацепция. PRAC е съгласен, че такова визуално напомняне върху външната картонена опаковка е важно, за да предупреди пациента за риска и да го насърчи да се консултира с лекар, и изисква включването на визуално напомняне върху външната опаковка. В допълнение към текста в карето, то може да включва символ/пиктограма, като подробностите трябва да бъдат адаптирани на национално ниво.

С оглед на разглежданите въпроси, свързани с безопасността и целия набор от условия за минимизирането на риска, целящо минимизиране на експозицията при бременност, всички ЗС трябва да имат планове за управление на риска.

Лекарствените продукти ще продължат да са включени в допълнителния списък за наблюдение.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи вещества, сродни на валпроат.
- PRAC разгледа всички подадени данни за валпроат и свързаните с него вещества по отношение на тератогенните и невrorазвиващите рискове, на използването в клиничната практика и ефективността на въведените мерки за минимизиране на риска. Това включва писмените отговори, подадени от притежателите на разрешението за употреба, както и резултатите от научните консултативни групи в областта на неврологията и психиатрията. Освен това PRAC разгледа становищата на пациентски организации, пациенти, семейства и болногледачи, както и становищата на здравни специалисти по време на обществено обсъждане и специална среща.
- PRAC потвърждава познатия риск от интраутеринна експозиция на валпроат и сродните с него вещества, свързан с повишен риск от нарушения в развитието на нервната система и вродени аномалии при потомството. По отношение на този риск не е идентифицирана нова значима информация.
- PRAC заключава, че текущите мерки за минимизиране на риска не са достатъчно ефективни за предотвратяване на неумишлена експозиция на валпроат и свързаните с него вещества *in utero* във всички показания.
- PRAC заключава, че мерките за минимизиране за лекарствените продукти, съдържащи валпроат или сродни вещества, трябва да се засилят чрез противопоказания при всички показания (епилепсия, биполярни разстройства и профилактика на мигрена) при жени/момичета с детероден потенциал, освен ако не са спазени условията на програмата за превенция на бременност.
- PRAC счита, че в програмата за превенция на бременност трябва да се отрази, че при показанието епилепсия, ако дадена жена планира да забременее, специалист с опит в лечението на епилепсия трябва да прецени лечението с валпроат и да разгледа възможности за алтернативно лечение. Следва да бъде положено всяко усилие за преминаване към подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди прекъсване на контрацепцията. Ако преминаване към друго лечение не е възможно, жената трябва да получи допълнителни консултации, свързани с рисковете от валпроат за нероденото дете, които да подпомогнат нейното информирано взимане на решение, свързано със семейно планиране.
- За тяхната употреба при бременност за лечение на епилепсия PRAC заключава, че тези лекарствени продукти са противопоказни, освен ако няма подходяща възможност за алтернативно лечение. За тяхната употреба при лечението на биполярни разстройства и профилактика на мигрена тези продукти са противопоказни при бременност.

- В допълнение PRAC препоръчва други промени в информацията за продукта, като предупреждения и предпазни мерки за употребата, както и актуализирана информация относно рисковете, свързани с експозицията по време на бременност, за по-добро информирание на здравните специалисти и пациентите.
- PRAC също така заключава, че има необходимост от актуализация на образователните материали, предназначени за изчерпателно информирание на пациентите и здравните специалисти относно рисковете за нероденото дете при експозиция на валпроат *in utero*, и от въвеждане на някои допълнителни мерки за минимизиране на риска, като например визуално напомняне върху външната опаковка, карта на пациента и формуляр за потвърждение, за да се повиши осведомеността за рисковете и необходимостта от контрацепция. PRAC препоръчва също проучвания след разрешаване за оценка на ефективността на мерките за минимизиране на риска. Договорени са ключови елементи на директно съобщение за здравни специалисти, както и сроковете за неговото разпространение.
- PRAC също преразглежда наличните научни доказателства за риска от малформации и нарушения в развитието на нервната система за потомството след експозиция на бащата и за риска от малформации и нарушения в развитието на нервната система за третото поколение потомство и счита, че преди да бъдат направени заключения, е необходимо допълнително проучване. PRAC изисква провеждането на проучвания след разрешаване.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът заключава, че съотношението полза – риск за лекарствени продукти, съдържащи вещества, сродни с валпроат, остава благоприятно при спазване на одобрените условия на разрешенията за употреба и вземайки предвид одобрените изменения на информацията за продукта и други мерки за минимизиране на риска.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за медицинските продукти, съдържащи вещества, сродни с валпроат.

## **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

### ***Подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC***

CMDh потвърждава кореспонденцията, получена от притежател на разрешение за употреба (ПРУ) (Laboratoires Aguettant, Франция) за лекарствени продукти, съдържащи инжектируеми лекарствени форми на валпроат (интравенозно; IV), и искането на допълнителна яснота за въвеждането на дейности по фармакологичен надзор и мерки за минимизиране на риска, приети от PRAC за тази IV форма, показана за временно лечение на епилепсия, когато прилагане по перорален път не е възможно.

Притежателят на разрешението за употреба изиска CMDh да изясни въвеждането на резултата на PRAC за инжектируеми форми чрез допълнително диференциране на дейностите за рутинно/допълнително минимизиране на риска, които трябва да бъдат взети предвид за неинжектируеми продукти, както и тези, приложими за инжектируеми продукти.

Поради тази причина CMDh изясни на всички здравни специалисти (ЗС) и пациенти, че измененията на информацията за продукта и останалите рутинни мерки за информиране относно риска за плода, когато валпроат се приема по време на бременност, са приложими за всички лекарствени продукти, съдържащи валпроат и сродни вещества, независимо от пътя на приложение. В допълнение всички продукти трябва да имат план за управление на риска.

За следните мерки за минимизиране на риска CMDh пояснява, че:

По отношение на визуалното напомняне върху външната опаковка се счита, че то е от решаващо значение, за да напомня на ЗС, че валпроат не трябва да бъде прилаган при жени в детородна възраст (ЖДВ), които не отговарят на изискванията на плана за превенция на забременяване, или при бременни жени, като така инициира дискусия с пациента относно рисковете от валпроат. Това може да е особено важно, тъй като се очаква предписващите IV форми на валпроат да са различни от обичайната прицелна група предписващи при въвеждането на допълнителни мерки за минимизиране на риска. Визуалното напомняне се счита за важно и е необходимо да бъде въведено върху външната опаковка на всяка лекарствена форма и представяне на валпроат.

Образователните материали (т.е. ръководството за ЗС и ръководството за пациента) също се считат за съществени за инжектируемите форми на продукти, съдържащи валпроат и сродни вещества, и поради тази причина трябва да бъдат въведени. В действителност ръководството за ЗС ще осигури напомняне на ЗС за условията, които важат за приложението на валпроат (напр. план за превенция на забременяване), необходимостта от обсъждане на рисковете с пациента и проверка за бременност. В допълнение, тъй като IV формите вероятно ще се прилагат от ЗС, различни от обичайните лекуващи лекари, наличието на ръководство за ЗС относно тези продукти е от решаващо значение и поради тази причина такова ръководство за ЗС ще бъде предоставяно също и на предписващите IV форми на продукти, съдържащи валпроат. За пациентите от женски пол може да има ситуации, в които лечението с валпроат се инициира с IV форма (преди изписване на перорално приложение на валпроат). Ранното съобщаване на пълната информация относно рисковете от валпроат се счита за съществено.

По отношение на разпространението на ДНРС всички ПРУ се насърчават да си сътрудничат при подготвянето и разпространението на едно ДНРС във всяка държава — членка, а всички ПРУ, които предлагат продукти, съдържащи валпроат и сродни вещества, трябва да участват в разпространението на информацията, независимо от начина на приложение на техния(техните)



лекарствен(и) продукт(и). Информацията чрез DHPC относно рисковете и новите противопоказания и други мерки за минимизиране на риска е приложима за всички лекарствени форми.

По отношение на картата на пациента, CMDh пояснява, че информацията цели да служи като напомняне при дългосрочната употреба на валпроат. Тъй като инжектируемите форми се предписват само за краткосрочна употреба, картата на пациента е вероятно да бъде с ограничена стойност. В допълнение такава карта на пациента трябва да бъде прикрепена към опаковката на валпроат и сродни вещества, и да служи като допълнително напомняне по време на приложение. В случаите на пациенти, за които лечението се инициира с IV форми на валпроат и които след това преминават към перорални форми на продукти с валпроат, картата на пациента ще бъде издадена в момента на даване на пероралните продукти, съдържащи валпроат. Следователно се счита, че картата на пациента не се изисква за инжектируемите форми на продукти, съдържащи валпроат и сродни вещества.

Ежегодният формуляр за потвърждаване на риска за инжектируеми форми на продукти, съдържащи валпроат и свързани вещества, е предназначен да напомня периодично и да потвърждава рисковете от валпроат за жени в детородна възраст (ЖДВ). Тъй като инжектируемите форми се предписват за краткосрочна употреба с кратка продължителност на лечението, този ежегоден формуляр за потвърждение на риска не се счита за релевантен и следователно е неприложим. И накрая, тъй като пациентите в крайна сметка ще преминат към неинжектируеми форми на валпроат, се счита, че годишното преразглеждане ще се извършва като част от препоръчителните мерки за управление на риска при перорално лечение, при които ще се използва ежегодният формуляр за потвърждаване на риска. Следователно ежегодният формуляр за потвърждаване на риска не се изисква за инжектируемите форми.

Що се отнася до останалите дейности по фармакологичен надзор и до проучванията, необходими за допълнително изследване на потенциалните рискове от продукти, съдържащи валпроат и сродни вещества, и за измерване на ефективността от МУР, CMDh пояснява, че тези проучвания не биха били съществени за инжектируемите продукти, тъй като информацията, която би могла да бъде събрана за тези продукти, ще бъде ограничена и е малко вероятно да е значима от гледна точка на краткосрочната употреба, често в спешни ситуации и само когато не могат да бъдат приложени пероралните форми. Поради тази причина адаптираното PASS за употребата на лекарства, двете проучвания, насочени към ЗС и пациенти, PASS от регистри с цел характеризирание на феталния антиконвулсантен синдром при деца с *in utero* експозиция на антиепилептични лекарства, ретроспективното проучване чрез наблюдение относно връзката между експозицията на валпроат на бащата и риска от вродени аномалии и нарушения в развитието на нервната система, включително аутизъм при потомството, и проучването чрез наблюдение за оценка и идентифициране на най-добрата практика за прекратяване употребата и преминаването към лечение с валпроат не са приложими за инжектируемите форми.

### **Общо заключение**

В резултат CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи вещества, сродни с валпроат, остава благоприятно, при условие че бъдат внесени промени в информацията за продуктите и че се спазват гореописаните условия.

Следователно CMDh препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи вещества, сродни с валпроат.