

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 8. marts 2017 indledte Frankrig en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af betæneligheder vedrørende virkningen af de risikominimerende foranstaltninger på benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende stoffer, der er relateret til valproat, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 8. februar 2018 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

I løbet af de høringer, som PRAC har haft i denne procedure, er der fremkommet yderligere betæneligheder i tillæg til den velkendte og dokumenterede skade på fostre ved *in utero*-eksponering. Den mulige indvirkning af paternel brug af valproat, den mulige indvirkning på tredjegerationsefterkommere og den mulige indvirkning på mitokondrier (mitokondriel toksicitet) blev drøftet.

Hvad angår eksponering via sædvæske, foretog man et skøn af arealet under kurven (AUC) for valproat hos en kvinde efter vaginal eksponering for valproat via sædvæske fra en mand, der blev behandlet med valproat. Dette medførte en værdi, der var mere end 25.000 gange lavere end AUC hos en kvinde, der blev behandlet oralt med en tilsvarende dosis (oral enkeltdosis på 500 mg). Det kan konkluderes, at det er højst usandsynligt, at en mandlig patients brug af valproat kan medføre bivirkninger for embryoet/fosteret ad denne vej. PRAC anmodede om, at der blev gennemført et retrospektivt observationsstudie med henblik på karakterisering af denne teoretiske risiko.

Genetiske forandringer kan opdeles i genmutationer og kromosomafvigelse. Det synes teoretisk muligt, at genmutationer i sædceller kan overføres til afkommet. Test for genmutationer var imidlertid negative. Denne form for overførsel synes derfor ikke sandsynlig for valproat. PRAC anbefaler derfor, at der gennemføres andre test (f.eks. *in vitro*-muselymfomtest) for at undersøge denne hypotese yderligere. Adskillige test for kromosomskade var positive. Svære kromosomskader forventes at medføre sædcelledød/reduceret fertilitet, men ikke overførsel af mutationer til afkommet. Det vides ikke, om små kromosomskader kan blive overført til afkommet. PRAC anbefaler, at der gennemføres yderligere studier.

Den epigenetiske mekanisme henviser til muligheden for, at forandringer i genekspressionen i gameterne overføres til genekspressionen i embryoet (f.eks. gennem forandringer i dna-metylering). Teoretisk set er dette muligt gennem forandringer i genekspressionen i sædceller hos voksne mænd eller forandringer i udviklende kimceller i embryoet. I et forsøg blev det påvist, at en forandring i genekspressionen (ét gen) hos hanmus efter eksponering for en histoneacetylase-hæmmer (ikke valproat) også kunne ses hos afkommet af disse mus (Jia *et al*, 2015)¹, så det er i princippet muligt. Det blev i et transgenerationelt forsøg hos mus påvist, at administration af valproat under drægtighed (dag 10) medførte autisme-lignende symptomer og øget ekspresion af adskillige proteiner i hjernen op til tredjegerationsafkommet. Der blev ikke påvist teratogene bivirkninger, idet misdannelser hos

¹ 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.

førstegenerationsafkommet ikke sås i anden- og tredjegenerationsafkommet (Choi *et al*, 2016)² Selvom der er adskillige begrænsninger, tyder studiet på, at der er en vis transgenerational påvirkning. PRAC er også enig i, at det er nødvendigt med yderligere forskning for at undersøge, om valproat faktisk kan inducere transgenerational forandringer af genekspressionen i afkommet, og hvilke typer af følgevirkninger der kan forventes.

I en gennemgang af litteratur vedrørende påvirkning af mitokondrierne blev kendte bivirkninger som levertoksicitet, Reye-lignende symptomer, pankreatitis og nedsat immunforsvar (leukopeni) beskrevet. Der findes ikke klar evidens for, at mitokondriel dysfunktion forårsaget af valproat er forbundet med udvikling af autisme. PRAC er af den opfattelse, at de aktuelt tilgængelige oplysninger ikke giver anledning til yderligere undersøgelser af den mulige sammenhæng mellem mitokondriel dysfunktion og autisme.

Den tidligere europæiske gennemgang (2014)³ indeholdt en række anbefalinger vedrørende informationstiltag rettet mod patienter og sundhedspersoner. Ikke desto mindre viser oplysningerne fra den nye gennemgang af data i denne procedure, at informationstiltagene ikke nåede målgruppen i tilstrækkelig grad til at have en betydelig indvirkning på ordinationerne.

Data fra det fælles studie af lægemiddelanvendelse (DUS) samt andre data (undersøgelser, nationale undersøgelser, anekdotisk evidens osv.), som er blevet evalueret i den igangværende indbringelsesprocedure, indikerer, at valproat stadig anvendes af en betragtelig andel af fertile kvinder i forskellige medlemsstater i indikationerne epilepsi og bipolar sindslidelse.

På PRAC's anmodning blev der gennemført en bred høring for at samle alle de nyeste oplysninger med hensyn til videnskabelig og klinisk viden med deltagelse af to videnskabelige grupper (neurologi og psykiatri) og for at indsamle oplysninger fra sundhedspersoner, de kvindelige patienter og deres familier samt patientorganisationer (offentlig høring, møde med interessenter), som ønsker en bedre karakterisering af og øget bevidsthed om risikoen for skade på fosteret ved brug af valproat under graviditet. Det fremgik klart af høringerne, at speciallægerne er bevidste om de omtalte risici, men at oplysningerne ikke i tilstrækkelig grad når frem til patienterne rettidigt og effektivt.

I tillæg til de tiltag, der var beregnet på at øge bevidstheden om risiciene ved valproat, fremsatte de forskellige eksperter klare anbefalinger om at begrænse brugen af stoffet. De bidrog også med erfaring fra klinisk praksis med behandling af kvinder, der ønsker at blive gravide eller er gravide. Sundhedspersonerne bidrog især med deres erfaring med seponering af valproat eller skift til anden behandling. Med henblik på at indhente yderligere solide oplysninger om skift fra og seponering af valproat anmodede PRAC om gennemførelse af et observationsstudie for at identificere og evaluere bedste praksis for skift fra valproat i klinisk praksis.

Hvad angår graviditet/familieplanlægning hos epileptiske patienter, fremhævede PRAC desuden, at en speciallæge med erfaring i behandling af epilepsi bør revurdere valproat-behandling og overveje alternative behandlingsmuligheder. Det bør så vidt muligt tilstræbes at skifte til en relevant alternativ behandling før undfangelse og før ophør af brug af prævention. Hvis det ikke er muligt at skifte, bør kvinden rådgives yderligere vedrørende risiciene for det udfødte barn ved fortsat brug af valproat med henblik på at understøtte hendes informerede beslutningstagning i forhold til familieplanlægning.

² 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

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

I lyset af ovenstående anbefalede PRAC ændringer af produktinformationen, navnlig for at kontraindicere brugen af lægemidlet hos fertile kvinder, der ikke opfylder betingelserne i et graviditetsforebyggelsesprogram, samt oplysning herom gennem et direkte brev til sundhedspersoner. Et graviditetsforebyggelsesprogram vil blive gennemført for at forebygge eksponering for valproat under graviditet, eftersom brugen af lægemidlet er forbundet med betydelig risiko for livsvarig skade. Informationstiltag er nødvendige for at sikre, at sundhedspersoner og patienter er klar over risiciene ved valproat hos gravide kvinder og fertile kvinder og de foranstaltninger, der er nødvendige for at minimere risikoen for eksponering for valproat under graviditet. PRAC understreger, at der uddeles en enkelt version af informationsmaterialerne i hver medlemsstat, hvor det måtte være relevant. Indehaverne af markedsføringstilladelse opfordres til at samarbejde og tage kontakt til de nationalt kompetente myndigheder med henblik på at fremme udbredelsen af det aftalte informationsmateriale.

PRAC anbefalede forbedring af vejledningen til sundhedspersoner for at sikre, at de læger, der ordinerer valproat, er klar over de risici, der er forbundet med brug af dette lægemiddel hos piger, fertile kvinder og gravide kvinder, og opfordrede til, at patienterne også informeres om disse risici på en hensigtsmæssig måde. Vejledningen bør forklare graviditetsforebyggelsesprogrammet og de betingelser, der skal opfyldes før iværksættelse af behandling med valproat. Dette bør som minimum omfatte en årlig revurdering af behovet for valproat-behandling og overvejelse af alternative behandlingsmuligheder hos piger, der har fået menstruation, og fertile kvinder. Derudover bør vejledningen gøre ordinerende læger fortrolige med vigtige tiltag for at minimere risiciene ved brug af valproat hos eksponerede piger og kvinder ved hjælp af patientvejledningen og risikoerklæringsblanketten. Vejledningen til sundhedspersoner bør omfatte en anbefaling om at informere forældrene til unge piger, der bruger valproat, om behovet for at kontakte deres speciallæge, når datteren har haft sin første menstruation, oplysning om behovet for at skifte behandling ved planlægning af graviditet og om behovet for som minimum én gang om året at gennemgå risikoerklæringsblanketten og patientkortet.

PRAC anbefalede, at der i alle medlemsstater udleveres et patientkort til alle patienter, der behandles med valproat. Oplysningerne på patientkortet skal være kortfattede og præcise vedrørende virkningen af lægemidlet, men også om skaden på et ufødt barn, hvis det tages under graviditet. Brugen af sikker prævention uden afbrydelse under hele behandlingen bør også nævnes, ligesom der bør være en påmindelse om årlig revurdering. Råd om ikke at afbryde behandling og om behovet for at kontakte lægen, når en graviditet skal planlægges, eller når der er mistanke om graviditet, bør også fremgå af patientkortet. Patientkortet bør hæftes fast på yderemballagen, så det fungerer som en anledning til drøftelse mellem apotekspersonalet og patienten ved udleveringen.

PRAC anbefalede, at patientvejledningen til piger, unge piger og kvinder, der får ordineret valproat, udvides med flere oplysninger for at gøre den bedre. Patientvejledningen bør indeholde omfattende oplysninger om risiciene for det ufødte barn som følge af *in utero*-eksponering for valproat og relaterede stoffer, om graviditetsforebyggelsesprogrammet for at undgå valproat-eksponering under graviditet og de nødvendige tiltag i forhold til graviditet og planlægning af graviditet. Vejledningen bør være udformet, således at den giver kvinderne relevante oplysninger i forhold til det sted, de er i livet, og deres alder: den første recept; kvinder, der fortsætter valproat og ikke ønsker at blive gravide; fertile kvinder, der fortsætter valproat og ønsker at blive gravide, samt kvinder, der er blevet ufrivilligt gravide, mens de fortsætter på valproat-behandling. Vejledningen bør udleveres til patienterne.

PRAC gennemgik også den årlige risikoerklæringsblanket, der bør anvendes og dokumenteres ved behandlingsstart og ved hver årlige gennemgang af valproat-behandlingen hos speciallægen.

Under hensyn til al evidens samt de områder, hvor der er begrænsede oplysninger, opfordrede PRAC til iværksættelse af adskillige tiltag med henblik på at undersøge risiciene, øge bevidstheden om risiciene, begrænse brugen og måle virkningen af de aktuelt foreslåede tiltag. Det igangværende studie af

lægemiddelanvendelse (DUS) bør tilpasses og fortsættes for at vurdere virkningen af de opdaterede risikominimerende foranstaltninger, herunder betingelserne i graviditetsforebyggelsesprogrammet, og for yderligere at undersøge ordinationsmønstret for valproat. Der bør gennemføres en undersøgelse blandt sundhedspersoner for at vurdere deres viden og adfærd med hensyn til de nye begrænsninger i produktinformationen og for at vurdere, om de har modtaget det direkte brev til sundhedspersoner og informationsmaterialet, ligesom der bør gennemføres en anden undersøgelse blandt patienterne for at vurdere modtagelsen af informationsmaterialet. Der bør ligeledes gennemføres et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS) ved hjælp af data fra eksisterende registre for yderligere at karakterisere det føtale antiepileptikasyndrom hos børn ved *in utero*-eksponering for valproat sammenholdt med behandling med andre antiepileptika. Ud over indsatsen for at øge viden om sammenhængen mellem paternel eksponering for valproat og risikoen for medfødte misdannelser og udviklingsmæssige sygdomme i nervesystemet, herunder autisme hos afkommet, anbefales det at gennemføre et retrospektivt observationsstudie. Der vil desuden blive gennemført et observationsstudie for at evaluere og identificere bedste praksis for seponering og skift fra valproat-behandling.

Indehaverne af markedsføringstilladelse opfordres til at samarbejde om de krævede foranstaltninger og gennemføre fælles studier.

De patienter og pårørende, som blev hørt, havde blandt andet et ønske om implementering af en visuel påmindelse på den ydre emballage for at advare kvinderne om risikoen for skade på det ufødte barn og for også at tilskynde dem til at bruge sikker prævention. PRAC var enig i, at en sådan visuel påmindelse på den ydre æske er vigtig for at advare patienterne om risikoen og tilskynde dem til at gå til lægen, og anbefalede medtagelse af en visuel påmindelse på yderemballagen. Ud over den indrammede tekst kan dette omfatte et symbol/piktogram; de nærmere detaljer kan aftales på nationalt plan.

I betragtning af de sikkerhedsmæssige betænkeligheder og rækken af betingelser for risikominimering, der skal reducere eksponering under graviditet, skal alle indehavere af markedsføringstilladelse iværksætte en risikostyringsplan.

Lægemidlerne vil fortsat være opført på listen over yderligere overvågning.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC) gennemførte proceduren vedrørende lægemidler indeholdende stoffer, der er relateret til valproat, i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC vurderede alle de oplysninger, der var indsendt vedrørende valproat og relaterede stoffer, med hensyn til de teratogene og neuro-udviklingsmæssige risici, brugen i klinisk praksis og virkningen af de iværksatte risikominimerende foranstaltninger. Det omfattede blandt andet de skriftlige svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, samt udfaldet af møderne i de videnskabelige, rådgivende udvalg for neurologi og psykiatri. Derudover vurderede PRAC de synspunkter, som patientorganisationer, patienter, pårørende og omsorgspersoner samt sundhedspersoner havde givet udtryk for i en offentlig høring og på et særligt møde.

- PRAC bekræftede den kendte risiko for intrauterin eksponering for valproat og relaterede stoffer, der er forbundet med en øget risiko for udviklingsmæssige forstyrrelser og medfødte misdannelser hos afkommet. Der blev ikke identificeret nogen nye væsentlige oplysninger vedrørende denne risiko.
- PRAC konkluderede, at de iværksatte risikominimerende foranstaltninger ikke har været tilstrækkeligt effektive til at forebygge utilsigtet *in utero*-eksponering for valproat og relaterede stoffer i alle indikationer.
- PRAC konkluderede, at de risikominimerende foranstaltninger for lægemidler indeholdende valproat eller relaterede stoffer bør styrkes gennem kontraindikation i alle indikationer (epilepsi, bipolar sindslidelse og forebyggelse af migræne) hos fertile piger/kvinder, medmindre betingelserne i graviditetsforebyggelsesprogrammet overholdes.
- PRAC vurderede, at graviditetsforebyggelsesprogrammet ved indikationen epilepsi bør anbefale, at kvinder, der ønsker at blive gravide, konsulterer en speciallæge med erfaring i behandling af epilepsi, som skal revurdere valproat-behandlingen og overveje alternative behandlingsmuligheder. Det bør så vidt muligt tilstræbes at skifte til en relevant alternativ behandling før undfangelse og før ophør af brug af prævention. Hvis det ikke er muligt at skifte, bør kvinden rådgives yderligere vedrørende risiciene for det udfødte barn ved fortsat brug af valproat med henblik på at understøtte hendes informerede beslutningstagning i forhold til familieplanlægning.
- For så vidt angår brugen af disse lægemidler under graviditet til behandling af epilepsi, konkluderede PRAC, at de er kontraindicerede, medmindre der ikke findes nogen egnet alternativ behandling. Lægemidlerne er kontraindicerede under graviditet til behandling af bipolar sindslidelse og forebyggelse af migræne.
- PRAC anbefalede derudover en række andre ændringer af produktinformationen som f.eks. advarsler og forsigtighedsregler og opdaterede oplysninger om risiciene ved eksponering under graviditet med henblik på at informere sundhedspersoner og patienter bedre.
- PRAC konkluderede også, at der var et behov for at opdatere informationsmaterialet med henblik på at informere patienterne og sundhedspersonerne fuldt ud om risiciene for det ufødte barn ved *in utero*-eksponering for valproat og for at gennemføre en række yderligere risikominimerende foranstaltninger som f.eks. en visuel påmindelse på yderemballagen, et patientkort og en erklæringsblanket med henblik på at øge bevidstheden om risiciene og nødvendigheden af prævention. PRAC anbefalede også iværksættelse af studier efter markedsføring for at vurdere virkningen af de risikominimerende foranstaltninger. Hovedelementerne i et direkte brev til sundhedspersoner blev vedtaget tillige med en tidsplan for udsendelsen heraf.
- PRAC gennemgik også den tilgængelige videnskabelige evidens for risikoen for misdannelser og udviklingsmæssige sygdomme i nervesystemet hos afkommet efter paternel eksponering, risikoen for misdannelser og udviklingsmæssige sygdomme i nervesystemet hos tredjegerationsafkommet og vurderede, at yderligere forskning er nødvendig, før der kan drages nogen konklusioner. PRAC krævede gennemførelse af studier efter markedsføring.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder stoffer, som er relateret til valproat, fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelserne og de vedtagne ændringer af produktinformationen og øvrige risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Udvalget anbefaler som følge heraf, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres for lægemidler indeholdende stoffer, der er relateret til valproat.

CMDh's standpunkt

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMDh har modtaget en henvendelse fra en indehaver af markedsføringstilladelse (Laboratoires Aguettant, Frankrig) for lægemidler indeholdende injicérbare (intravenøse) valproat-formuleringer, hvori denne anmoder om yderligere oplysninger om gennemførelsen af de lægemiddelovervågningsaktiviteter og de risikominimerende foranstaltninger, som PRAC har vedtaget for disse intravenøse lægemidler, der er indiceret til midlertidig behandling af epilepsi, når oral administration ikke er mulig.

Indehaveren af markedsføringstilladelse anmoder CMDh om at tydeliggøre gennemførelsen af resultatet af PRAC's gennemgang for injicérbare formuleringer ved at foretage en underopdeling mellem de almindelige/yderligere risikominimerende aktiviteter, der vedrører ikke-injicérbare lægemidler, og dem, der vedrører injicérbare lægemidler.

CMDh præciserede derfor, at ændringerne af produktinformationen og de andre almindelige informationstiltag vedrørende risikoen for fosteret ved brug af valproat under graviditet, som er rettet mod alle sundhedspersoner og patienter, gælder for alle lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer, uanset administrationsvej. Desuden bør der for alle lægemidler være iværksat en risikostyringsplan.

CMDh præciserede følgende vedrørende de risikominimerende foranstaltninger:

Hvad angår den visuelle påmindelse på yderemballagen, vurderer udvalget, at det er af afgørende betydning at minde sundhedspersonerne om, at valproat ikke bør anvendes hos fertile kvinder, der ikke opfylder kravene i graviditetsforebyggelsesprogrammet, eller gravide patienter, og at de bør drøfte risiciene ved valproat med patienterne. Dette kan være særligt vigtigt, da de læger, der ordinerer intravenøse formuleringer af valproat, forventes at være andre end de sædvanlige ordinerende læger, der er målgruppen for de yderligere risikominimeringsforanstaltninger. Den visuelle påmindelse skønnes at være vigtig, og det er nødvendigt, at den implementeres på yderemballagen for alle valproat-formuleringer.

Med hensyn til informationsmaterialet (dvs. vejledningen til sundhedspersoner og vejledningen til patienter) vurderes også disse at være relevante for de injicérbare formuleringer indeholdende valproat og relaterede stoffer, og de bør derfor gennemføres. Vejledningen til sundhedspersoner vil faktisk fungere som påmindelse om de betingelser, der gælder for administrationen af valproat (f.eks. graviditetsforebyggelsesprogrammet), behovet for at drøfte risiciene med patienterne og tjekke deres graviditetsstatus. Eftersom de intravenøse formuleringer af valproat sandsynligvis vil blive administreret af andre sundhedspersoner end de sædvanlige behandlende læger, er det yderst vigtigt at have en vejledning også for disse lægemidler, og derfor vil en sådan vejledning blive udleveret til de læger, der ordinerer lægemidler indeholdende intravenøse formuleringer af valproat. Hvad angår kvindelige patienter, kan der være tilfælde, hvor valproat-behandlingen påbegyndes med den intravenøse formulering (før udskrivning med oral administration af valproat). Tidlig kommunikation af alle oplysninger vedrørende risiciene ved valproat er meget vigtigt.

Hvad angår udsendelse af det direkte brev til sundhedspersoner, opfordres alle indehavere af markedsføringstilladelse til at samarbejde om udarbejdelsen og udsendelsen af et enkelt direkte brev i hver medlemsstat, og alle indehavere af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer skal deltage i udbredelsen af informationen, uanset administrationsvej for deres

lægemidler. Oplysningerne i det direkte brev om risiciene, de nye kontraindikationer og øvrige risikominimerende foranstaltninger gælder for alle formuleringer.

Med hensyn til patientkortet præciserer CMDh, at oplysningerne er ment som en påmindelse ved langvarig brug af valproat. Da de injicérbare formuleringer kun er indiceret til kortvarig brug, vil patientkortet formentlig være af begrænset værdi. Patientkortet bør være hæftet på pakningen for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer og tjene som yderligere påmindelse ved udlevering. I de tilfælde, hvor patienter starter på intravenøse formuleringer af valproat og så skifter til orale formuleringer, vil patientkortet være vedlagt, når patienterne får udleveret de orale valproatmidler. Det vurderes derfor, at patientkortet ikke er nødvendigt for injicérbare formuleringer af lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer.

Formålet med den årlige risikoerklæringsblanket for injicérbare formuleringer af lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer er at fungere som regelmæssig påmindelse og anerkendelse af risiciene ved valproat for fertile kvinder. Da de injicérbare formuleringer er indiceret til kortvarig brug, anses denne årlige risikoerklæringsblanket ikke for relevant. Da patienterne på et tidspunkt vil blive skiftet til ikkeinjicérbare formuleringer af valproat, vurderes det, at den årlige gennemgang vil blive gennemført som led i de risikominimerende foranstaltninger for oral behandling, hvor risikoerklæringsblanketten vil blive anvendt. Den årlige risikoerklæringsblanket er derfor ikke påkrævet for injicérbare formuleringer.

Hvad angår de andre lægemiddelovervågningsaktiviteter og de studier, der er nødvendige for nærmere at undersøge de mulige risici ved lægemidler, der indeholder valproat og relaterede stoffer, og for at måle virkningen af de risikominimerende foranstaltninger, præciserede CMDh, at disse studier ikke ville være relevante for de injicérbare lægemidler, da de oplysninger, der kan indsamles for disse produkter, ville være begrænsede og formentlig ikke være meningsfulde i lyset af den kortvarige brug (ofte i akutte situationer og kun, når orale formuleringer ikke kan administreres). Som følge deraf gælder det tilpassede PASS-studie vedrørende lægemiddelanvendelse, de to undersøgelser rettet mod sundhedspersoner og patienter, PASS-studiet fra registre for at karakterisere det føtale antiepileptikasyndrom hos børn ved *in utero*-eksponering for antiepileptika, det retrospektive observationsstudie vedrørende sammenhængen mellem paternel eksponering for valproat og risikoen for medfødte misdannelser og udviklingsmæssige sygdomme i nervesystemet, herunder autisme hos afkommet, og det observationsstudie, der skal evaluere og identificere bedste praksis vedrørende seponering og skift af valproat-behandling, ikke for de injicérbare formuleringer.

Overordnet konklusion

Som følge af ovennævnte finder CMDh, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder stoffer relateret til valproat, fortsat er positivt under forudsætning af, at de førnævnte ændringer indføres i produktinformationen og i henhold til ovennævnte betingelser.

CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder stoffer relateret til valproat.