

## Information destinée aux patients

Lisez attentivement cette notice d'emballage avant de prendre ou d'utiliser ce médicament. Ce médicament vous a été remis personnellement sur ordonnance médicale. Ne le remettez donc pas à d'autres personnes, même si elles semblent présenter les mêmes symptômes que vous. En effet, ce médicament pourrait nuire à leur santé.

Conservez cette notice d'emballage pour pouvoir la relire plus tard si nécessaire.

### Orfiril® long

#### MISE EN GARDE

##### À l'attention des femmes et des parents de jeunes filles

**Orfiril long (VALPROATE) PEUT NUIRE GRAVEMENT A L'ENFANT A NAITRE S'IL EST PRIS PENDANT LA GROSSESSE.**

**Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril long. Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez également suivre les conseils donnés à la rubrique «Orfiril long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?» de cette notice. Prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin si vous envisagez une grossesse ou pensez être enceinte. N'arrêtez pas de prendre Orfiril long sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie.**

#### Conseils importants à l'attention des patients de sexe masculin

**Si vous concevez un enfant pendant votre traitement par valproate ou dans les trois mois qui suivent l'arrêt de valproate, votre enfant peut présenter un risque accru de troubles du développement physique et/ou mental. En conséquence, à titre de précaution, votre médecin discutera avec vous du risque potentiel lié à la conception d'un enfant si vous êtes traité par valproate. Vous devez également suivre les conseils donnés à la rubrique « Orfiril long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement ? /Conseils importants à l'attention des patients de sexe masculin aptes à procréer » de cette notice. N'arrêtez pas de prendre Orfiril long sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie.**

#### Qu'est-ce que Orfiril long et quand doit-il être utilisé?

Sur prescription du médecin.

Orfiril long est un médicament contre l'épilepsie; cette maladie est due à une excitabilité temporairement augmentée de certaines cellules du cerveau, ce qui mène à ce qu'on appelle une «crise» épileptique.

Afin de prévenir la survenue soudaine de telles crises, votre médecin vous prescrit Orfiril long.

Ce médicament permet un développement scolaire et professionnel normal, de même qu'une participation sereine à la vie sociale.

Les granulés à libération prolongée ou des gélules retard d'Orfiril long ont été développés de telle sorte que l'on obtient dans le corps une activité prolongée et plus constante qu'avec des formes liquides; ceci permet d'abaisser le nombre de prises quotidiennes.

Par ailleurs, Orfiril long est instauré pour le traitement d'épisodes maniaques (phases d'euphorie pathologique) chez des patients souffrant de troubles (maniaco-dépressifs) bipolaires (une maladie psychique comportant alternativement des phases d'humeur euphorique et des phases dépressives) pour lesquels un traitement par lithium n'est pas possible.

Orfiril long sert également à prévenir les récurrences chez les patients adultes atteints de troubles bipolaires et dont les épisodes maniaques répondent au traitement par le valproate.

#### De quoi faut-il tenir compte en dehors du traitement?

Afin d'assurer l'efficacité du traitement, il est impératif que vous preniez Orfiril long de manière *régulière*.

Une grossesse non planifiée n'est pas souhaitable chez les femmes qui prennent des médicaments antiépileptiques. Utilisez une méthode de contraception efficace si vous êtes en âge d'avoir des enfants. Orfiril long n'influence pas l'effet de la pilule contraceptive, au contraire, celle-ci conserve son efficacité.

#### Quand Orfiril long ne doit-il pas être pris?

Ne prenez pas Orfiril Long:

##### *Troubles bipolaires*

-En cas de troubles bipolaires, vous ne devez pas utiliser Orfiril Long si vous êtes enceinte.

-En cas de troubles bipolaires, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril Long sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril Long. N'arrêtez pas de prendre Orfiril Long ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-après la rubrique «Orfiril Long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?» - Conseils importants à l'attention des femmes).

##### *Épilepsie*

-En cas d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser Orfiril Long si vous êtes enceinte sauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous ou n'est toléré. Une discussion détaillée des risques pour l'enfant à naître avec votre médecin est indispensable.

-En cas d'épilepsie, si vous êtes une jeune fille ou une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril Long sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril Long. N'arrêtez pas de prendre Orfiril Long ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires (voir ci-après la rubrique «Orfiril Long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?» - Conseils importants à l'attention des femmes).

*Ne prenez pas Orfiril long si:*

- vous avez une maladie du foie (hépatite aiguë ou chronique) ou un trouble de la fonction hépatique ou pancréatique,
- vous avez un antécédent personnel et/ou familial d'hépatite sévère notamment liée à un médicament,
- vous souffrez de porphyrie hépatique (une maladie métabolique très rare),
- vous présentez une réaction d'hypersensibilité à Orfiril long,
- vous souffrez d'une maladie génétique d'origine mitochondriale (par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher),
- vous souffrez d'une maladie métabolique connue, tel qu'un trouble du cycle de l'urée,
- vous présentez un déficit en carnitine (une maladie métabolique très rare) qui n'est pas traité.

### **Quelles sont les précautions à observer lors de la prise/de l'utilisation d'Orfiril long?**

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants ou un homme apte à procréer, veuillez suivre les conseils importants donnés à la rubrique «Orfiril long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?».

Informez votre médecin ou votre pharmacien, si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou que vous envisagez de le faire. Orfiril long peut renforcer les effets d'autres médicaments, tels que par exemple:

- certains médicaments qui agissent sur le système nerveux et le psychisme (neuroleptiques pour le traitement de troubles psychiques, antidépresseurs ou benzodiazépines pour le traitement des insomnies ou des états anxieux, la quétiapine et l'olanzapine pour le traitement des troubles psychiatriques, le propofol utilisé dans le cadre d'anesthésie générale),
- certains médicaments antiépileptiques tels que phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, felbamate et topiramate.

D'autre part, d'autres médicaments pris simultanément peuvent avoir une influence sur l'effet d'Orfiril long ou inversement, ou peuvent nécessiter un ajustement des dosages ou aggraver les effets secondaires, comme par ex.:

- le cannabidiol (utilisé pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies),
- la zidovudine (utilisée dans le traitement de l'infection à VIH et le SIDA).
- les anticoagulants (pour prévenir les caillots de sang),
- la cimétidine (utilisée dans le traitement de l'ulcère gastro-intestinal),
- les antibiotiques érythromycine et rifampicine (utilisés dans le traitement d'infections sévères et de la tuberculose),
- les antibiotiques imipénème, méropénème et ertapénème ne devraient pas être pris en même temps que Orfiril Long car ils peuvent entraîner une baisse de son efficacité.
- la nimodipine (utilisée pour améliorer l'irrigation sanguine après une attaque cérébrale),
- le rufinamide (utilisé dans le traitement des crises convulsives),
- l'acétazolamide (pour traiter une pression intraoculaire élevée),
- les inhibiteurs de protéase comme le lopinavir ou le ritonavir (utilisés dans le traitement du VIH),
- la cholestyramine (utilisée pour baisser le cholestérol ou en cas d'obstruction biliaire),
- le métamizole (utilisé contre les douleurs et la fièvre),
- le méthotrexate (utilisé pour traiter certains cancers et certaines maladies inflammatoires),
- des anti-infectieux qui contiennent du pivalate (p. ex. pivalate de tixocortol).
- la clozapine (utilisée pour traiter des problèmes de santé mentale).

Il convient de renoncer à toute consommation d'alcool pendant le traitement par Orfiril long.

Orfiril long n'exerce aucune influence sur les effets contraceptifs de la «pilule». Toutefois, la «pilule» peut diminuer la concentration de valproate dans le sang et donc potentiellement diminuer l'efficacité d'Orfiril long.

Si vous souffrez de paludisme ou si vous prévoyez d'effectuer un voyage dans une région où sévit cette maladie, demandez à votre médecin si vous pouvez prendre de la méfloquine pour le traitement ou la prévention du paludisme, car ce médicament peut entraîner une réapparition de crises épileptiques.

En cas de douleurs ou de refroidissements, entre autres notamment chez les enfants de moins de 3 ans, il ne faut pas prendre de médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique (par ex. de l'aspirine) pendant le traitement par Orfiril long, il convient de les remplacer par des médicaments p. ex. à base de paracétamol.

La prise d'Orfiril long doit se faire avec prudence. Informez **IMMÉDIATEMENT** votre médecin dans les situations suivantes:

- Ce médicament peut provoquer une atteinte au foie (hépatite) ou du pancréas (pancréatite) pouvant être grave et mettre votre vie en danger. Votre médecin vous prescrira des examens du sang pour surveiller régulièrement le fonctionnement de votre foie, notamment au cours des 6 premiers mois de traitement. Prévenez immédiatement votre médecin en cas d'apparition des signes suivants: somnolence, abattement, indifférence, troubles de la conscience, confusion, agitation, mouvements anormaux, malaise général, fatigue soudaine, perte d'appétit, nausées, vomissements répétés, douleurs dans le ventre et à l'estomac, fièvre, hématomes («bleus»), saignement de nez, gonflement des jambes, d'un membre ou de tout le corps (œdèmes), coloration jaune de la peau ou des yeux (jaunisse), réapparition des crises d'épilepsie / crises plus fréquentes ou sévères, alors que vous suivez correctement votre traitement,

- si vous développez des problèmes notamment d'équilibre et de coordination, une somnolence, une perte de vitalité, des vomissements, des maux de tête, des tremblements ou des secousses musculaires brusques et brèves des mains (comme des battements d'ailes de papillon), veuillez contacter immédiatement votre médecin, car cela peut être dû à une augmentation du taux d'ammoniac dans le sang,
- si vous développez une réaction allergique, avec notamment des effets sur la peau et les muqueuses (description des symptômes, voir «Quels effets secondaires Orfiril long peut-il provoquer?»);
- un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques a présenté des pensées de se nuire ou de se suicider. Si vous avez de ces pensées, contactez immédiatement votre médecin;
- comme avec les autres antiépileptiques, les convulsions peuvent s'aggraver ou devenir plus fréquentes lorsque vous prenez ce médicament. Dans ce cas, contactez immédiatement votre médecin.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament:

- chez l'enfant âgé de moins de 3 ans qui prend d'autres antiépileptiques ou présente d'autres troubles neurologiques ou métaboliques et en cas de formes sévères d'épilepsie, en raison d'un risque accru de lésions du foie ,
- en cas de lupus érythémateux systémique,
- lors de troubles de la fonction rénale,
- si vous avez connaissance ou si votre médecin suspecte la présence d'une maladie génétique d'origine mitochondriale au sein de votre famille, en raison d'un risque de lésions du foie,
- chez les patients atteints de troubles du métabolisme, notamment une carence enzymatique héréditaire, par exemple un trouble du métabolisme de l'urée qui crée un risque d'hyperammoniémie,
- en cas de déficit en carnitine palmitoyltransférase de type II (une maladie rare), en raison d'un risque accru de troubles musculaires,
- en cas d'apport nutritionnel insuffisant en carnitine (viande, produits laitiers), surtout chez les enfants âgés de moins de 10 ans,
- en cas de déficit héréditaire en carnitine nécessitant une supplémentation en carnitine,
- si vous souffrez d'une autre maladie;
- si vous êtes allergique ou;
- si vous prenez déjà d'autres médicaments en usage interne ou externe (même en automédication !).

Ce médicament peut affecter les réactions, l'aptitude à conduire et la capacité à utiliser des outils ou des machines.

La capacité de réaction pouvant être diminuée (fatigue), tout particulièrement au début du traitement, la prudence est de rigueur dans la circulation routière et lors d'activités nécessitant une concentration particulière.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans: Orfiril long ne doit pas être utilisé pour le traitement des épisodes maniaques.

#### **Orfiril long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?**

##### **Conseils importants à l'attention des femmes et des parents de jeunes filles – prévention d'une grossesse**

**Assurez-vous d'avoir lu la brochure d'informations destinée aux patientes remise par votre médecin spécialiste. Votre médecin discutera avec vous du formulaire annuel d'accord de soins et vous demandera de le signer et de le conserver. Ce formulaire atteste que l'on vous a bien expliqué les risques et que vous acceptez de respecter les conditions ci-dessus. Votre médecin ou votre pharmacien vous remettra par ailleurs une carte patiente visant à vous rappeler les risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse.**

Vous ne devez pas arrêter la prise de Orfiril long, ni interrompre votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous donnera les conseils et informations nécessaires.

#### *Troubles bipolaires*

- En cas de troubles bipolaires, vous ne devez pas utiliser Orfiril Long si vous êtes enceinte.
- En cas de troubles bipolaires, si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril Long sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril Long. N'arrêtez pas de prendre Orfiril Long ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

#### *Épilepsie*

- En cas d'épilepsie, vous ne devez pas utiliser Orfiril Long si vous êtes enceinte sauf si aucun autre traitement n'est efficace pour vous ou n'est toléré. Une discussion détaillée des risques pour l'enfant à naître avec votre médecin est indispensable.
- En cas d'épilepsie, si vous êtes une jeune fille ou une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril Long sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril Long. N'arrêtez pas de prendre Orfiril Long ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires.

*Risques liés à la prise de valproate (la substance active d'Orfiril long) pendant la grossesse (indépendamment de la maladie pour laquelle le valproate est utilisé)*

- Adressez-vous immédiatement à votre médecin spécialiste si vous prévoyez d'avoir un enfant, si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- Le valproate expose à un risque pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants; toutefois, **toutes les doses exposent à un risque, y compris lorsque le valproate est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques.**
- S'il est pris par une femme enceinte, le valproate peut provoquer des malformations congénitales et des troubles du développement physique et mental de l'enfant après la naissance, qui peuvent se révéler handicapants.

- Les malformations les plus fréquemment rapportées incluent le *spina bifida* (malformation du tube neural, c.-à-d. malformation de la colonne vertébrale et de la moelle épinière, souvent associée à une paraplégie), des malformations de la face, du système auditif, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, des atteintes des membres ainsi que d'autres malformations associées affectant plusieurs organes et parties du corps. Les malformations congénitales peuvent entraîner des handicaps graves.
- Des problèmes d'audition ou une surdité ont été signalés chez des enfants ayant été exposés au valproate pendant la grossesse.
- Des malformations oculaires ont été rapportées chez des enfants ayant été exposés au valproate pendant la grossesse en association à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, **il est établi que près de 11 nouveau-nés sur 100 nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre 2 à 3 nouveau-nés sur 100 dans la population générale.**
- **On estime que jusqu'à 30 à 40% des enfants dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement physique et mental dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou troubles de la mémoire.**
- **Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse et des données indiquent que les enfants ont un risque accru de développer un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, il est possible que le poids de votre bébé à la naissance soit plus faible que pour son âge gestationnel prévu.
- Ces enfants peuvent en outre présenter des troubles de la coagulation, une hypothyroïdie (baisse de l'activité de la thyroïde, qui peut causer de la fatigue et une prise de poids) ou encore une hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang).
- Un syndrome de sevrage peut survenir chez le nouveau-né (agitation, hyperexcitabilité, augmentation anormale de l'activité avec mouvements soudains et involontaires [hyperkinésie], troubles de la tonicité musculaire, tremblements, convulsions et difficultés à s'alimenter) lorsque la mère a pris du valproate durant les 3 derniers mois de sa grossesse.
- Avant de vous prescrire ce médicament, **votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques possibles (malformations congénitales, troubles du développement physique et mental) pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de valproate.** Si vous envisagez une grossesse par la suite, vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament ou votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin.
- Si vous êtes un parent ou soignant d'une jeune fille traitée par le valproate, vous devez contacter immédiatement le médecin spécialiste dès que celle-ci a ses premières règles.
- Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida (malformation du tube neural) et de fausse couche inhérent à toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

*Veillez choisir le cas qui s'applique à votre situation parmi la liste ci-dessous et lire le paragraphe correspondant:*

- JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR Orfiril long
- JE PRENDS Orfiril long ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT
- JE PRENDS Orfiril long ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT
- JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS Orfiril long

#### *JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR Orfiril long*

S'il s'agit de votre première prescription d'Orfiril long, votre médecin spécialiste devra vous expliquer les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril long. Pour obtenir des conseils en matière de contraception, veuillez vous adresser à votre médecin ou à un centre de planning familial.

#### *Messages clés:*

- Avant de débiter le traitement, votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse (test sanguin). Votre médecin doit avoir vu le résultat lui-même. Le test doit confirmer que vous n'êtes pas enceinte lorsque vous débutez le traitement par Orfiril long.
- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril long.
- Vous devez discuter des méthodes de contraception appropriées avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement des troubles bipolaires ou de l'épilepsie. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

#### *JE PRENDS Orfiril long ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT*

Si vous poursuivez le traitement par Orfiril long, mais ne prévoyez pas d'avoir un enfant, vous devez vous assurer d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril long. Pour obtenir des conseils en matière de

contraception, veuillez vous adresser à votre médecin ou à un centre de planning familial.

#### *Messages clés:*

- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril long.
- Vous devez discuter de la contraception avec votre médecin. Votre médecin vous donnera des informations sur la prévention d'une grossesse et pourra vous orienter vers un spécialiste qui vous donnera des conseils en matière de contraception.
- Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement des troubles bipolaires ou de l'épilepsie. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez compris les informations liées à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

#### *JE PRENDS Orfiril long ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT*

Les bébés nés de mères traitées par le valproate présentent un risque grave de malformations congénitales et de troubles du développement physique et mental qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Les bébés risquent également d'avoir un poids plus faible que prévu pour leur âge à la naissance.

**Si vous prévoyez d'avoir un enfant, prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin spécialiste.**

N'arrêtez pas de prendre Orfiril long ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires et vous orientera vers un médecin spécialisé expérimenté dans le traitement des troubles bipolaires ou de l'épilepsie afin de pouvoir évaluer à temps les autres traitements possibles. Votre spécialiste pourra mettre en place différentes mesures pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits autant que possible.

#### *Troubles bipolaires*

**Votre spécialiste devra arrêter votre traitement par Orfiril long** bien avant que vous ne tombiez enceinte, afin de s'assurer que votre maladie est stable.

#### *Épilepsie*

**Votre spécialiste devra tout mettre en œuvre pour arrêter ce traitement par Orfiril long** bien avant que vous ne tombiez enceinte, et pour le remplacer, si nécessaire, par un autre médicament, afin de s'assurer que votre maladie est stable. Pour les situations exceptionnelles où cela n'est pas possible, voir le paragraphe suivant.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida (malformation du tube neural) et de fausse couche inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

#### *Messages clés:*

- N'arrêtez pas de prendre Orfiril long sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- N'arrêtez pas d'utiliser vos méthodes de contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin spécialiste et d'avoir convenu ensemble d'un traitement. Cela permet de s'assurer que votre maladie est sous contrôle et que les risques pour votre bébé sont réduits.
- Prenez d'abord rendez-vous avec votre médecin. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes consciente des risques et que vous avez bien compris les conseils liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Troubles bipolaires: Votre médecin spécialiste devra arrêter le traitement par Orfiril long bien avant que vous ne tombiez enceinte.
- Épilepsie: Votre médecin spécialiste devra tout mettre en œuvre pour arrêter le traitement par Orfiril long, et, si nécessaire, pour le remplacer par un autre médicament, bien avant que vous ne tombiez enceinte.
- Prenez immédiatement rendez-vous avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.

#### *JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS Orfiril long*

Les bébés nés de mères traitées par le valproate présentent un risque grave de malformations congénitales et de troubles du développement physique et mental qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Les bébés risquent également d'avoir un poids plus faible que prévu pour leur âge à la naissance.

N'arrêtez pas de prendre Orfiril long sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie. **Prenez immédiatement rendez-vous avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.** Votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires et vous orientera vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement des troubles bipolaires ou de l'épilepsie afin de tout essayer pour arrêter le traitement, et évaluer ensemble tous les autres traitements possibles.

Dans des situations exceptionnelles, c.-à-d. si Orfiril long est l'unique option thérapeutique disponible pendant votre grossesse,

- vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et la surveillance du développement de l'enfant à naître. Votre médecin pourra vous orienter vers un spécialiste afin que vous et votre partenaire receviez de l'aide et des conseils concernant une grossesse sous valproate. Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida (malformation du tube neural) et de fausse couche inhérent à toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

#### *Messages clés:*

- Prenez immédiatement rendez-vous avec votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- N'arrêtez pas de prendre Orfiril long sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.
- Troubles bipolaires: Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du trouble bipolaire pour arrêter le traitement.
- Epilepsie: Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie pour évaluer toutes les possibilités pour arrêter le traitement et pour le remplacer par un autre médicament si nécessaire.
- Vous devez recevoir des conseils complets sur les risques liés à la prise d'Orfiril long pendant la grossesse, notamment les risques de malformations congénitales et les effets sur le développement physique et mental de l'enfant.
- Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialisé en surveillance prénatale afin de détecter d'éventuelles malformations.

Comme le principe actif d'Orfiril long passe dans le lait maternel, il est recommandé de demander l'avis de votre médecin si vous allaitez. Il décidera alors s'il convient ou non que vous poursuiviez votre traitement pendant l'allaitement.

## **CONSEILS IMPORTANTS À L'ATTENTION DES PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER**

### **Risque potentiel lié à l'utilisation de valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception**

**Assurez-vous d'avoir lu la brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin remise par votre médecin spécialiste. Votre médecin discutera avec vous du formulaire annuel d'accord de soins et vous demandera de le signer et le conserver. Ce formulaire atteste qu'on vous a bien expliqué les risques potentiels liés à la conception d'un enfant et la nécessité d'une contraception efficace pour vous et votre partenaire féminine pendant votre traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt de valproate. Votre médecin ou votre pharmacien vous remettra par ailleurs une carte patient qui vous rappelle les risques potentiels liés à la prise de valproate.**

Une étude suggère que si vous vous êtes traité par valproate dans les trois mois avant la conception et /ou au moment de la conception, votre enfant peut présenter un risque plus élevé de troubles du développement physique et/ou mental comparé aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam, d'autres médicaments utilisés pour traiter votre maladie. Dans cette étude, environ 5 enfants sur 100 présentent de tels troubles lorsqu'ils sont nés de pères traités par valproate, et environ 3 enfants sur 100 quand les pères sont traités avec les autres médicaments. L'étude présente toutefois des limites, de sorte qu'il n'est pas certain que l'augmentation du risque de troubles du développement physique et/ou mental suggéré par cette étude soit causée par le valproate. Il n'y a pas de données sur le risque pour les enfants que vous concevez au moins trois mois après avoir arrêté le traitement (le délai pour la formation de nouveau sperme). À titre de précaution, votre médecin discutera avec vous:

- du risque potentiel si vous concevez un enfant sous traitement par valproate,
- de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pour vous et votre partenaire féminine pendant le traitement et les trois mois qui suivent l'arrêt de valproate,
- de la nécessité de consulter votre médecin pour discuter ensemble, en fonction de votre situation individuelle, de la possibilité d'autres options thérapeutiques, dès que vous prévoyez de concevoir un enfant et avant l'interruption de la contraception,
- de n'arrêter ou modifier en aucun cas votre traitement de valproate de votre propre initiative, sans avoir préalablement consulté votre médecin. L'arrêt du traitement peut entraîner une aggravation ou une réapparition de vos symptômes,
- de ne pas faire de don de sperme durant votre traitement et les 3 mois qui suivent l'arrêt de valproate.

Vous devez consulter régulièrement (au moins une fois par an) votre médecin spécialiste. Lors de cette consultation, votre médecin s'assurera que vous êtes conscient du risque et avez compris les mesures de précautions liées à l'utilisation du valproate. Votre médecin discutera avec vous, en fonction de votre situation individuelle, de la possibilité d'autres traitements pour votre maladie. En cas de grossesse conçue alors que vous preniez du valproate ou pendant les 3 mois qui ont suivi son arrêt, vous devez consulter rapidement, vous et votre partenaire, vos médecins respectifs pour obtenir des conseils.

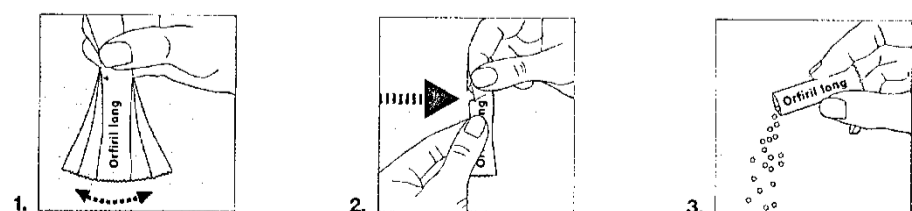
### **Comment utiliser Orfiril long?**

Le traitement par Orfiril long doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires. Respectez toujours les directives de votre médecin qui a fixé la dose selon votre besoin personnel. La dose journalière prescrite peut être répartie en 1 à 2 doses individuelles.

Vous ou votre enfant devez avaler les gélules d'Orfiril long sans les croquer, avec suffisamment de liquide (un verre d'eau). On peut également ouvrir les gélules en tirant sur leurs deux extrémités et mélanger les granulés à libération prolongée qu'elles contiennent dans une boisson (de préférence gazeuse) ou dans un aliment mou (p. ex. pudding, bouillie, yoghourt ou compote). Cette façon de procéder est recommandée en cas de difficultés à avaler le médicament. Les granulés à libération prolongée ne doivent pas être croqués.

Des restes non digérés des granulés à libération prolongée peuvent apparaître dans les selles, sans que cela compromette l'efficacité d'Orfiril long.

Veillez observer les indications suivantes pour la prise d'Orfiril long en sachet:



1. Tenir le sachet au-dessus de la flèche et agiter pour déplacer son contenu vers le bas.
2. Déchirer ou couper la partie supérieure au niveau de la perforation (flèche).
3. a) Vider le contenu du sachet (par ex. directement dans la bouche, dans du yoghurt, de la bouillie, etc., ou dans une boisson gazeuse).  
b) Avaler les mini-comprimés sans les croquer, au besoin en buvant de l'eau.

Dans certains cas, Orfiril long est prescrit par le médecin en association avec d'autres médicaments. Respectez également soigneusement les prescriptions d'emploi de ces derniers. Ne prenez aucun autre médicament sans consulter au préalable votre médecin!

Ne changez pas de votre propre chef le dosage prescrit. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous estimez que l'efficacité du médicament est trop faible ou au contraire trop forte.

Il est très important que vous respectiez scrupuleusement les prescriptions de votre médecin et que vous preniez Orfiril long régulièrement. Si vous oubliez une fois de prendre Orfiril long, ne compensez pas cet oubli par une dose double. Poursuivez le traitement avec la dose prescrite. Si toutefois vous avez oublié plus d'une dose, veuillez consulter votre médecin.

### **Quels effets secondaires Orfiril long peut-il provoquer?**

Dans les cas suivants, vous devez *immédiatement informer votre médecin car vous pourriez avoir besoin de soins médicaux urgents*:

- si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir «Orfiril long peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?»);
- apparition de douleurs abdominales intenses, de douleurs abdominales inhabituelles et de vomissements répétés, de nausées, d'une fatigue extrême, état général subitement affecté (fatigue, somnolence, manque d'appétit, sensation générale de malaise), d'une jaunisse (coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux), gonflement des jambes ou aggravation des crises épileptiques: de tels maux peuvent être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite) ou de troubles sévères du foie, qui peuvent occasionnellement survenir sous Orfiril long;
- somnolence, changement de conscience y compris coma (réduction de la vigilance, confusion mentale, absence de réactivité, absence totale de réactions), comportement anormal et perte de mémoire associés ou non à des crises épileptiques plus fréquentes ou graves, en particulier lors de prise simultanée de phénobarbital ou topiramate (antiépileptiques) ou après une augmentation brusque des doses de Orfiril long;
- état confusionnel, troubles de la personnalité pouvant être dus à une hyponatrémie (diminution du taux de sodium dans le sang) ou être un symptôme du Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, ADH (SIHAD);
- problèmes d'équilibre et de coordination, sensation de somnolence, diminution de la réactivité, associés à des vomissements pouvant être des signes d'une augmentation du taux d'ammonium dans le sang;
- réapparition soudaine de crises d'épilepsie après une période prolongée sans crise, malgré une prise régulière d'Orfiril long;
- augmentation du nombre et de la sévérité des convulsions;
- apparition de saignements de nez ou de gencives;
- apparition de petites taches rougeâtres au niveau de la peau ou tendance accrue à l'apparition d'ecchymoses («bleus»), ou saignements spontanés, provenant de problèmes de la coagulation révélés par des tests sanguins;
- maladies rénales (insuffisance rénale avec perte de la fonction rénale) qui peuvent se manifester par un besoin de moins uriner ou de ne plus uriner du tout. Certains symptômes peuvent se développer, tels la nécessité d'uriner fréquemment et plusieurs fois la nuit, une sensation de soif, de la fièvre et/ou une éruption cutanée, une faiblesse généralisée et des douleurs osseuses (néphrite tubulo-interstitielle, syndrome de Fanconi);
- troubles neurologiques entraînant mouvements anormaux, rigidité, contractions musculaires involontaires, tremblements, marche instable, titubante (Parkinson, effets extrapyramidaux, ataxie);
- diminution de l'activité de la glande thyroïdienne, pouvant entraîner une fatigue ou une prise de poids (hypothyroïdisme);
- réactions allergiques, qui peuvent comprendre les symptômes suivants:
  - Desquamation de la peau (la peau qui pèle), des cloques et des lésions au niveau de la bouche, des lèvres, des yeux, du nez, des mains, des pieds et du vagin, parfois accompagnées de fièvre et frissons, des douleurs musculaires, d'une éruption cutanée rouge et plane (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson).
  - Éruption cutanée avec des papules rouges qui s'élargissent ensuite de manière concentrique (anneaux plus pâles avec un centre bleuté se développant sur les taches rouges) ainsi que des petites cloques ou ulcères douloureux. Ces plaques rouges peuvent apparaître surtout sur la paume des mains et la plante des pieds, et peuvent être les signes d'un érythème polymorphe.
  - Angioœdème provoqué par une réaction médicamenteuse allergique caractérisé par des plaques rouges en relief et des démangeaisons (urticaire) ainsi qu'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge ou parfois des mains et pieds.
  - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec fièvre, éruption cutanée, gonflement du visage, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation du foie et des organes internes (appelé «DRESS» réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).
- difficultés à respirer, douleur ou pression dans la poitrine (en particulier lors de l'inspiration), essoufflement et toux sèche en raison de l'accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural);
- douleurs et faiblesse musculaire, des urines ayant subitement une coloration rouge à brun foncé (rhabdomyolyse);
- lupus érythémateux pouvant causer des douleurs articulaires, des lésions cutanées, de la fièvre et de la fatigue;
- intervention chirurgicale ou dentaire prévue;
- capacité auditive diminuée, surdité;
- des cas d'affections osseuses (diminution de la densité osseuse) ainsi que d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures osseuses ont été rapportés. Veuillez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez depuis longtemps des médicaments contre l'épilepsie comme Orfiril long, si vous avez déjà souffert précédemment d'ostéoporose, ou si vous prenez des stéroïdes (médicaments à base de cortisone).

D'autres effets secondaires indésirables, généralement bénins et normalement réversibles, peuvent se manifester et nécessiter éventuellement un traitement. Informez votre médecin ou pharmacien si ces effets secondaires deviennent graves et durent plusieurs jours.

*Fréquents (concerne 1 à 10 personnes sur 100):*

Modification de l'appétit avec prise de poids, en particulier chez les adolescents et les jeunes femmes, maux de tête, troubles de mémoire, somnolence, engourdissement, vertiges, oscillations rapides involontaires des yeux, picotements et engourdissements des pieds ou des mains, inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite), états de confusion mentale, hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention, nausées, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée, particulièrement en début de traitement, incontinence urinaire, altération des ongles.

*Rares (concerne 1 à 10 personnes sur 10 000):*

Troubles du système nerveux tels que obnubilation, état stuporeux, léthargie, coma transitoire; hyperactivité ou irritabilité; tremblements d'attitude, notamment des mains, troubles psychiatriques tels qu'hyperactivité psychomotrice, comportement anormal, troubles de l'apprentissage, troubles cognitifs, gonflement des pieds et des jambes (œdèmes), sensation soudaine de froid et/ou de baisse de votre température corporelle, réactions de la peau telles que des éruptions cutanées, légère chute de cheveux passagère, croissance capillaire anormale, texture capillaire anormale, changement de la couleur des cheveux, pilosité excessive (particulièrement chez les femmes), masculinisation (virilisme), acné (hyperandrogénie), troubles gingivaux (principalement des excroissances), obésité, douleurs dans la bouche, gonflement et rougeur de la muqueuse buccale, ulcère et inflammation de la bouche (stomatite, aphtes), règles irrégulières ou absence de règles, douleurs menstruelles, kystes de l'ovaire, trouble de la coordination des mouvements volontaires, émission nocturne involontaire et inconsciente d'urine, stérilité masculine, vision double.

*Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):*

Anomalies des taux d'hormones sexuelles (p. ex. testostérone, hormone de stimulation folliculaire et lutéinisante qui agissent sur les ovaires et testicules, prolactine), stérilité masculine et anomalies du spermiogramme, déficit en carnitine (douleurs musculaires, fatigue, confusion ou cardiomyopathie), apparition de zones plus sombres sur la peau et les muqueuses (hyperpigmentation); acouphènes.

*Effets secondaires chez les enfants:*

Certains effets secondaires de Orfiril long sont plus fréquents ou plus graves chez les enfants que chez les adultes: lésion au foie, inflammation du pancréas (pancréatite), agressivité, agitation, troubles de l'attention, hyperactivité psychomotrice, comportement anormal, troubles de l'apprentissage. Si vous remarquez des effets secondaires, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Ceci vaut en particulier pour les effets secondaires non mentionnés dans cette notice d'emballage.

### **À quoi faut-il encore faire attention?**

*Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

*Remarques concernant le stockage*

Orfiril long gélules retard et granulés à libération prolongée retard: tenir à l'abri de l'humidité. Conserver à température ambiante (15-25 °C) et hors de portée des enfants.

Orfiril long gélules retard: bien refermer le couvercle après emploi. Les gélules retard d'Orfiril long doivent être utilisées dans les 12 semaines après ouverture.

*Remarques complémentaires*

Pour de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien, qui disposent d'une information détaillée destinée aux professionnels.

### **Que contient Orfiril long?**

*Principes actifs*

Orfiril long contient le principe actif valproate de sodium.

*Excipients*

Une gélule retard d'Orfiril long à 150 mg contient 150 mg de valproate de sodium, le colorant indigotine (E 132) et des excipients.

Une gélule retard d'Orfiril long à 300 mg contient 300 mg de valproate de sodium, les colorants jaune de quinoléine (E 104) et indigotine (E 132), ainsi que des excipients.

Un minipack d'Orfiril long à 500 mg sachet avec granulés à libération prolongée contient 500 mg de valproate de sodium et des excipients.

Un minipack d'Orfiril long à 1000 mg sachet avec granulés à libération prolongée contient 1000 mg de valproate de sodium et des excipients.

### **Numéro d'autorisation**

Gélules retard: 54268 (Swissmedic)

Granulés à libération prolongée : 55431 (Swissmedic)

### **Où obtenez-vous Orfiril long? Quels sont les emballages à disposition sur le marché?**

En pharmacie, sur ordonnance médicale.

*Orfiril long gélules retard à 150 mg:* 100

*Orfiril long gélules retard à 300 mg:* 100

*Orfiril long sachet avec granulés à libération prolongée à 500 mg:* 100

*Orfiril long sachet avec granulés à libération prolongée retard à 1000 mg:* 100

**Titulaire de l'autorisation**

Desitin Pharma Sàrl • 4410 Liestal • Suisse

**Cette notice d'emballage a été vérifiée pour la dernière fois en septembre 2025 par l'autorité de contrôle des médicaments (Swissmedic).**