

## MISE EN GARDE

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

Orfiril sirop (VALPROATE) PEUT NUIRE GRAVEMENT À L'ENFANT À NAÎTRE 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 sirop. Votre médecin discutera de cela avec vous, mais vous devez également suivre les conseils donnés à la rubrique «Orfiril sirop peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?» de cette notice d'emballage.

Prenez immédiatement rendez-vous avec votre médecin si vous envisagez une grossesse ou pensez être enceinte.

N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop sans que votre médecin ne vous l'ait demandé, car cela pourrait aggraver votre maladie.

## Conseils importants à l'attention des hommes

**Une étude indique une tendance à un risque accru de troubles du développement physique et/ou mental chez les enfants nés de pères traités par le valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport à la lamotrigine ou au lévétiracétam, d'autres médicaments utilisés pour traiter votre maladie. 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 le valproate, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace et de la possibilité d'autres options thérapeutiques. N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop sans que votre médecin ne vous l'ait demandé; cela pourrait aggraver votre maladie.**

## Qu'est-ce que l'Orfiril sirop et quand est-il utilisé?

Orfiril sirop est un médicament contre l'épilepsie; cette maladie est due à une excitabilité temporairement augmentée de certaines cellules nerveuses du cerveau qui déclenche ce que l'on appelle une «crise épileptique».

Afin de prévenir la survenue soudaine de ces crises, votre médecin vous prescrit Orfiril sirop.

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

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

Afin d'assurer l'efficacité du traitement, il est impératif que vous preniez Orfiril sirop 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 sirop n'influence pas l'effet de la pilule contraceptive, au contraire, celle-ci conserve son efficacité.

## Quand Orfiril sirop ne doit-il pas être utilisé?

Ne prenez pas Orfiril sirop dans les cas suivants:

-Vous ne devez pas prendre Orfiril sirop si vous êtes enceinte, sauf si aucun autre traitement n'est efficace ou n'est toléré chez vous. Une discussion détaillée des risques pour l'enfant à naître avec votre médecin est indispensable.

-Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril sirop, sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril sirop. N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop 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 sirop peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?» – Conseils importants à l'attention des femmes).

Orfiril sirop ne doit pas être pris si:

- vous souffrez d'une maladie du foie (hépatite aiguë ou chronique) ou de troubles fonctionnels du foie ou du pancréas,
- vous avez souffert, vous-même et/ou un membre de votre famille, d'une inflammation du foie due à un médicament (hépatite),
- vous souffrez de porphyrie hépatique (une maladie métabolique rare),
- vous présentez une hypersensibilité à Orfiril sirop,
- vous souffrez d'une maladie génétique d'origine mitochondriale (p.ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher),
- vous souffrez d'une maladie métabolique connue, p. ex 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 sirop?

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 sirop 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 sirop 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'une anesthésie générale),
- certains médicaments antiépileptiques tels que le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la carbamazépine, la lamotrigine, le felbamate et le topiramate.

D'autre part, certains médicaments administrés simultanément peuvent avoir une influence sur l'effet d'Orfiril sirop ou inversement, et peuvent nécessiter un ajustement des dosages, ou aggraver les effets secondaires, tels que:

- 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, rifampicine (utilisés dans le traitement d'infections sévères et de la tuberculose),
- les antibiotiques du groupe des carbapénèmes (imipénème, panipénème, méropénème) ne doivent pas être pris en même temps qu'Orfiril sirop, 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 de crises convulsives),
- l'acétazolamide (pour traiter une pression intraoculaire élevée),
- les inhibiteurs de protéase comme le lopinavir ou le ritonavir (utilisés pour 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).

Il convient d'éviter toute consommation d'alcool pendant le traitement par Orfiril sirop.

Orfiril sirop 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 sirop.

Si vous êtes atteint de la malaria ou si vous prévoyez un voyage dans un pays où sévit le paludisme, demandez à votre médecin si vous ou votre enfant 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 (p.ex. de l'aspirine) pendant le traitement par Orfiril sirop; il convient par exemple de les remplacer par des médicaments à base de paracétamol.

La prise d'Orfiril sirop doit se faire avec prudence. Informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament et 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;
- chez les enfants de moins de 3 ans qui prennent d'autres antiépileptiques ou souffrent d'autres maladies neurologiques ou métaboliques et en cas de forme sévère d'épilepsie, en raison d'un risque accru de lésions du foie;
- 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;
- en cas de lupus érythémateux systémique;
- lors de troubles de la fonction rénale;
- chez les patients atteints de troubles du métabolisme, notamment les carences enzymatiques héréditaires telles qu'un trouble du métabolisme de l'urée, en raison du 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;
- un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques a présenté des idées d'automutilation ou de suicide. Contactez immédiatement votre médecin s'il vous vient de telles pensées;
- si vous avez connaissance ou si votre médecin suspecte la présence d'une maladie génétique d'origine mitochondriale chez vous ou au sein de votre famille, en raison d'un risque de lésions du foie.

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.

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), en particulier au début du traitement, il convient d'être prudent dans le trafic routier et les activités nécessitant une concentration particulière.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant:

- souffrez d'une autre maladie,
- êtes allergique ou
- prenez déjà d'autres médicaments ou utilisez déjà d'autres médicaments en usage externe (même en automédication!).

#### **Orfiril sirop 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 de confirmation d'explication des risques 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 devriez pas arrêter de prendre Orfiril sirop, ni interrompre votre méthode de contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils et des informations.

-Vous ne devez pas prendre Orfiril sirop si vous êtes enceinte, sauf si aucun autre traitement n'est efficace ou n'est toléré chez vous et après une discussion détaillée des risques pour l'enfant à naître avec votre médecin.

-Si vous êtes une jeune fille ou une femme en âge d'avoir des enfants, vous ne devez pas prendre Orfiril sirop, sauf si vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril sirop. N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop 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 (le principe actif d'Orfiril sirop) 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, de l'ouïe, 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 a été établi que près de 11 nouveau-nés sur 100 nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre seulement 2 à 3 nouveau-nés sur 100 dans la population générale.*
- On estime que 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).*
- 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 troubles de l'alimentation) lorsque la mère a pris Orfiril sirop 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 une personne en charge 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 la prise 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 sirop
- JE PRENDS Orfiril sirop ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT
- JE PRENDS Orfiril sirop ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT
- JE SUIS ENCEINTE ET JE PRENDS Orfiril sirop

*JE COMMENCE UN TRAITEMENT PAR Orfiril sirop*

S'il s'agit de votre première prescription d'Orfiril sirop, 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 sirop. 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 sirop.
- Vous devez utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par Orfiril sirop.
- 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 spécialiste expérimenté dans le traitement 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 la prise de 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 sirop ET JE NE PRÉVOIS PAS D'AVOIR UN ENFANT*

Si vous poursuivez le traitement par Orfiril sirop, 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 sirop. 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 sirop.
- 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 spécialiste expérimenté dans le traitement 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 la prise de 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 sirop ET JE PRÉVOIS D'AVOIR UN ENFANT*

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

N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop ou votre contraception avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous fournira des conseils supplémentaires et vous orientera vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie afin de pouvoir évaluer à temps les autres traitements possibles. Votre médecin 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.

*Votre médecin spécialiste devra tout mettre en œuvre pour arrêter le traitement par Orfiril sirop, et cela bien avant que vous ne tombiez enceinte. Si nécessaire, Orfiril sirop devra être remplacé 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 la prise de valproate.

#### *Messages clés:*

-N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop 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 la prise de valproate pendant la grossesse.

-Votre médecin spécialiste devra tout mettre en œuvre pour arrêter le traitement par Orfiril sirop, 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 sirop*

Les enfants 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.

N'arrêtez pas de prendre Orfiril sirop 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 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 sirop 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 lors de la prise simultanée de 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 la prise 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 sirop sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

-Assurez-vous d'être orientée vers un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie pour évaluer toutes les possibilités permettant d'arrêter le traitement et, si nécessaire, de remplacer celui-ci par un autre médicament.

-Vous devez recevoir des conseils complets sur les risques liés à la prise d'Orfiril sirop 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 sirop 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 HOMMES*

Une étude indique une tendance à un risque accru de troubles du développement physique et/ou mental chez les enfants nés de pères traités par le valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport à la lamotrigine ou au lévétiracétam, d'autres médicaments utilisés pour traiter votre maladie. 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 le valproate, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et trois mois après l'arrêt du valproate, ainsi que de la possibilité d'autres options thérapeutiques. Il n'y a pas de données sur le risque pour les enfants conçus au moins trois mois après avoir arrêté le traitement (délai pour la formation de nouveaux spermatozoïdes).

#### **Comment utiliser Orfiril sirop?**

Le traitement par Orfiril sirop doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement de l'épilepsie. Respectez toujours les directives de votre médecin qui a fixé la dose selon vos besoins personnels.

La dose journalière prescrite peut être répartie en 2 à 4 doses uniques. Vous ou votre enfant devez prendre Orfiril sirop pendant ou après le repas avec un peu de liquide.

La seringue doseuse fournie sert à doser la quantité de sirop prescrite par votre médecin.

1 seringue doseuse (5 ml de solution) d'Orfiril sirop contient 300 mg de valproate de sodium.

½ seringue doseuse (2,5 ml de solution) contient 150 mg de valproate de sodium.

Les remarques concernant la manipulation de la seringue doseuse figurent à la fin de cette information destinée aux patients.

Dans certains cas, Orfiril sirop 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 instructions de votre médecin et que vous preniez Orfiril sirop régulièrement. Si vous oubliez une fois de prendre Orfiril sirop, 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 sirop peut-il provoquer?**

Dans les cas suivants, il vous faut *aviser immédiatement votre médecin*:

- si vous êtes enceinte ou pensez l'être (voir «Orfiril sirop peut-il être pris pendant la grossesse ou l'allaitement?»);
- apparition de saignements du nez ou des gencives;
- apparition de petites taches rougeâtres au niveau de la peau, ou tendance accrue à l'apparition d'ecchymoses («bleus») ou aux saignements spontanés, provenant de problèmes de la coagulation révélés par des tests sanguins;
- intervention chirurgicale ou dentaire prévue;
- capacité auditive diminuée, surdité;
- 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 sirop;
- 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 sirop;
- 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 sirop;
- 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:
  - oDesquamation de la peau (la peau qui pèle), de la fièvre, des douleurs corporelles, une éruption cutanée rouge et plane ainsi que des cloques et des lésions au niveau de la bouche, des lèvres, des yeux, du nez, des mains, des pieds et du vagin (nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Stevens-Johnson).
  - oÉruption 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.
  - oAngioedème 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.
  - oSyndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruption cutanée, un gonflement du visage, gonflement des ganglions lymphatiques, inflammation des organes internes et hépatite (appelé «DRESS», éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).
- difficultés à respirer et douleurs dues à une inflammation de l'enveloppe pulmonaire (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;
- augmentation de la fréquence et de la sévérité des convulsions.
- 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 sirop, 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 la 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 qu'étourdissement, 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 (hyperandrogénisme),
- 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 spermogramme,
- déficit en carnitine (douleurs musculaires, fatigue, confusion ou cardiomyopathie [maladie du muscle cardiaque]),
- bourdonnements d'oreille (acouphènes).

*Effets secondaires chez les enfants:*

Certains effets secondaires d'Orfiril sirop 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 «à utiliser jusqu'au» sur le récipient. Si vous avez des emballages dont la date de péremption est échue, veuillez les rapporter à votre pharmacie.

*Remarques concernant le stockage*

Conserver à température ambiante (15-25 °C) et hors de portée des enfants. Orfiril sirop doit être utilisé 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 sirop?**

*Principes actifs*

Le principe actif d'Orfiril sirop est le valproate de sodium.

*Excipients*

1 seringue doseuse (5 ml) de sirop contient: 300 mg de valproate de sodium, les substances aromatiques et édulcorants *Vanillinum*, *Saccharinum natricum* et *Natrii cyclamas*, le colorant carmin (E 120), les conservateurs parahydroxybenzoate de propyle (E 216) et parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), ainsi que des excipients.

**Numéro d'autorisation**

43225 (Swissmedic)

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

En pharmacie, sur ordonnance médicale.

Orfiril sirop (avec adaptateur et seringue doseuse): 250 ml (300 mg/5 ml)

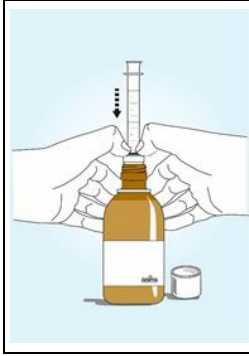
**Titulaire de l'autorisation**

Desitin Pharma Sàrl • 4410 Liestal • Suisse

**Cette notice d'emballage a été vérifiée pour la dernière fois en octobre 2023 par l'autorité de contrôle des médicaments (Swissmedic).**

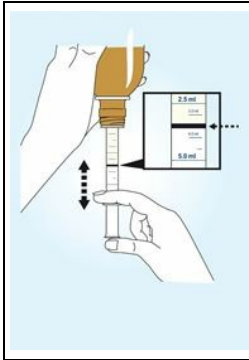
**Remarques concernant la manipulation de la seringue doseuse**

*Avant le premier prélèvement:*



Poser le flacon en position verticale sur une table. Enfoncer fermement l'adaptateur avec la seringue doseuse dans le col du flacon. Visser éventuellement le bouchon sur le flacon pour enfoncer complètement l'adaptateur dans le col du flacon.

*Prélèvement de la dose prescrite:*



1. Retourner le flacon avec la seringue fixée, tirer lentement le piston de la seringue doseuse vers le bas, puis pousser le piston à nouveau complètement pour éliminer les éventuelles bulles d'air.  
2. *Prélèvement de la dose prescrite:* Tirer lentement le piston jusqu'au repère correspondant à la dose prescrite sur la seringue doseuse. En cas de dose supérieure à 5 ml par prise, prélever la dose en plusieurs fois.

3. Avaler la dose de médicament directement à partir de la seringue doseuse ou la mélanger dans un petit verre d'eau, remuer et avaler immédiatement.
4. Après l'emploi, revisser le bouchon sur le flacon et nettoyer soigneusement la seringue doseuse à l'eau courante. L'adaptateur reste en place dans le flacon.