

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Hospira 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 100 mg de lévétiracétam.

Chaque flacon de 5 ml contient 500 mg de lévétiracétam.

### Excipient à effet notoire:

Chaque flacon contient 19 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide et incolore

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Lévétiracétam Hospira 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.

Lévétiracétam Hospira est indiqué en association

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans 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.

La solution à diluer de Lévétiracétam Hospira est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le traitement par lévétiracétam peut être instauré soit par administration intraveineuse soit par administration orale.

Le passage de l'administration orale à intraveineuse ou inversement peut être fait directement, sans ajustement. La dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

#### *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 posologie thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette posologie peut être débutée dès le premier jour de traitement. Toutefois, une dose initiale plus faible de 250 mg 2 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 2 fois par jour au bout de deux semaines de traitement.

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

### *Adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg et enfants à partir de 4 ans*

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.

## Durée du traitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse sur une période de plus de 4 jours.

## 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 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.

## Populations particulières

### *Sujet âgé (65 ans et plus)*

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir "Insuffisance rénale" ci-après).

### *Insuffisance rénale*

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

Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. 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 pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	500 à 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

(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 posologie 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 l'adulte insuffisant rénal.

La ClCr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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) :

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

ks = 0,55 chez l'enfant de moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

Adaptation posologique chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Posologie et fréquence
		Enfants à partir de 4 ans et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	≥ 80	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(1)(2)</sup>

(1) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

(2) 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 posologie 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 posologie quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Population pédiatrique

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 posologie.

#### *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 ( $\geq 18$  ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus.

*Traitement en association chez l'enfant de 4 à 11 ans et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg*

La posologie thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de posologies ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La posologie minimale efficace 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 ( $\geq 18$  ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus pour toutes les indications.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

Poids	Dose initiale : 10 mg/kg 2 fois par jour	Posologie maximale : 30 mg/kg 2 fois par jour
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg 2 fois par jour	450 mg 2 fois par jour
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg 2 fois par jour	1 500 mg 2 fois par jour

- <sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec du lévétiracétam 100 mg/ml en solution buvable.
- <sup>(2)</sup> 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 et l'enfant de moins de 4 ans*

La sécurité et l'efficacité du Lévétiracétam Hospira solution à diluer pour perfusion n'ont pas été établies chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans.

Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

## Mode d'administration

Lévétiracétam Hospira solution à diluer doit être utilisé par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse par perfusion intraveineuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale

L'administration du lévétiracétam à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la posologie. Chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la posologie 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 de diminution de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucocytose, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été décrits en lien avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début de traitement. Une numération de la formule sanguine complète est conseillée chez les patients souffrant d'une faiblesse importante, de pyrexie, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (voir rubrique 4.8).

#### Suicide

Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement 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 patients présentant des 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 (et à leur entourage) 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 convulsives 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 pré-existante 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

Ce médicament contient 19 mg de sodium par flacon. La dose unique maximale (correspondant à 1500 mg de lévétiracétam) contient 57 mg de sodium, soit 2,85% de l'apport quotidien maximal recommandé (AJR) par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en considération par les patients sous régime hyposodé.

Ce médicament peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2) et ceci doit être pris en compte par rapport au sodium total de toutes les sources qui sera administré au patient.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte avant la commercialisation montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que 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), 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 1 000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthynilestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. Le lévétiracétam à la dose de 2 000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam.

#### Alcool

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 épileptiques 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 à 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 de base avant la grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le 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 posologie, 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 de 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 des événements indésirables 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 3 416 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. Etant donné que les données d'exposition au lévétiracétam par voie intraveineuse sont limitées et que les formulations orales et intraveineuses sont bioéquivalentes, les informations de sécurité du lévétiracétam par voie intraveineuse reposent sur l'utilisation du lévétiracétam par voie orale.

#### Liste tabulée 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Système Classe Organe MedDRA	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	

Système Classe Organe MedDRA	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes 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 vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination / ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie, 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,		Pancréatite	

Système Classe Organe MedDRA	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		vomissement, nausée			
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, érythème polymorphe	
Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif			Faiblesse musculaire, myalgie	Rhabdomyolys e et élévation du taux de créatine phosphokinase *	
Troubles généraux et anomalies au site d'administratio n		Asthénie/fati gue			
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 pancytopenie.

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 post-autorisation. 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 du 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 pour la 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 le lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behaviour Check List d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par le 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 du lévétiracétam.

## Conduite à tenir en cas de surdosage

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. PROPRIÉTÉS 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  $\alpha$ -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 intra-neuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques. 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'excrétion cellulaire 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 une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux 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 et sécurité clinique

*En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant épileptique à partir de 4 ans.*

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études en double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1 000 mg, 2 000 mg ou 3 000 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 1 000, 2 000 ou 3 000 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 de base 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.

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, 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 carbamazépine LP 400-1 200 mg/jour ou lévétiracétam 1 000-3 000 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 lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

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 3 000 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 3 000 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 profil pharmacocinétique a été caractérisé suite à une administration orale. Une dose unique de 1 500 mg de lévétiracétam diluée dans 100 ml d'un solvant compatible et injectée par voie intraveineuse pendant 15 minutes est bioéquivalente à 1 500 mg de lévétiracétam administré per os, soit 3 comprimés à 500 mg.

L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 4 000 mg dilués dans 100 ml de sérum physiologique à 0,9% pendant 15 minutes et de doses allant jusqu'à 2 500 mg dilués dans 100 ml de sérum physiologique à 0,9% pendant 5 minutes a été évaluée. Les profils pharmacocinétiques et de tolérance n'ont pas permis d'identifier des conséquences en termes de tolérance.

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Le profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra- et interindividuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après une administration répétée. Le profil pharmacocinétique indépendant du temps du lévétiracétam a été également confirmé après injection intraveineuse de 1 500 mg 2 fois par jour pendant 4 jours.

Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nyctéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

### Adultes et adolescents

#### Distribution

Le pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) observé chez 17 sujets après administration intraveineuse unique de 1 500 mg pendant 15 minutes était de  $51 \pm 19$  microgrammes/ml (moyenne arithmétique  $\pm$  écart type).

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 du volume total de l'eau corporelle.

#### Biotransformation

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, ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P<sub>450</sub> 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<sub>450</sub> 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, SULT1E1 ou UGT1A1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. 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 du lévétiracétam avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

### Élimination

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 cumulative 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 du lévétiracétam 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 adultes anuriques 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)*

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant après administration intraveineuse. Toutefois, sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques du lévétiracétam, des données pharmacocinétiques chez l'adulte après administration intraveineuse et des données pharmacocinétiques chez l'enfant après administration orale, l'aire sous la courbe (AUC) devrait être similaire chez les enfants de 4 à 12 ans après administration intraveineuse et orale.

Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité, ou du potentiel de carcinogénéité

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez le rat, et dans une moindre proportion chez la souris, soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique : 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 1 800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup> ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement fœto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1 200 et 3 600 mg/kg/jour. A 3 600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, 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 3 600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) et de 1 200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement fœto-embryonnaire ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1 200 et 1 800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1 800 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<sup>2</sup>).

Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1 800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1 800 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<sup>2</sup>).

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 1 800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acétate de sodium trihydraté  
Acide acétique glacial  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée conservée dans des poches en PVC a été démontrée pendant 24 heures à 30°C et entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de verre (type I) de 5 ml fermé par un bouchon de caoutchouc en bromobutyle, et scellé par une capsule flip-off en aluminium.

Chaque boîte contient 10 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Voir le tableau 1 pour les recommandations de préparation et d'administration de Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, ou 3 000 mg répartie en 2 doses.

Tableau 1. Préparation et administration de Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion

<b>Dose</b>	<b>Volume utilisé</b>	<b>Volume de solvant</b>	<b>Durée de perfusion</b>	<b>Fréquence d'administration</b>	<b>Dose quotidienne totale</b>
250 mg	2,5 ml	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	500 mg/jour

Dose	Volume utilisé	Volume de solvant	Durée de perfusion	Fréquence d'administration	Dose quotidienne totale
	(un demi-flacon de 5 ml)				
500 mg	5 ml (un flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1 000 mg/jour
1 000 mg	10 ml (deux flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2 000 mg/jour
1 500 mg	15 ml (trois flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	3 000 mg/jour

Ce médicament est à usage unique; toute solution non utilisée doit être jetée.

Lévétiracétam Hospira solution à diluer pour perfusion est compatible physiquement et chimiquement stable lorsqu'il est mélangé avec les solvants suivants :

- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%), solution injectable
- Ringer Lactate, solution injectable
- Glucose à 50 mg/ml (5 %) solution pour injection.

Un médicament présentant des particules ou une coloration anormale ne doit pas être utilisé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 08 janvier 2014  
Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2018

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgique

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte de 10 ou de 25 flacons****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lévétiracétam Hospira 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
lévétiracétam

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Un flacon contient 500 mg/5 ml de lévétiracétam.  
Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion

500 mg/5 ml

10 flacons  
25 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse  
Diluer avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP:  
Utiliser immédiatement après dilution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon de 5 ml**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lévétiracétam Hospira 100 mg/ml, concentré stérile  
lévétiracétam  
Voie IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser immédiatement après dilution.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 mg/5 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### Lévétiracétam Hospira 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion lévétiracétam

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 Lévétiracétam Hospira et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lévétiracétam Hospira ?
3. Comment prendre Lévétiracétam Hospira ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lévétiracétam Hospira ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce que Lévétiracétam Hospira et dans quel cas est-il utilisé ?**

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

Lévétiracétam Hospira est utilisé :

- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, pour traiter une certaine forme d'épilepsie. 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 l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans,
  - 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 l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique (ce type d'épilepsie qui est supposé avoir une cause génétique).

Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion est une alternative pour les patients chez lesquels l'administration par voie orale d'un antiépileptique contenant du lévétiracétam est temporairement impossible.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lévétiracétam Hospira ?

### N'utilisez jamais Lévétiracétam Hospira :

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

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Lévétiracétam Hospira

- 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 Lévétiracétam Hospira 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 posologie.  
Dans une forme très rare d'épilepsie à début précoce (épilepsie associée à des mutations du SCN8A) qui provoque plusieurs types de crises convulsives 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 Lévétiracétam Hospira, veuillez consulter un médecin dès que possible.

### Enfants et adolescents

- Lévétiracétam Hospira ne doit pas être utilisé seul (en monothérapie) chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

### Autres médicaments et Lévétiracétam Hospira

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

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 prévoyez 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**

Lévétiracétam Hospira peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine car il peut vous rendre somnolent. Cet effet est plus fréquent au début du traitement ou après augmentation de la dose. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machine tant qu'il n'a pas été établi que vos capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

### **Lévétiracétam Hospira contient du sodium**

Une dose unique maximale de Levetiracetam Hospira concentré contient 57 mg de sodium (19 mg de sodium par flacon) équivalant à 2,85% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Cela doit être pris en considération si vous suivez un régime alimentaire contrôlé en sodium.

## **3. Comment prendre Lévétiracétam Hospira ?**

Un médecin ou une infirmière vous administrera Lévétiracétam Hospira sous forme de perfusion intraveineuse.

Lévétiracétam Hospira doit être administré 2 fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, approximativement à la même heure chaque jour.

La forme intraveineuse est une alternative à l'administration orale. Vous pouvez passer des comprimés pelliculés ou de la solution buvable à la forme intraveineuse ou inversement directement sans adaptation posologique. Votre posologie quotidienne totale et la fréquence d'administration restent identiques.

### ***Traitement en association et monothérapie (à partir de l'âge de 16 ans)***

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

Posologie recommandée : comprise entre 1 000 mg et 3 000 mg par jour.

Quand vous allez prendre Lévétiracétam Hospira pour la première fois, votre médecin vous prescrira une posologie **plus faible** que la posologie recommandée pendant 2 semaines, avant de vous donner la posologie quotidienne la plus faible.

#### **Posologie chez l'enfant (4 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) de moins de 50 kg :**

Posologie recommandée : entre 20 mg par kg de poids corporel et 60 mg par kg de poids corporel par jour.

#### **Mode et voie d'administration :**

Lévétiracétam Hospira est utilisé par voie intraveineuse.

La dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et perfusé en 15 minutes.

Pour les médecins et les infirmières, des informations plus détaillées pour un usage approprié de Lévétiracétam Hospira figurent au paragraphe 6.

### **Durée de traitement :**

- Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration intraveineuse de Lévétiracétam pendant une période supérieure à 4 jours.

### **Si vous arrêtez de prendre Lévétiracétam Hospira**

En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Lévétiracétam Hospira doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation des crises convulsives. Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement par Lévétiracétam Hospira, il vous donnera des instructions concernant l'arrêt progressif de Lévétiracétam Hospira.

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

### **4. Effets indésirables éventuels**

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

### **Informez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche si vous souffrez :**

- de faiblesse, sensation de tête qui tourne ou de vertige, ou si vous avez des difficultés à respirer, car cela peut être des signes d'une réaction allergique (anaphylactique) grave
- de gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge (œdème de Quincke)
- de 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 certain type de globules blancs (éosinophilie) et un gonflement des ganglions lymphatiques (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]).
- de symptômes tels que faible volume urinaire, fatigue, nausées, vomissements, confusion et gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, cela pourrait être un signe d'une diminution soudaine de la fonction rénale
- d'éruption cutanée, pouvant former des cloques et ressembler à de petites cibles (taches sombres centrales entourées par une zone plus claire, avec un anneau sombre en bordure) (*érythème polymorphe*)
- d'éruption cutanée généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (*syndrome de Stevens-Johnson*)
- d'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*)
- de signes de changements mentaux graves ou si quelqu'un de votre entourage remarque des signes de confusion, somnolence (envie de dormir), amnésie (perte de mémoire), altération de la mémoire (oublis), comportement anormal ou d'autres signes neurologiques y compris des 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, des effets indésirables tels que l'envie de dormir, la fatigue et l'étourdissement 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 de vertige), 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 idées suicidaires, trouble mental, comportement anormal, hallucination, colère, confusion, attaque de panique, instabilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation ;
- amnésie (perte de mémoire), trouble de la mémoire (oublis), troubles de la coordination/ataxie (difficulté à coordonner 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 1 000

- infection ;
- diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines;
- réactions allergiques sévères (DRESS, réaction anaphylactique [réaction allergique grave et importante], œdème de Quincke [gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge]);
- diminution de la concentration de sodium dans le sang;
- suicide, troubles de la personnalité (problèmes comportementaux), troubles de la pensée (réflexion lente, incapacité à se concentrer) ;
- idées délirantes ;
- encéphalopathie (voir 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 ;
- diminution soudaine de la fonction rénale ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- 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) (*érythème 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 associée à une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. 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 secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Lévétiracétam Hospira ?**

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 le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Lévétiracétam Hospira**

- Le principe actif est appelée le lévétiracétam. Chaque millilitre contient 100 mg de lévétiracétam.
- Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 Levetiracetam Hospira contient du sodium).

### **Qu'est-ce que Lévétiracétam Hospira et contenu de l'emballage extérieur ?**

Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est une solution limpide, incolore et stérile.

Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion, est conditionné en boîte de 10 ou de 25 flacons de 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **Fabricants**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10

1930 Zaventem  
Belgique

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**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

#### **Autres sources d'informations**

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

---

#### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:**

Des directives pour un usage approprié de Lévétiracétam Hospira sont fournies au paragraphe 3.

Chaque flacon de solution à diluer de Lévétiracétam Hospira contient 500 mg de lévétiracétam (5 ml de solution à diluer à 100 mg/ml). Voir le tableau 1 pour la préparation et l'administration recommandées de Lévétiracétam Hospira, solution à diluer pour perfusion pour l'obtention d'une dose quotidienne totale de 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg ou 3 000 mg répartie en 2 prises.

Tableau 1. Préparation et administration de Lévétiracétam Hospira solution à diluer pour perfusion :

<b>Dose</b>	<b>Volume</b>	<b>Volume de solvant</b>	<b>Durée de perfusion</b>	<b>Fréquence d'administration</b>	<b>posologie quotidienne totale</b>
250 mg	2,5 ml (un demi-flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (un flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1 000 mg/jour
1 000 mg	10 ml (deux flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2 000 mg/jour
1 500 mg	15 ml (trois flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	3 000 mg/jour

Ce médicament est à usage unique, toute solution non utilisée doit être jetée.

Conservation après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée conservée dans des poches en PVC a été démontrée pendant 24 heures à 30°C et entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé

immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps de conservation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Lévétiracétam Hospira solution à diluer est compatible physiquement et chimiquement stable lorsqu'il est mélangé avec les solvants suivants :

- Chlorure de sodium 9mg/ml (0,9%), solution injectable
- Ringer Lactate, solution injectable
- Glucose 50mg/ml (5%), solution injectable.