

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Levetiracetam SUN 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.

### Excipients 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).

Liquide limpide, incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Levetiracetam SUN 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 SUN 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 Levetiracetam SUN 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 Levetiracetam 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 dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de 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 et 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 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 dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-après).

#### *Insuffisance rénale*

La dose 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 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 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> )	Dose 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) deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	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	--	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour (1) (2)

(1) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15ml/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 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/1,73m<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 dose.

### *En monothérapie*

La sécurité et l'efficacité de Levetiracetam SUN chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.

Pas de données disponibles.

*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 adolescent (12 à 17 ans) pesant 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 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 ( $\geq 18$  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	Dose maximale :
15 kg <sup>(1)</sup>	10 mg/kg deux fois par jour	30 mg/kg deux fois par jour
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg deux fois par jour	450 mg deux fois par jour
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg deux fois par jour	600 mg deux fois par jour
25 kg	250 mg deux fois par jour	750 mg deux fois par jour
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg deux fois par jour	1500 mg deux fois par jour

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement par la 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 de Levetiracetam SUN 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 posologique ne peut être faite.

### Mode d'administration

Levetiracetam SUN solution à diluer doit être utilisée 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 en 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 listés en rubrique 6.1.

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

##### Insuffisance rénale

L'administration de lévétiracétam à 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 pancytopenie) 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 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 personnel soignant) 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 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 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium par dose maximale (0,8 mmol (ou 19 mg) par flacon). Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime à teneur contrôlée en sodium.

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

#### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte 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.

#### Probenécide

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 1000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthynylestradiol 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 ; 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 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 1<sup>er</sup> 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 Keppra 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 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 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 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 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 tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (menées chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson > 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe système-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 ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ).

<u>MedDRA</u> <u>SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>				
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>	<u>Très rare</u>
<u>Infections et infestations</u>	Rhinopharyngite			Infection	
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose	
<u>Affections du système immunitaire</u>				Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), hypersensibilité (y compris angioedème et anaphylaxie)	
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie	
<u>Affections psychiatriques</u>		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**
<u>Affections du système nerveux</u>	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse,	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination /ataxie,	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie, trouble de la marche, encéphalopath	

<u>MedDRA</u> <u>SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>				
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>	<u>Très rare</u>
		léthargie, tremblement	paresthésie, trouble de l'attention	ie, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des neuroleptiques *	
<u>Affections</u> <u>oculaires</u>			Diplopie, vision trouble		
<u>Affections de</u> <u>l'oreille et du</u> <u>labyrinthe</u>		Vertige			
Affections cardiaques				Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio gramme	
<u>Affections</u> <u>respiratoires,</u> <u>thoraciques et</u> <u>médiastinales</u>		Toux			
<u>Affections</u> <u>gastro-</u> <u>intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite	
<u>Affections</u> <u>hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite	
<u>Affections du</u> <u>rein et des</u> <u>voies urinaires</u>				Insuffisance rénale aiguë	
<u>Affections de</u> <u>la peau et du</u> <u>tissu sous-</u> <u>cutané</u>		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe	
<u>Affections</u> <u>musculo-</u> <u>squelettiques et</u> <u>systémiques</u>			Faiblesse musculaire, myalgie	Rhabdomyoly se et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)*	
<u>Troubles</u> <u>généraux et</u> <u>anomalies au</u>		Asthénie/fatig ue			

<u>MedDRA</u> <u>SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>				
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>	<u>Très rare</u>
<u>site d'administration</u>					
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			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 du traitement (quelques jours à quelques mois) et ont disparu après l'arrêt du traitement.

### Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients ont été traités par lévétiracétam lors d'études de prolongation ouverte, contrôlées versus placebo. Soixante d'entre eux avaient été traités par lévétiracétam lors d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients de 4-16 ans, un total de 645 patients ont été traités par lévétiracétam lors d'études de prolongation ouverte, contrôlées versus placebo. 233 de ces patients avaient été traités par lévétiracétam lors d'études contrôlées versus placebo. Dans ces deux tranches d'âge pédiatriques, ces données sont complétées par l'expérience postcommercialisation de l'utilisation du lévétiracétam.

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 identique à travers les tranches d'âge et à travers les indications d'épilepsie approuvées. Les résultats de tolérance chez les patients pédiatriques lors d'études cliniques contrôlées versus placebo étaient cohérents avec le profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception d'effets indésirables comportementaux et psychiatriques, plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 16 ans, des vomissements (très fréquents, 11,2 %), une agitation (fréquente, 3,4 %), des sautes d'humeur (fréquentes, 2,1 %), une labilité émotionnelle (fréquente, 1,7 %), de l'agressivité (fréquente, 8,2 %), des troubles comportementaux (fréquents, 5,6 %) et une léthargie (fréquente, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres tranches d'âge ou dans le profil de tolérance global. Chez le nourrisson et l'enfant de 1 mois à moins de 4 ans, une irritabilité (très fréquente, 11,7 %) et des troubles de coordination (fréquents, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres tranches d'âge ou dans le profil de tolérance global.

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 lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Check List 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 le 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 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, réparties 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 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 400-1200 mg/jour ou 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 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 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 profil pharmacocinétique a été caractérisé suite à une administration orale. Une dose unique de 1500 mg de lévétiracétam diluée dans 100 ml d'un solvant compatible et injectée par voie intraveineuse pendant 15 minutes est bioéquivalente à 1500 mg de lévétiracétam administré per os, soit 3 comprimés à 500 mg.

L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 4000 mg dilués dans 100 ml de soluté physiologique à 0,9 % pendant 15 minutes et de doses allant jusqu'à 2500 mg dilués dans 100 ml de soluté 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 intraindividuelle 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 1500 mg deux 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<sub>max</sub>) observé chez 17 sujets après administration intraveineuse unique de 1500 mg pendant 15 minutes était de 51 ± 19 µg/ml (moyenne arithmétique ± 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 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 P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyltransférase (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  $7 \pm 1$  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 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)*

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 précliniques**

Les données précliniques 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<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, 1200 et 3600 mg/kg/jour. À 3600 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 3600 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 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<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 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était  $\geq$  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<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 1800 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 p.p.i.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés en rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2° et 8°C à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Concernant les conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3.

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

Levetiracetam SUN est conditionné dans un flacon de verre tubulaire incolore (type I), fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle gris de 20 mm, scellé par une capsule *flip-top* blanche en aluminium.

Chaque boîte en carton contient 10 flacons.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

Voir tableau 1 pour la préparation et l'administration de Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, ou 3000 mg divisée en 2 doses.

**Tableau 1 : Préparation et administration de Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion**

Dose	Volume	Volume de solvant	Durée de l'injection	Fréquence d'administration	Dose quotidienne
250 mg	2,5 ml (un demi flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	3000 mg/jour

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

La solution à diluer pour perfusion de Levetiracetam SUN est compatible physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures, stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15°C à 25°C quand il est mélangé avec les solvants suivants :

- Sérum physiologique 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection
- Lactate de Ringer solution pour injection
- Dextrose 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/11/741/001

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

Date de première autorisation: 14 décembre 2011  
Date du dernier renouvellement: 14 novembre 2016

## **10. DATE DE MISE À 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 MEDICAMENT**

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
NL-2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

**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 (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 MEDICAMENT**

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

Sans objet.

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR [L'EMBALLAGE EXTERIEUR] ET SUR [LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE]**

**Boîte de 10 flacons**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Levetiracetam SUN 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion  
lévétiracétam

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

Chaque flacon contient 500 mg de lévétiracétam dans 5 ml.  
Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Les autres excipients sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

500 mg/5 ml

10 flacons de solution à diluer pour perfusion

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ETRE 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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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

EU/1/11/741/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

<Justification pour ne pas inclure le 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  
PRIMAIRE**

**Flacon de 5 ml**

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

Levetiracetam SUN 100 mg/ml concentré stérile  
lévétiracétam  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Utiliser immédiatement après dilution.

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

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

500 mg/5 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### Levetiracetam SUN 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion lévétiracétam

**Veillez 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 infirmier/-ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à 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 SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levetiracetam SUN
3. Comment prendre Levetiracetam SUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levetiracetam SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

Levetiracetam SUN 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 (traitement en association) pour traiter :
  - les crises partielles avec ou sans généralisation chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson 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 l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique (ce type d'épilepsie qui est supposé avoir une cause génétique).

La solution à diluer pour perfusion Levetiracetam SUN peut être utilisée quand l'administration de lévétiracétam sous forme orale est temporairement impossible.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levetiracetam SUN?**

##### **N'utilisez jamais Levetiracetam SUN**

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

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Levetiracetam SUN

- 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 chez votre enfant, contactez votre médecin.
- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme Levetiracetam SUN 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 SUN, veuillez consulter un médecin dès que possible.

## **Enfants et adolescents**

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

## **Autres médicaments et Levetiracetam SUN**

Informez votre médecin ou votre pharmacien 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 SUN 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 ou utiliser de machine tant qu'il n'a pas été établi que vos capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

## **Levetiracetam SUN contient du sodium**

Les excipients sont l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique glacial, le chlorure de sodium

et l'eau pour préparation injectable. Une dose maximale de Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion contient 2,5 mmol (ou 57 mg) de sodium (0,8 mmol (ou 19 mg) de sodium par flacon). Cela doit être pris en compte si vous suivez un régime dont la quantité de sodium est contrôlée.

### **3. Comment utiliser Levetiracetam SUN?**

Un médecin ou une infirmière vous administrera Levetiracetam SUN sous forme de perfusion intraveineuse. Levetiracetam SUN doit être administré deux 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 d'une forme à l'autre sans adapter la posologie. Votre dose quotidienne 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 :**

Quand vous allez prendre Levetiracetam SUN 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.

Posologie recommandée : entre 1000 mg et 3000 mg par jour

##### **Posologie chez l'enfant (4 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 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 d'emploi et voie d'administration :**

Levetiracetam SUN est utilisé par voie intraveineuse.

La dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et injecté en 15 minutes. Pour les médecins et les infirmières, des informations plus détaillées pour un usage approprié de Levetiracetam SUN figurent au paragraphe 6.

##### **Durée de traitement**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration intraveineuse de Levetiracetam SUN pour une période supérieure à 4 jours.

##### **Si vous arrêtez de prendre Levetiracetam SUN**

En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Levetiracetam SUN 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 SUN, il vous donnera des instructions concernant l'arrêt progressif de Levetiracetam SUN.

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** : peuvent toucher plus de 1 patient sur 10

- rhinopharyngite
- somnolence (envie de dormir) ; maux de tête.

**Fréquents** : peuvent toucher jusqu'à 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** : peuvent toucher jusqu'à 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, 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 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 :** peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000

- infection
- diminution 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 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 entourée 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 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 :** peuvent toucher jusqu'à 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 Levetiracetam SUN**

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

### **Ce que contient Levetiracetam SUN**

- La substance active est dénommée lévétiracétam. Chaque millilitre contient 100 mg de lévétiracétam.
- Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

### **Comment se présente Levetiracetam SUN et contenu de l'emballage extérieur**

Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile) est un liquide limpide et incolore.

Levetiracetam SUN solution à diluer pour perfusion est conditionné dans une boîte en carton contenant 10 flacons de 5 ml.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Pays-Bas

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/България/Česká republika/  
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niederlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

#### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

#### **España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

#### **Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

tel. +48 22 642 07 75

#### **România**

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

tel. +40 (264) 501 500

#### **Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.

Litostrojska cesta 52

1000 Ljubljana

**France**

Sun Pharma France  
11-15, Quai Dion Bouton  
92800 Puteaux  
France  
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

**Hrvatska**

Medicopharmacia d.o.o.  
Ulica Pere Budmanija 5  
10000 Zagreb  
Hrvatska  
tel. +385 1 5584 604

**Italia**

Sun Pharma Italia Srl  
Via Giulio Richard, 1  
20143 Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Slovenija**

tel. +386 (0)1 235 07 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
a Sun Pharma Company  
Millington Road 11  
Hyde Park, Hayes 3  
5<sup>th</sup> Floor  
UB3 4AZ HAYES  
United Kingdom  
Phone: +44 (0) 208 848 8688

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois/AAAA}.**

**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>.

**L'information suivante est destinée exclusivement aux professionnels de santé:**

Des directives pour un usage approprié de Levetiracetam SUN sont fournies au paragraphe 3.

Chaque flacon de solution à diluer de Levetiracetam SUN contient 500 mg de lévétiracétam (5 ml de solution à diluer à 100 mg/ml). Voir tableau 1 pour la préparation et l'administration de Levetiracetam SUN solution à diluer et pour l'obtention d'une dose quotidienne de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg divisée en 2 doses.

Tableau 1 : Préparation et administration de Levetiracetam SUN solution à diluer

Dose	Volume	Volume de solvant	Durée de l'injection	Fréquence d'administration	Dose quotidienne
250 mg	2,5 ml (un demi-flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	deux fois/jour	3000 mg/jour

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

Conservation lors de l'emploi : d'un point de vue microbiologique le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement le temps de conservation et les conditions de conservation avant emploi sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8° C à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

La solution à diluer de Levetiracetam SUN est compatible physiquement et chimiquement stable pendant au moins 24 heures, lorsqu'elle est mélangée avec les solvants suivants et stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15-25 °C.

Solvants :

- Sérum physiologique de 9 mg/ml (0,9 %) solution pour injection
- Lactate de Ringer solution pour injection
- Dextrose 50 mg/ml (5 %) solution pour injection