

Allegato III

Emendamenti alle sezioni rilevanti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Nota:

Questi emendamenti alle sezioni rilevanti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono il risultato della procedura di referral.

Le informazioni sul prodotto possono essere aggiornate successivamente dalle autorità competenti dello Stato membro, in collaborazione con lo Stato membro di riferimento, laddove appropriato, in conformità alle procedure previste dal titolo III Capo 4 della direttiva 2001/83/CE.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

[La seguente dichiarazione deve essere inserita in cima al RCP per tutti i prodotti di cui all'Allegato I]

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

[...]

[Per tutti i prodotti dell'Allegato I, le informazioni sul prodotto esistenti devono essere emendate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo, laddove appropriato) per rispecchiare la dicitura convenuta come riportata di seguito]

[...]

Paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista esperto nella gestione <dell'epilessia> <o> <del disturbo bipolare>. Il trattamento deve essere iniziato solo se gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati (vedere paragrafo 4.4 e 4.6) e i benefici e i rischi devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento. Preferibilmente, <nome di fantasia> deve essere prescritto in monoterapia e alla dose minima efficace, se possibile come formulazione a rilascio prolungato per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche. La dose giornaliera deve essere divisa in almeno due singole dosi.

[...]

[Il paragrafo seguente deve essere incluso in questa sezione laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato solo da uno specialista esperto nella gestione dell'emicrania. Il trattamento deve essere iniziato solo se gli altri trattamenti sono inefficaci o non tollerati (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.6) e benefici e rischi devono essere attentamente riconsiderati durante regolari riesami del trattamento,

[...]

Paragrafo 4.3 Controindicazioni

[Il testo seguente deve essere implementato solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

[...]

<Nome di fantasia> è controindicato nelle situazioni seguenti:

[...]

- Profilassi degli attacchi di emicrania in donne in gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento con valproato (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Occorre escludere una gravidanza prima di iniziare il trattamento con valproato.

[...]

Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[...]

[Questa sezione deve essere emendata per includere il riquadro seguente]

Bambine/Adolescenti/Donne in età fertile/Gravidanza:

<Nome di fantasia> non deve essere utilizzato in bambine, adolescenti, in donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, a causa del suo elevato potenziale teratogeno e del rischio di disturbi dello sviluppo in neonati esposti in utero al valproato. I rischi e benefici devono essere attentamente riconsiderati durante regolari rivalutazioni del trattamento, in pubertà e con urgenza quando una donna in età fertile trattata con <nome di fantasia> pianifica o inizia una gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento ed essere informate dei rischi associati all'uso di <nome di fantasia> durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

<Nome di fantasia> è controindicato come profilassi per l'emicrania in donne in gravidanza e donne in età fertile che non utilizzano metodi efficaci di contraccezione, dal momento che sono disponibili alternative terapeutiche sufficienti (vedere paragrafo 4.3).

Il prescrittore deve accertarsi che alla paziente siano fornite informazioni complete sui rischi nonché i materiali pertinenti, come un opuscolo informativo per la paziente, al fine di aiutare la sua comprensione dei rischi.

In particolare, il prescrittore deve accertarsi che la paziente comprenda:

- La natura e la portata dei rischi dell'esposizione in gravidanza, in particolare i rischi teratogeni e i rischi relativi a disturbi dello sviluppo.
- La necessità di utilizzare una forma di contraccezione efficace.
- La necessità di un regolare riesame del trattamento.
- La necessità di consultare rapidamente il suo medico se pensa di iniziare una gravidanza o che vi sia la possibilità di una gravidanza.

Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile (vedere paragrafo 4.6).

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza le terapie a base di valproato devono essere interrotte.

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni epilessia e/o disturbi bipolari].

La terapia con valproato deve essere proseguita solo dopo una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione <dell'epilessia> <o> <del disturbo bipolare>.

[...]

Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[...]

[Questa sezione deve essere emendata per includere la dicitura seguente]

<Nome di fantasia> non deve essere usato in bambine, in adolescenti, in donne in età fertile e donne in gravidanza a meno che gli altri trattamenti siano inefficaci o non tollerati. Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento. Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

Rischio di esposizione in gravidanza legato al valproato

Sia il valproato in monoterapia che il valproato in politerapia sono associati a esiti anomali della gravidanza. I dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica che include il valproato è associata a un rischio accresciuto di malformazioni congenite rispetto al valproato in monoterapia.

Malformazioni congenite

I dati derivati da una meta-analisi (che includeva registri e studi di coorte) hanno dimostrato che il 10,73% dei figli di donne epilettiche esposte a valproato in monoterapia in gravidanza soffrono di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16 -13,29). Esiste un rischio maggiore di malformazioni importanti rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è pari a circa il 2-3%. Il rischio dipende dalla dose ma non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio.

I dati disponibili dimostrano un'accresciuta incidenza di malformazioni maggiori e minori. I tipi di malformazioni più comuni includono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e urogenitali, difetti a carico degli arti (inclusa l'aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico dei vari sistemi dell'organismo.

Disturbi dello sviluppo

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo mentale e fisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose ma, in base ai dati disponibili, non può essere stabilita una dose soglia al di sotto della quale non esiste alcun rischio. Il preciso periodo di gestazione a rischio per tali effetti non è certo e la possibilità di rischio nell'intero corso della gravidanza non può essere esclusa.

Gli studi su bambini in età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% manifesta ritardi nella fase iniziale dello sviluppo, ad esempio parlare e camminare in ritardo, minori capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parlare e comprendere) e problemi di memoria. Il quoziente intellettivo (QI) misurato nei bambini in età scolare (6 anni) con anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media inferiore di 7-10 punti rispetto a quello dei bambini esposti ad altri antiepilettici. Sebbene non possa essere escluso il ruolo dei fattori confondenti, vi sono evidenze nei bambini esposti al valproato che il rischio di compromissione intellettiva possa essere indipendente dal QI materno.

Esistono dati limitati sugli esiti a lungo termine.

I dati disponibili dimostrano che i bambini esposti al valproato in utero sono a maggior rischio di disturbi dello spettro autistico (tre volte circa) e di autismo infantile (cinque volte circa) rispetto alla popolazione generale di studio.

Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti al valproato in utero potrebbero avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

Bambine, adolescenti e donne in età fertile (vedere sopra e il paragrafo 4.4)

Se una donna desidera pianificare una gravidanza

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione epilessia]

- Durante la gravidanza, le crisi tonico-cloniche materne e lo stato epilettico con ipossia possono comportare un particolare rischio di decesso per la madre e il feto.

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni epilessia e/o disturbi bipolari]

- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza o che sono in gravidanza la terapia a base di valproato deve essere rivalutata

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

- Se una donna pianifica una gravidanza o inizia una gravidanza, la terapia con valproato deve essere interrotta.

[La frase seguente deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni epilessia e/o disturbi bipolari]

- Nelle donne che stanno pianificando una gravidanza, occorre fare ogni sforzo possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento, se possibile.

[Tutto il testo riportato di seguito deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni epilessia e/o disturbi bipolari]

La terapia con valproato non deve essere interrotta senza una rivalutazione dei benefici e dei rischi del trattamento con valproato per la paziente da parte di un medico esperto nella gestione <dell'epilessia> <o> <del disturbo bipolare>. Se, a fronte di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, il trattamento con valproato viene continuato durante la gravidanza, si raccomanda di:

- Usare la dose efficace minima e dividere la dose giornaliera di valproato in diverse piccole dosi da assumere nel corso della giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile rispetto al trattamento con altre formulazioni per evitare alti picchi di concentrazioni plasmatiche.
- L'integrazione di acido folico prima della gravidanza potrebbe ridurre il rischio di difetti del tubo neurale comune a tutte le gravidanze. Tuttavia, le prove disponibili non suggeriscono che prevenga i difetti o le malformazioni alla nascita, dovute all'esposizione al valproato.
- Istituire un monitoraggio prenatale specializzato al fine di rilevare la possibile insorgenza di difetti del tubo neurale o altre malformazioni.

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione profilassi degli attacchi di emicrania]

<Nome di fantasia> è controindicato per la profilassi degli attacchi di emicrania in donne in gravidanza e donne in età fertile che non fanno uso di metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento con valproato (vedere sopra paragrafi 4.4 e 4.6). Occorre escludere una gravidanza prima di iniziare il trattamento con valproato.

[Per tutti i prodotti di cui all'Allegato I]

Rischi per il neonato

- Molto raramente, sono stati segnalati casi di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza. Tale sindrome emorragica è correlata a trombocitopenia, ipofibrinogenemia e/o a una riduzione di altri fattori della coagulazione. È stata segnalata anche afibrinogenemia che potrebbe essere fatale. Tuttavia, questa sindrome deve essere distinta dalla diminuzione dei fattori della vitamina K indotta da fenobarbital e induttori enzimatici. Di conseguenza, occorre esaminare nei neonati la conta piastrinica, il livello di fibrinogeno plasmatico, i test di coagulazione e i fattori della coagulazione.
- Sono stati segnalati casi di ipoglicemia in neonati le cui madri hanno assunto valproato nel terzo trimestre di gravidanza.
- Sono stati segnalati casi di ipotiroidismo in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.
- Può insorgere sindrome da astinenza (ad es., in particolare, agitazione, irritabilità, ipereccitabilità, nervosismo, ipercinesia, disturbi della tonicità, tremore, convulsioni e disturbi alimentari) in neonati le cui madri hanno assunto valproato nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Il valproato viene escreto nel latte umano con una concentrazione che va dall'1% al 10% dei livelli sierici materni. Nei neonati allattati al seno di donne trattate sono stati osservati disturbi ematologici (vedere paragrafo 4.8).

Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con <nome di fantasia> tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sono stati segnalati amenorrea, ovaio policistico e livelli aumentati di testosterone nelle donne che utilizzano valproato (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di valproato può inoltre compromettere la fertilità negli uomini (vedere paragrafo 4.8). Casi clinici indicano che le disfunzioni della fertilità sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

[...]

Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

[...]

Malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.6).

[...]

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#)*.

*[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]*

[...]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

[La dichiarazione seguente deve essere inserita in cima al foglio illustrativo per tutti i prodotti di cui all'Allegato I]

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

[...]

AVVERTENZA

Il valproato può causare difetti alla nascita e problemi nella fase iniziale dello sviluppo del bambino, se preso durante la gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, deve usare un efficace metodo contraccettivo per tutta la durata del trattamento.

Il suo medico discuterà questo con lei, ma lei deve anche seguire i consigli del paragrafo 2 di questo foglio.

Informi subito il suo medico se rimane incinta o pensa di poter essere incinta.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

[...]

2 Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

[...]

Gravidanza, allattamento e fertilità

[Questa sezione deve essere emendata per includere la dicitura seguente]

[...]

Suggerimenti importanti per le donne

- Il valproato può essere dannoso per il feto se assunto da una donna in gravidanza.

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

- Non prenda il valproato se è incinta o se lei è una donna in età fertile e non utilizza una forma di contraccezione efficace.

[Il testo seguente deve essere inserito in tutti i prodotti di cui all'Allegato I]

- Il valproato comporta un rischio se assunto in gravidanza. Maggiore è la dose, maggiori i rischi, tuttavia tutte le dosi comportano un rischio.
- Può causare gravi difetti alla nascita e può incidere sullo sviluppo del bambino durante la crescita. I difetti alla nascita che sono stati segnalati includono *spina bifida* (in cui le ossa della colonna vertebrale non si sviluppano in modo adeguato); malformazioni facciali e del cranio; malformazioni a cuore, reni, tratto urinario e organi sessuali; difetti a carico degli arti.
- Se assume il valproato in gravidanza, ha un rischio maggiore rispetto alle altre donne di avere un bambino con difetti alla nascita che richiedono il trattamento medico. Dal momento che il

valproato viene utilizzato da molti anni, sappiamo che nelle donne che assumono valproato circa 10 neonati su 100 presentano difetti alla nascita, rispetto a 2-3 neonati su 100 per le donne che non sono affette da epilessia.

- Si è stimato che fino al 30-40% dei bambini in età prescolare le cui madri hanno assunto valproato in gravidanza possono avere problemi nella fase iniziale dello sviluppo infantile. I bambini interessati possono essere lenti nel camminare e parlare, intellettivamente meno abili rispetto agli altri bambini, nonché avere difficoltà di linguaggio e memoria.
- I disturbi dello spettro autistico vengono diagnosticati con maggiore frequenza nei bambini esposti a valproato e vi sono evidenze che i bambini possono avere una maggiore tendenza a sviluppare sintomi del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).
- Se lei è una donna in età fertile, il medico dovrà prescriverle il valproato solo se nient'altro funziona nel suo caso.
- Prima di prescriverle questo medicinale, il medico le avrà spiegato cosa potrebbe accadere al bambino se rimane incinta mentre assume il valproato. Se, successivamente, decide di voler avere un bambino, non deve interrompere l'assunzione del medicinale prima di averne discusso con il medico e aver concordato un piano per passare ad un altro farmaco, se possibile.
- Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico se tenta di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

PRIMA PRESCRIZIONE

Se questa è la prima volta che le è stato prescritto il valproato, il medico le avrà spiegato i rischi per il feto nel caso rimanga incinta. Quando è in età fertile, è necessario usare un metodo di contraccezione efficace per tutto il periodo di trattamento. Si rivolga al medico o a un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- Si assicuri di utilizzare un metodo di contraccezione efficace.
- Si rivolga al medico immediatamente se è incinta o pensa di poter essere incinta.

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

- Occorre escludere una gravidanza prima di iniziare il trattamento con valproato.

PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO E NON TENTARE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA

Se prosegue il trattamento con valproato ma non ha intenzione di rimanere incinta, si accerti di utilizzare un metodo di contraccezione efficace. Si rivolga al medico o a un consultorio familiare se ha bisogno di consigli sulla contraccezione.

Messaggi chiave:

- Si assicuri di utilizzare un metodo di contraccezione efficace
- Si rivolga al medico immediatamente se è incinta o pensa di poter essere incinta.

PROSEGUIRE IL TRATTAMENTO E TENTARE DI INIZIARE UNA GRAVIDANZA

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

Se sta tentando di rimanere incinta, non deve usare il valproato. Non interrompa il metodo contraccettivo a meno che non ne abbia discusso con il medico. Il medico interromperà il suo trattamento e la consiglierà ulteriormente.

[Tutto il testo riportato di seguito deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione al commercio includa attualmente le indicazioni per l'epilessia e/o il disturbo bipolare].

Se sta proseguendo il trattamento con valproato e ora sta pensando di rimanere incinta, non deve interrompere l'assunzione di valproato né del contraccettivo finché non ne avrà discusso con il suo prescrittore. Dovrà parlare con il medico molto prima di rimanere incinta, in modo da poter adottare numerose misure per far sì che la gravidanza proceda nel miglior modo possibile e che i rischi per lei e per il feto siano ridotti al minimo per quanto possibile.

Il medico potrebbe decidere di modificare la dose di valproato o farla passare a un altro medicinale prima di tentare di rimanere incinta.

Se rimane incinta, sarà monitorata molto attentamente sia per la gestione della sua condizione sottostante che per controllare lo sviluppo del feto.

[Il testo seguente deve essere inserito in tutte le indicazioni].

Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico se tenta di rimanere incinta. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

Messaggi chiave:

- Non interrompa l'uso del contraccettivo prima di aver parlato con il medico e di aver elaborato insieme un piano per assicurare che l'epilessia/il disturbo bipolare sia sotto controllo e che i rischi per il bambino siano ridotti.

[Il testo riportato di seguito deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni l'epilessia e/o il disturbo bipolare].

- Si rivolga al medico immediatamente se sa o pensa di poter essere incinta.

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

- Interrompa l'assunzione di valproato e fissi con urgenza un appuntamento se è incinta o pensa di poter essere incinta.

GRAVIDANZA NON PIANIFICATA DURANTE IL PROSEGUIMENTO DEL TRATTAMENTO

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

Interrompa l'assunzione di valproato e fissi un appuntamento urgente con il medico. I bambini nati da madri che hanno assunto valproato sono a grave rischio di difetti alla nascita e problemi dello sviluppo che possono essere gravemente debilitanti.

[Tutto il testo riportato di seguito deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione al commercio includa attualmente le indicazioni per l'epilessia e/o il disturbo bipolare].

I bambini nati da madri che hanno assunto valproato sono a grave rischio di difetti alla nascita e problemi dello sviluppo che possono essere gravemente debilitanti. Se sta assumendo valproato e pensa di essere incinta o potrebbe essere incinta, contatti subito il medico. Non interrompa l'assunzione del medicinale se non indicato dal medico.

[Il testo seguente deve essere inserito in tutte le indicazioni].

Si rivolga al medico circa l'assunzione di acido folico. L'acido folico può ridurre il rischio generale di *spina bifida* e di aborto spontaneo presente in tutte le gravidanze. Tuttavia, è improbabile che riduca il rischio di difetti alla nascita associato all'uso di valproato.

Messaggi chiave:

- Si rivolga al medico immediatamente se sa di essere incinta o pensa di poter essere incinta.

[La frase riportata di seguito deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni per l'epilessia e/o il disturbo bipolare].

- Non interrompa l'assunzione di valproato se non indicato dal medico.

[La frase riportata di seguito deve essere inserita solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

- Interrompa l'assunzione di valproato e fissi con urgenza un appuntamento se è incinta o pensa di essere incinta.
-

[La frase seguente deve essere adattata in base ai requisiti nazionali]

Si assicurino di aver letto l'opuscolo per il paziente e di firmare il modulo di Accettazione del rischio che le deve essere fornito e di cui deve discutere con il medico o il farmacista.

[...]

3. Come prendere <Nome di fantasia>

[...]

[Il testo riportato di seguito deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente le indicazioni l'epilessia e/o il disturbo bipolare].

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento <dell'epilessia> <o> <del disturbo bipolare>.

[Il paragrafo seguente deve essere inserito solo laddove l'autorizzazione all'immissione in commercio includa attualmente l'indicazione "profilassi degli attacchi di emicrania"].

<Nome di fantasia> deve essere iniziato e supervisionato da un medico specializzato nel trattamento dell'emicrania.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

[Questa sezione deve essere emendata per includere la dicitura seguente in tutte le indicazioni]

[...]

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga <al medico> <o><, > <al farmacista> <o all'infermiere>. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#)*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

*[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]*