ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml, solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 100 mg de lévétiracétam.

Excipients à effet notoire :
Chaque ml contient 1,50 mg de methyl parahydroxybenzoate (E218), 0,15 mg de propyl parahydroxybenzoate (E216), 290 mg de maltitol liquide (E965), 3,26 mg de propylène glycol (E1520) et 0,25 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution orale.
Limpide, solution légèrement brun jaûnatre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levetiracetam Actavis Group est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Levetiracetam Actavis Group est indiqué en association

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie.
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Crises partielles
La dose recommandée en monothérapie (à partir de 16 ans) et en association est la même et est décrite ci-dessous.

Toutes les indications

Adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour du traitement. Toutefois, une dose initiale plus faible de 250 mg deux fois

par jour peut être administrée, en fonction de l'évaluation par le médecin de la réduction des crises par rapport aux effets indésirables éventuels. Cette dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour au bout de deux semaines de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg deux fois par jour. Les augmentations ou diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 250 mg ou 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg et enfants à partir de 1 mois

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids, de l'âge et de la dose. Consulter la rubrique *Population pédiatrique* pour les détails concernant les adaptations posologiques en fonction du poids.

Arrêt du traitement

Si le traitement par lévétiracétam doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter progressivement (par exemple, chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les nourrissons de plus de six mois, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : la diminution de dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous).

Insuffisance rénale

La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.

Pour le patient adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Pour utiliser ce tableau posologique, il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CLcr) du patient en ml/min. La CLcr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg selon la formule suivante:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{Surface corporelle (m}^2\text{)}} \times 1{,}73$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg souffrant d'insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m^2)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	500 à 1500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse [1]	-	500 à 1000 mg une fois par jour [2]

[1] Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
[2] Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.
Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez des patients adultes insuffisants rénaux.

La CLcr en ml/min/1,73 m^2 peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Taille (cm) x ks}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an; ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente; ks = 0,7 chez l'adolescent de sexe masculin.

Adaptation posologique chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent de moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m^2)	Dose et fréquence [1]	
		Nourrissons de 1 mois à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	≥ 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) deux fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 14 mg/kg) deux fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg)	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg)

		deux fois par jour	deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) deux fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) deux fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour (2) (4)	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour (3) (5)

(1) Levetiracetam Actavis Group solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg, pour des doses non multiple de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs comprimés ainsi que pour les patients incapables d'avaler les comprimés.
(2) Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(3) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(4) Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.
(5) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale.
Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m^2.

<u>Population pédiatrique</u>

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

La solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés pour le traitement initial chez les enfants pesant moins de 25 kg, chez les patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou pour l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Lévétiracétam solution buvable doit être utilisée.

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité du lévétiracétam chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Pas de donnée disponible.

Adolescents (16 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus, ayant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *l'adulte (≥ 18 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*.

Traitement en association chez le nourrisson de 6 à 23 mois, l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) de moins de 50 kg

La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg deux fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 10 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines, jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour, toutes les 2 semaines. La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour toutes les indications.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte pour toutes les indications.
Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *l'adulte (≥ 18 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus* pour toutes les indications.

Recommandations posologiques chez le nourrisson à partir de 6 mois, l'enfant et l'adolescent:

Poids	Dose initiale: 10 mg/kg deux fois par jour	Dose maximale: 30 mg/kg deux fois par jour
6 kg (1)	60 mg (0,6 ml) deux fois par jour	180 mg (1,8 ml) deux fois par jour
10 kg (1)	100 mg (1 ml) deux fois par jour	300 mg (3 ml) deux fois par jour
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) deux fois par jour	450 mg (4,5 ml) deux fois par jour
20 kg (1)	200 mg (2 ml) deux fois par jour	600 mg (6 ml) deux fois par jour
25 kg	250 mg deux fois par jour	750 mg deux fois par jour
À partir de 50 kg (2)	500 mg deux fois par jour	1500 mg deux fois par jour

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence commencer le traitement avec Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus, est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois.

La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg deux fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 7 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose recommandée de 21 mg/kg deux fois par jour. Les augmentations ou diminutions de doses ne doivent pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.
Le traitement chez le nourrisson doit être initié avec Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable.

Recommandations posologiques chez le nourrisson <u>âgé de 1 mois à moins de 6 mois :</u>

Poids	Dose initiale : 7 mg/kg deux fois par jour	Dose maximale : 21 mg/kg deux fois par jour
4 kg	28 mg (0,3 ml) deux fois par jour	84 mg (0,85 ml) deux fois par jour

5 kg	35 mg (0,35 ml) deux fois par jour	105 mg (1,05 ml) deux fois par jour
7 kg	49 mg (0,5 ml) deux fois par jour	147 mg (1,5 ml) deux fois par jour

Trois présentations sont disponibles :
- Flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 10 ml (délivrant jusqu'à 1000 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,25 ml (correspondant à 25 mg). Cette présentation doit être prescrite pour les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes.

- Flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 3 ml (délivrant jusqu'à 300 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,1 ml (correspondant à 10 mg).
Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson et chez le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans.

- Flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 1 ml (délivrant jusqu'à 100 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,05 ml (correspondant à 5 mg).
Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois.

Mode d'administration

La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon et peut être prise pendant ou en dehors des repas. Après administration orale, le goût amer du lévétiracétam peut être perçu.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

L'administration de Levetiracetam Actavis Group chez l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (voir rubrique 4.2.).

Insuffisance rénale aiguë

L'utilisation du lévétiracétam a été très rarement associée à une insuffisance rénale aiguë, avec un temps d'apparition allant de quelques jours à plusieurs mois.

Numération de la formule sanguine

De rares cas d'altération de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été décrits en association avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début du traitement. Une numération de la formule sanguine complète est conseillée chez les patients souffrant de faiblesse importante, de fièvre, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (voir rubrique 4.8).

Suicide

Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Par conséquent, les signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (soignants et aidants) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.

Comportements anormaux et agressifs

Le lévétiracétam peut provoquer des symptômes psychotiques et des troubles du comportement, y compris une irritabilité et une agressivité. Les patients traités par du lévétiracétam doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes psychiatriques symptomatiques d'importants changements d'humeur et/ou de la personnalité. Si de tels comportements sont observés, l'adaptation au traitement ou l'arrêt progressif du traitement doivent être envisagés. Si une interruption du traitement est envisagée, veuillez vous référer à la rubrique 4.2.

Aggravation des crises convulsives

Comme avec d'autres types d'antiépileptiques, le lévétiracétam peut, dans de rares cas, accroître la fréquence ou la gravité des crises convulsives. Cet effet paradoxal, principalement signalé au cours du premier mois suivant l'instauration du lévétiracétam ou l'augmentation de la dose, était réversible après l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement leur médecin en cas d'aggravation des crises convulsives.
Une absence d'efficacité ou une aggravation des crises a par exemple été rapportée chez des patients atteints d'épilepsie associée à des mutations de la sous-unité alpha 8 du canal sodique voltage-dépendant (SCN8A).

Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

De rares cas d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG ont été observés au cours de la surveillance post-commercialisation. Le lévétiracétam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités en association avec des médicaments modifiant l'intervalle QTc ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

Excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) qui peuvent entrainer des réactions allergiques (pouvant être retardées).

Maltitol liquide
Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable contient du maltitol liquide. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Propylène glycol (E1520)
Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable contient 3,26 mg de propylène glycol (E1520) par ml.
L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicament antiépileptiques

Les données de pré-commercialisation provenant d'études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques actuellement sur le marché (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam. Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20% chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Probénécide

Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), un inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal, mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible.

Méthotrexate

Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.

Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques

Le lévétiracétam à la dose de 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel); les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine; le temps de prothrombine n'a pas été modifié. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Laxatifs

Des cas isolés de diminution de l'efficacité du levetiracetam ont été rapportés lorsque le laxatif osmotique macrogol a été administré de façon concomitante à la prise orale de lévétiracetam. C'est pourquoi le macrogol ne doit pas être pris par voie orale pendant 1h avant et 1h après la prise de lévétiracetam.

Nourriture et alcool

L'importance de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été modifiée par la consommation d'aliments, mais le taux d'absorption a été légèrement réduit.
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Un avis médical spécialisé doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement par lévétiracétam doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du lévétiracétam doit être évité car cela peut entraîner des crises d'épilepsie dont les conséquences pour la femme et l'enfant à naître peuvent être graves. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs médicaments antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie en fonction des antiépileptiques associés.

Grossesse

Un grand nombre de données post-commercialisation concernant les femmes enceintes exposées au lévétiracétam en monothérapie (plus de 1800, dont plus de 1500 expositions au cours du 1er trimestre) ne suggère pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Seules des données limitées sur le neurodéveloppement des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam en monothérapie sont disponibles. Cependant, les études épidémiologiques actuelles (sur environ 100 enfants) ne suggèrent pas d'augmentation du risque de troubles ou retards neurodéveloppementaux.
Si après une évaluation attentive le traitement est considéré comme cliniquement nécessaire, le lévétiracétam peut être utilisé au cours de la grossesse. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.
Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration initiale avant grossesse).
Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par lévétiracétam devra être assurée.

Allaitement

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé. Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lévétiracétam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser des machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence, dans le tableau ci-dessous.
Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité et leur fréquence est définie de la façon suivante: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100); rare (≥1/10000 à <1/1000) et très rare (<1/10000).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie neutropénie agranulocytose	
Affections du système immunitaire				Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), hypersensibilité (y compris angioedème et anaphylaxie)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie	
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété , insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement , hallucination, colère, état confusionnel, crise de panique, labilité émotionnelle/ sauts d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée, idées délirantes	Trouble obsessionnel compulsif**
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie	

MedDRA SOC	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		vertigineuse, léthargie, tremblement	coordination /ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	, trouble de la marche, encéphalopathie, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des neuroleptiques*	
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige			
Affections cardiaques				Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson,	

MedDRA SOC	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
				érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Faiblesse musculaire, myalgie	Rhabdomyolyse et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie/fatigue			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Blessure		

* La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.
** De très rares cas de développement de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ont été observés chez des patients présentant des antécédents sous-jacents de TOC ou d'affections psychiatriques dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est co-administré avec du topiramate. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.
Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.

Des cas d'encéphalopathie sont généralement survenus en début de traitement (quelques jours à quelques mois) et ont disparu après l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique

Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées versus placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation.

De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité postautorisation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les nourrissons épileptiques âgés de moins de 12 mois traités par lévétiracétam.

Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées versus placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7%), l'agressivité (fréquent, 8,2%), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9%) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7%) et les troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général.

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que le lévétiracétam n'était pas différent (non inférieur) du placebo en termes de modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population per protocole par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé [la Child Behavior CheckList d'Achenbach (CBCL)]. Cependant, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec lévétiracétam.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Après un surdosage important, des vomissements peuvent être provoqués ou un lavage gastrique réalisé. Il n'existe aucun antidote spécifique du lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. Le taux d'élimination par dialyse est de 60 % pour le lévétiracétam et de 74 % pour le métabolite principal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX14.

Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.
Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques (Ca^{2+}) intra-neuronales en inhibant partiellement les courants calciques (Ca^{2+}) de type-N et en réduisant la libération du calcium (Ca^{2+}) des réserves intra-neuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques et glycin-ergiques. Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'exocytose des neurotransmetteurs. Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques

Le lévétiracétam induit chez l'animal une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif. Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme / réponse photoparoxystique), a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.

Efficacité clinique et tolérance

En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois épileptiques:

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises).

44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur initiale de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins un an.

Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 116 patients avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le schéma d'augmentation progressive des doses indiqué pour leur âge. Dans cette étude, une dose de 20 mg/kg/jour augmentée progressivement jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour.
Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.
35 nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlées versus placebo, dont seulement 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non infériorité en double aveugle, en groupes parallèles, versus carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir la carbamazépine LP 400-1200 mg/jour ou le lévétiracétam 1000-3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.
73,0 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : 7,8-8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous respectivement lévétiracétam et carbamazépine LP).

Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.

En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 16 semaines chez des patients de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée

idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avaient une épilepsie myoclonique juvénile.
Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg/jour répartis en deux prises.
58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins un an.

En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences de l'adolescent, épilepsies-absences de l'enfant, épilepsie avec crises Grand-mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant, répartis en 2 prises.
72,2 % des patients traités par le lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra- et inter-individuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nycthéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

Du fait de l'absorption complète et linéaire du lévétiracétam, les taux plasmatiques du produit peuvent être prédits à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques du lévétiracétam.
Une corrélation significative entre les concentrations salivaire et plasmatique a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaire/plasmatique de 1 à 1,7 pour la forme comprimé et 4 heures après l'administration pour la solution buvable).

<u>Adultes et adolescents</u>

<u>Absorption</u>

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.
Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1,3 heure après la prise.
L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration biquotidienne.
Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg deux fois par jour.
L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

<u>Distribution</u>

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.
Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).
Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Métabolisme

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, l'ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.

Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.

In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P_{450} hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.
Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a entraîné une légère induction du CYP 2B6 et du CYP 3A4.
Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue in vivo. En conséquence, une éventuelle interaction de lévétiracétam avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

Elimination

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7±1 heures et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose.
L'élimination urinaire cumulée du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.
La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (voir rubrique 4.2.).

Insuffisance rénale

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien de Levetiracetam Actavis Group en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2.).

Chez les sujets anuriques adultes ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.
L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a eu aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (voir rubrique 4.2.).

Population pédiatrique

Enfant (4 à 12 ans)

Après administration d'une dose unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (âgés de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée sur le poids, a été supérieure d'environ 30 % à celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg /kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans)

Après administration unique d'une dose (20 mg/kg) de solution buvable 100 mg/ml à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le lévétiracétam était rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique était observé approximativement une heure après l'administration. Les résultats pharmacocinétiques indiquaient que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez l'adulte (7,2 heures) et la clairance apparente plus rapide (1,5 ml/min/kg) que chez l'adulte (0,96 ml/min/kg).

Dans l'analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des patients de 1 mois à 16 ans, le poids corporel s'est révélé significativement corrélé à la clairance apparente (augmentation de la clairance parallèle à l'augmentation du poids corporel) et au volume apparent de distribution. L'âge aussi a eu une influence sur ces deux paramètres. Cet effet était prononcé pour les enfants les plus jeunes, a diminué avec l'avancée en âge, pour devenir négligeable vers 4 ans.

Dans les deux analyses pharmacocinétiques de population, il a été observé une augmentation d'environ 20 % de la clairance apparente du lévétiracétam lorsqu'il a été co-administré à un antiépileptique inducteur enzymatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou du potentiel de carcinogénicité.
Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat et dans une moindre proportion chez la souris à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme, étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle, sur la fertilité, ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement embryo-fœtal (DEF) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. À 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DEF, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardio-vasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).
Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour, (6 fois-17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Glycyrrhizinate d'ammonium
Glycérine
Glycérol (E422)
Maltitol liquide(E965)
Acésulfame de potassium (E950)
Arôme raisin (contient du propylène glycol)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après ouverture : 7 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun (type III) de 300 ml muni d'une capsule blanche d'inviolabilité résistant aux enfants (polypropylène) dans un étui cartonné, contenant également une seringue doseuse de 10 ml graduée (polypropylène, polyéthylène).

Flacon en verre brun (type III) de 300 ml muni d'une capsule blanche d'inviolabilité résistant aux enfants (polypropylène) dans un étui cartonné, contenant également une seringue doseuse de 3 ml
graduée (polypropylène, polyéthylène) et un adaptateur pour seringue (polyéthylène).

Flacon en verre brun (type III) de 300 ml muni d'une capsule blanche d'inviolabilité résistant aux enfants (polypropylène) dans un étui cartonné, contenant également une seringue doseuse de 1 ml
graduée (polypropylène, polyéthylène) et un adaptateur pour seringue (polyéthylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tous médicaments non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/001
EU/1/11/738/002
EU/1/11/738/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 Décembre 2011
Date du dernier renouvellement : 8 août 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Balkanpharma – Troyan AD
1 Krayrechna Str.
BG-5600 Troyan
Bulgaria

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon de 300 ml avec une seringue de 1 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour enfants âgés de 1 mois à moins de 6 mois.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E216, E218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml, solution buvable avec une seringue pour administration orale de 1 ml et un adaptateur.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale.
Utiliser la seringue pour administration orale de 1 ml et d'un adaptateur fournis dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon de 300 ml avec une seringue de 1 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour enfants âgés de 1 mois à moins de 6 mois.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E 216, E 218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml de solution buvable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale
Utiliser la seringue pour administration orale de 1 ml et d'un adaptateur fournis dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[logo Actavis]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon de 300 ml avec une seringue de 3 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E216, E218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml, solution buvable avec une seringue pour administration orale de 3 ml et un adaptateur.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale.
Utilisation d'une seringue pour administration orale de 3 ml et d'un adaptateur fournis dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon de 300 ml avec une seringue de 3 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E 216, E 218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml de solution buvable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale
Utilisation d'une seringue pour administration orale de 3 ml et d'un adaptateur fournis dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[logo Actavis]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon de 300 ml avec une seringue de 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour adultes et enfants âgés de 4 ans et plus.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E216, E218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml, solution buvable avec seringue pour administration orale de 10 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale.
Utilisation d'une seringue pour administration orale de 10 ml fournie dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon de 300 ml avec une seringue de 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam
Pour adultes et enfants âgés de 4 ans et plus.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E 216, E 218, maltitol liquide (E965) et propylène glycol (E1520).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

300 ml, solution buvable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Administration orale
Utilisation d'une seringue pour administration orale de 10 ml fournie dans la boîte.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[logo Actavis]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/738/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solution buvable
lévétiracétam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Levetiracetam Actavis Group et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levetiracetam Actavis Group
3. Comment prendre Levetiracetam Actavis Group
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levetiracetam Actavis Group
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Levetiracétam Actavis group et dans quel cas est-il utilisé ?

Le lévetiracetam est un médicament antiépileptique (médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie).

Levetiracetam Actavis Group est utilisé:
- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une certaine forme d'épilepsie nouvellement diagnostiquée. L'épilepsie est une maladie où les patients ont des crises répétées (convulsions). Le lévétiracétam est utilisé pour la forme d'épilepsie où les crises n'affectent initialement qu'un seul côté du cerveau, mais qui par la suite pourraient s'étendre à des zones plus larges des deux côtés du cerveau (crise partielle avec ou sans généralisation secondaire). Le lévétiracétam vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.
- en association à d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter:
  - les crises partielles avec ou sans généralisation chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge de 1 mois
  - les crises myocloniques (mouvements brefs et saccadés d'un muscle ou d'un groupe de muscles) de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie myoclonique juvénile,
  - les crises généralisées tonico-cloniques primaires (crises graves avec une perte de conscience) de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique (ce type d'épilepsie qui est supposé avoir une cause génétique).

2. Quelles sont les informations à connaitre avant de prendre Levetiracétam Actavis group ?

Ne prenez jamais Levetiracetam Actavis Group

- si vous êtes allergique au lévétiracétam, aux dérivés de pyrrolidone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés en rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Levetiracetam Actavis Group

- Si vous souffrez de troubles rénaux, suivez les instructions de votre médecin. Il décidera si votre posologie doit être adaptée.
- Si vous notez un ralentissement de la croissance ou un développement pubertaire inattendu de votre enfant, contactez votre médecin.
-
- Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme levetiracetam ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si vous présentez des symptômes de dépression et/ou des idées suicidaires, contactez votre médecin.
- Si vous avez des antécédents familiaux ou médicaux de rythme cardiaque irrégulier (visibles sur un électrocardiogramme), ou si vous avez une maladie et/ou prenez un traitement qui vous rend(ent) sujet(te) à des troubles du rythme cardiaque ou à des déséquilibres électrolytiques (déséquilibre des sels).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires suivants devient grave ou persiste après quelques jours :

- Pensées anormales, irritabilité ou agressivité exacerbée, ou si votre famille, vos amis ou vous remarquez des troubles importants de l'humeur ou du comportement.
- Aggravation de l'épilepsie :
  Dans de rares cas, vos crises convulsives peuvent s'aggraver ou se produire plus souvent, principalement pendant le premier mois suivant l'instauration du traitement ou l'augmentation de la dose.
  Dans une forme très rare d'épilepsie à début précoce (épilepsie associée à des mutations du SCN8A) qui provoque plusieurs types de crises et une perte d'aptitudes, vous pourriez remarquer que les crises perdurent ou s'aggravent pendant votre traitement.

Si vous présentez l'un de ces nouveaux symptômes pendant la prise de Levetiracetam Actavis Group, veuillez consulter un médecin dès que possible.

Enfants et adolescents

Levetiracetam Actavis Group ne doit pas être utilisé seul (en monothérapie) chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

Autres médicaments et Levetiracetam Actavis Group

Informez votre médecin si vous prenez,avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas de macrogol (un médicament utilisé comme laxatif) une heure avant et une heure après la prise de lévétiracétam car cela pourrait entraîner une perte de son effet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si, après évaluation attentive, votre médecin considère que le traitement est nécessaire, le lévétiracétam pourra être utilisé au cours de la grossesse.

Vous ne devez pas arrêter votre traitement sans en avoir discuté avec votre médecin.

Un risque d'anomalie congénitale pour l'enfant à naître ne peut être complètement exclu.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Levetiracetam Actavis Group peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine, car ce médicament peut vous rendre somnolent. Cet effet est plus fréquent au début du traitement ou après augmentation de la dose. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines tant qu'il n'a pas été établi que vos capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

Levetiracetam Actavis Group contient du parahydroxybenzoate de methyle, du parahydroxybenzoate de propyle, du maltitol, du propylène glycol et du sodium.
Levetiracetam Actavis Group solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216), qui peuvent entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées).
Levetiracetam Actavis Group solution buvable contient aussi du maltitol. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
Levetiracetam Actavis Group solution buvable contient du propylène glycol (E1520). Si votre bébé a moins de 4 semaines, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui administrer ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Levetiracetam Actavis group ?

Respectez toujours la posologie de ce médicament indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
Levetiracetam Actavis Group doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, approximativement à la même heure chaque jour.
Prenez la solution buvable selon les instructions de votre médecin.

Monothérapie (à partir de l'âge de 16 ans)

Adulte (≥ 18 ans) et adolescent à partir de l'âge de 16 ans :
Mesurer la dose appropriée en utilisant la seringue de 10 ml incluse dans l'emballage pour les patients âgés de 4 ans et plus.
Posologie recommandée : Levetiracetam Actavis Group est pris deux fois par jour, en deux doses égales, chaque dose individuelle mesurée étant comprise entre 5 ml (500 mg) et 15 ml (1500 mg).
Quand vous prendrez Levetiracetam Actavis Group pour la première fois, votre médecin vous prescrira une **dose plus faible** que la dose recommandée pendant 2 semaines, ensuite vous prendrez la dose quotidienne efficace la plus petite.

Traitement en association

Posologie chez l'adulte et l'adolescent (12 à 17 ans) :
Mesurer la dose appropriée en utilisant la seringue de 10 ml incluse dans l'emballage pour les patients âgés de 4 ans et plus.
Posologie recommandée: Levetiracetam Actavis Group est pris deux fois par jour, en deux doses égales, chaque dose individuelle mesurée étant comprise entre 5 ml (500 mg) et 15 ml (1500 mg).
Posologie chez les enfants de 6 mois et plus:

Votre médecin prescrira la forme pharmaceutique la mieux adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la dose.
Pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans, mesurer la dose appropriée en utilisant la seringue de 3 ml incluse dans l'emballage.
Pour les enfants de plus de 4 ans, mesurer la dose appropriée en utilisant la seringue de 10 ml incluse dans l'emballage.
Posologie recommandée: Levetiracetam Actavis Group est pris deux fois par jour, en deux doses égales, chaque dose individuelle mesurée étant comprise entre 0,1 ml (10 mg) et 0,3 ml (30 mg), par kg de poids corporel de l'enfant. (voir tableau ci-dessous pour des exemples de dose).

Dose chez les enfants âgés de 6 mois et plus

Poids	Dose initiale: 0,1 ml/kg deux fois par jour	Dose maximale: 0,3 ml/kg deux fois par jour
6 kg	0,6 ml deux fois par jour	1,8 ml deux fois par jour
8 kg	0,8 ml deux fois par jour	2,4 ml deux fois par jour
10 kg	1 ml deux fois par jour	3 ml deux fois par jour
15 kg	1,5 ml deux fois par jour	4,5 ml deux fois par jour
20 kg	2 ml deux fois par jour	6 ml deux fois par jour
25 kg	2,5 ml deux fois par jour	7,5 ml deux fois par jour
A partir de 50 kg	5 ml deux fois par jour	15 ml deux fois par jour

Posologie chez le nourrisson (1 mois à moins de 6 mois):
Pour les nourrissons âgés de 1 mois à moins de 6 mois, mesurer la dose appropriée en utilisant la seringue de **1 ml** incluse dans l'emballage.
Posologie recommandée : Levetiracetam Actavis Group est pris deux fois par jour, en deux doses égales, chaque dose individuelle mesurée étant comprise entre 0,07 ml (7 mg) et 0,21 ml (21 mg), par kg de poids corporel du nourrisson. (voir tableau ci-dessous pour des exemples de dose).

Dose chez les nourrissons (1 mois à moins de 6 mois):

Poids	Dose initiale: 0,07 ml/kg deux fois par jour	Maximum dose: 0,21 ml/kg deux fois par jour
4 kg	0,3 ml deux fois par jour	0,85 ml deux fois par jour
5 kg	0,35 ml deux fois par jour	1,05 ml deux fois par jour
6 kg	0,45 ml deux fois par jour	1,25 ml deux fois par jour
7 kg	0,5 ml deux fois par jour	1,5 ml deux fois par jour

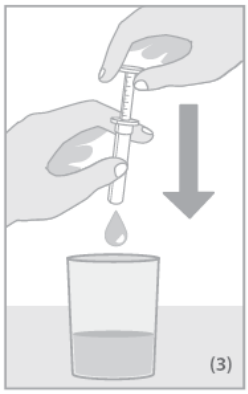
Mode d'administration
Après avoir mesuré la dose correcte avec une seringue appropriée, Levetiracetam Actavis Group solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon. Vous pouvez prendre Levetiracetam Actavis Group solution buvable avec ou sans aliments. Après administration orale, le goût amer du lévétiracétam peut être perçu.

Mode d'emploi:

<Mode d'emploi pour la seringue de 10 ml>

Ouvrir le flacon. Avant de procéder aux mesures, s’assurer que le corps transparent de la seringue ainsi que le piston blanc soient bien positionnés. Pour mesurer la quantité nécessaire, utiliser une main pour tenir le corps de la seringue et l’autre main pour tirer le piston jusqu’au trait de graduation correspondant à la quantité en millilitres (ml) prescrite par votre médecin (Figure 1).

Retirer la seringue du flacon (Figure 2).

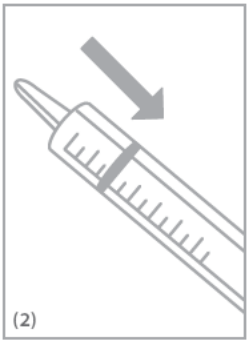


Vider le contenu de la seringue dans un verre d’eau en poussant le piston. Boire la totalité du verre. Le contenu de la seringue peut être administré directement de la seringue à la bouche ou à l’aide d’une cuillère (Figure 3).

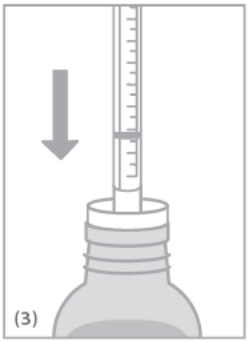
Laver la seringue à l’eau après utilisation et fermer le flacon avec le bouchon en plastique (Figure 4).

Mode d’emploi pour la seringue de 1 ml et 3 ml avec un adaptateur

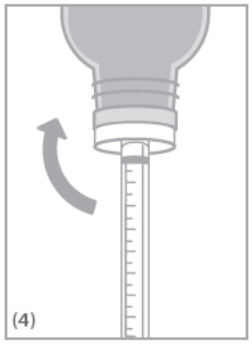
Ouvrir le flacon et insérer fermement l’adaptateur dans le col du flacon (Figure 1).



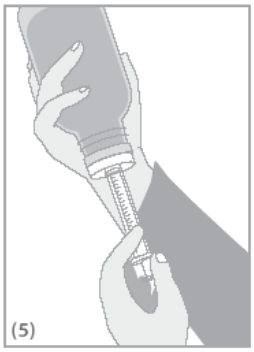
Prendre la seringue et tirer légèrement sur le piston (Figure 2),



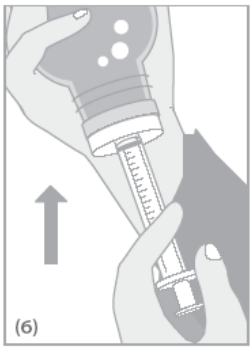
Mettre l’extrémité de la seringue dans l’ouverture de l’adaptateur. Pousser le piston doucement afin d’introduire de l’air à l’intérieur du flacon (Figure 3).



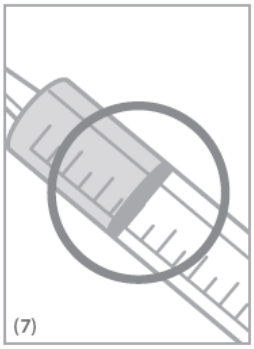
Retourner le flacon avec la seringue enfoncée (Figure 4).



Tirer le piston et remplir la seringue avec une quantité de solution légèrement supérieure à la dose prescrite (Figure 5).

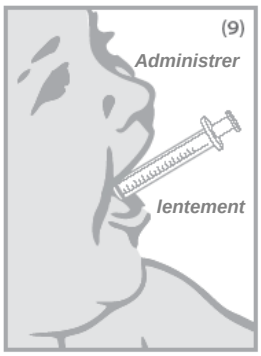


Si des bulles d’air apparaissent dans la seringue, prendre le flacon à l’envers et pousser légèrement sur le piston puis tirer dessus de nouveau. Répéter ce geste jusqu’à disparition des bulles dans la seringue (Figure 6).



Tirer le piston doucement jusqu’au trait de graduation correspondant à la quantité en millilitres (ml) prescrite par votre médecin (figure 7).

Retourner le flacon dans le bon sens et retirer la seringue (figure 8).



Chez les jeunes enfants, introduire la seringue avec précaution dans la bouche de l’enfant en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer lentement sur le piston de la seringue afin d'accompagner naturellement l'aspiration du produit par l’enfant. Le contenu de la seringue peut également être vidé dans un verre d’eau ou dans un biberon. Boire la totalité du verre (Figure 9).

Laver la seringue à l'eau après utilisation et fermer le flacon avec le bouchon en plastique (Figure 10).

Durée du traitement

- Levetiracetam Actavis Group est un traitement chronique. Vous devez poursuivre votre traitement par Levetiracetam Actavis Group aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.
- N'arrêtez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin car cela pourrait augmenter vos crises.

Si vous avez pris plus de Levetiracetam Actavis Group que vous n'auriez dû
Les effets indésirables possibles après surdosage par Levetiracetam Actavis Group sont: envie de dormir, agitation, agressivité, diminution de la vigilance, inhibition de la respiration et coma.
Contactez votre médecin si vous avez pris plus de Levetiracetam Actavis Group qu'il ne le fallait. Celui-ci mettra en place le traitement le plus adapté au surdosage

Si vous oubliez de prendre Levetiracetam Actavis Group
Contactez votre médecin si vous avez oublié de prendre une ou plusieurs doses.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Levetiracetam Actavis Group
En cas d'arrêt de traitement, Levetiracetam Actavis Group doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation de la fréquence des crises convulsives. Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement par Levetiracetam Actavis Group, il vous donnera les instructions concernant l'arrêt progressif de Levetiracetam Actavis Group.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin, ou rendez vous au service d'urgence le plus proche, si vous ressentez :

- faiblesse, sensation d'étourdissement ou de vertige ou difficultés à respirer, car cela pourrait être des signes d'une réaction allergique (anaphylactique) grave
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge (œdème de Quincke)

- symptômes pseudo-grippaux et éruption cutanée sur le visage suivie d'une éruption cutanée étendue avec une température élevée, une augmentation des taux d'enzymes hépatiques observée dans les tests sanguins et une augmentation d'un type de globules blancs (éosinophilie) et un gonflement des ganglions lymphatiques (réaction anaphylactique [réaction allergique grave et importante [DRESS])
- symptômes tels que faible volume d'urine, fatigue, nausées, vomissements, confusion et œdème des jambes, des chevilles ou des pieds, car cela pourrait être un signe de diminution soudaine de la fonction rénale
- éruption cutanée pouvant former des cloques et ressembler à de petites cibles (taches sombres centrales entourées par une zone plus pâle, avec un anneau sombre autour du bord) (érythème polymorphe)
- une éruption cutanée généralisée avec des cloques et décollement de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson)
- une forme plus grave d'éruption cutanée provoquant un décollement de la peau sur plus de 30 % de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique)
- signes de changements mentaux graves ou si quelqu'un de votre entourage remarque des signes de confusion, somnolence (endormissement), amnésie (perte de mémoire), troubles de la mémoire (oubli), un comportement anormal ou d'autres signes neurologiques, y compris mouvements involontaires ou incontrôlés. Cela pourrait être les symptômes d'une encéphalopathie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont rhinopharyngite, somnolence (envie de dormir), maux de tête, fatigue et étourdissements. Au début du traitement ou lors d'une augmentation de la dose, les effets indésirables tels qu'envie de dormir, fatigue et étourdissements peuvent être plus fréquents. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

Très fréquents : pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10
- rhinopharyngite ;
- somnolence (envie de dormir) ; maux de tête.

Fréquents : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 10
- anorexie (perte d'appétit) ;
- dépression, hostilité ou agressivité, anxiété, insomnie, nervosité ou irritabilité ;
- convulsion, trouble de l'équilibre, étourdissement (sensation vertigineuse), léthargie (manque d'énergie et d'enthousiasme), tremblement (tremblement involontaire) ;
- vertige (sensation de rotation) ;
- toux ;
- douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie (troubles de la digestion), vomissement, nausée ;
- éruption cutanée ;
- asthénie/fatigue ;

Peu fréquents : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 100
- diminution du nombre des plaquettes sanguines, diminution du nombre des globules blancs ;
- perte de poids, prise de poids ;
- tentative de suicide et idée suicidaire, trouble mental, comportement anormal, hallucination, colère, confusion, crise de panique, instabilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation ;
- amnésie (perte de mémoire), trouble de la mémoire (oublis), troubles de la coordination/ataxie (difficulté à contrôler les mouvements), paresthésie (fourmillements), trouble de l'attention (manque de concentration) ;

- diplopie (vision double), vision trouble ;
- valeurs élevées/anormales des tests de la fonction hépatique ;
- perte de cheveux, eczéma, prurit ;
- faiblesse musculaire, myalgie (douleur musculaire) ;
- blessure.

Rares : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 1000
- infection ;
- diminution de tous les types de cellules sanguines ;
- réactions allergiques sévères (DRESS, réaction anaphylactique [réaction allergique grave et importante], oedème de Quincke [gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge]) ;
- diminution de la concentration sanguine de sodium ;
- diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines ;
- suicide, troubles de la personnalité (problèmes comportementaux), troubles de la pensée (réflexion lente, incapacité à se concentrer) ;
- idées délirantes ;
- encéphalopathie (voir sous-rubrique « Prévenez immédiatement votre médecin » pour une description détaillée des symptômes) ;
- aggravation de l'épilepsie ou augmentation de la fréquence des crises convulsives ;
- spasmes musculaires incontrôlables affectant la tête, le torse et les membres, difficultés à contrôler les mouvements, hyperkinésie (hyperactivité) ;
- modification du rythme cardiaque (électrocardiogramme) ;
- pancréatite ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- diminution soudaine de la fonction rénale ;
- éruption au niveau de la peau, pouvant former des cloques et se présenter sous la forme de petites cocardes (un bouton central foncé entouré d'une zone plus claire et d'un anneau sombre en bordure) (erythème multiforme), éruption généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (Syndrome de Stevens Johnson), et une forme plus grave entraînant un décollement de la peau sur plus de 30% de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique) ;
- rhabdomyolyse (dégradation du tissu musculaire) et augmentation de la créatine phosphokinase sanguine associée. La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais ;
- boitement ou difficulté à marcher ;
- association des symptômes de fièvre, raideur musculaire, tension artérielle et fréquence cardiaque instables, confusion, faible niveau de conscience (signes possibles d'un trouble appelé *syndrome malin des neuroleptiques*). La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.

Très rares : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 10 000
- pensées ou sensations répétées et involontaires ou besoin pressant de faire quelque chose encore et encore (trouble obsessionnel compulsif)

Déclaration des effets indésirables
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Levetiracetam Actavis Group ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte en carton et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Levetiracetam Actavis Group

- La substance active est le lévétiracétam. Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

- Les autres composants sont: citrate de sodium, acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), glycyrrhizinate d'ammonium, glycérine, glycérol (E422), maltitol liquide (E965), acésulfame de potassium (E950), arôme raisin (contient du propylène glycol), eau purifiée.

Comment se présente Levetiracetam Actavis Group et contenu de l'emballage extérieur ?

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml, solution buvable est une solution limpide légèrement brun jaunâtre.

Le flacon en verre de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (pour enfant à partir de 4 ans, adolescent et adulte) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 10 ml (graduée tous les 0,25 ml).
Le flacon en verre de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (pour nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 3 ml (graduée tous les 0,1 ml) et un adaptateur pour la seringue.
Le flacon en verre de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (pour nourrisson à partir de 1 mois à moins de 6 mois) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 1 ml (graduée tous les 0,05 ml) et un adaptateur pour la seringue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

Fabricant

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bulgaria

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {moisAAAA}.

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament: http://www.ema.europa.eu/.