

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de lévétiracétam.

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 0,06 mg de colorant tartrazine (E102).

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 0,35 mg de colorant jaune orangé-S (E110).

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de lévétiracétam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé bleu, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7285 ».

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7286 ». La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7287 ». La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7493 ». La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lévétiracétam Teva 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 Teva est indiqué en association

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Crises partielles

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

Toutes les indications

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

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour 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 1 mois

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

Arrêt du traitement

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

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir "Insuffisance rénale" ci-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 :

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

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 ²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	500 à 1500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse ⁽¹⁾	-	500 à 1000 mg une fois par jour (2)

⁽¹⁾ Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.

⁽²⁾ Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.

La CLcr en mL/min/1,73 m² 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 = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

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

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Dose et fréquence ⁽¹⁾	
		Nourrissons de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	≥ 80	7 à 21 mg/kg deux fois par jour	10 à 30 mg/kg deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg deux fois par jour	10 à 20 mg/kg deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg deux fois par jour	5 à 15 mg/kg deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg deux fois par jour	5 à 10 mg/kg deux fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg une fois par jour ^{(2) (4)}	10 à 20 mg/kg une fois par jour ^{(3) (5)}

⁽¹⁾Une solution buvable doit être utilisée pour les posologies inférieures à 250 mg, pour des doses non multiples de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs comprimés ainsi que pour les patients ne pouvant avaler les comprimés.

⁽²⁾Une dose de charge de 10,5 mg/kg est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

⁽³⁾Une dose de charge de 15 mg/kg est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

⁽⁴⁾Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg est recommandée.

⁽⁵⁾Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73 m².

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.

La forme comprimé n'est pas adaptée pour l'utilisation chez les nourrissons ou les enfants de moins de 6 ans. Une solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles des comprimés ne sont pas appropriés pour l'instauration du traitement chez l'enfant de moins de 25 kg, chez les patients ne pouvant avaler les comprimés ou pour l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, une solution buvable doit être utilisée.

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité du lévétiracétam chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Aucune donnée n'est disponible.

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

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

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

Une solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans.

Pour les enfants de 6 ans et plus, une solution buvable doit être utilisée pour des doses de moins de 250 mg, quand la dose recommandée en prenant plusieurs comprimés n'est pas multiple de 250 mg et pour les patients incapables d'avaler des comprimés.

La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour toutes les indications. La dose initiale pour un enfant ou un adolescent de 25 kg doit être de 250 mg deux fois par jour avec une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte pour toutes les indications.

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

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

La solution buvable est la forme à utiliser chez le nourrisson.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Après administration orale, le goût amer du lévétiracétam peut être perçu. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active 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 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 préexistante ou des troubles électrolytiques.

Population pédiatrique

La forme comprimé n'est pas adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 ans.

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

Sodium

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

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

Tartrazine

Ce médicament contient un agent colorant, la tartrazine (E102), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

Jaune orangé S

Ce médicament contient un agent colorant, le jaune orangé-S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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.

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 1000 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 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.

Laxatifs

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

Nourriture et alcool

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Un grand nombre de données post-commercialisation concernant les femmes enceintes exposées au lévétiracétam en monothérapie (plus de 1800, dont plus de 1500 expositions au cours du 1^{er} trimestre) ne suggère pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Seules des données limitées sur le neurodéveloppement des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam en monothérapie sont disponibles. Cependant, les études épidémiologiques actuelles (sur environ 100 enfants) ne suggèrent pas d'augmentation du risque de troubles ou retards neurodéveloppementaux.

Si après une évaluation attentive le traitement est considéré comme cliniquement nécessaire, le lévétiracétam peut être utilisé au cours de la grossesse. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.

Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration 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 effectuées chez 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 le 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 (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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$).

<u>MedDRA 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>	Rhinopharyn- gite			Infection	
<u>Affections hématologique s et du système lymphatique</u>			Thrombocyto- pénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose	
<u>Affections du système immunitaire</u>				Syndrome d'hypersensibi- lité médicamenteu- se avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersensibilit- é (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/agr- essivité, anxiété, insomnie, nervosité/irri- tabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comporteme- nt, hallucination , colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle /sauts d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée, idées délirantes	Trouble obsessionnel compulsif ⁽²⁾
<u>Affections du système nerveux</u>	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	Choréoathétos- e, dyskinésie, hyperkinésie, trouble de la marche, encéphalopathi- e, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des	

<u>MedDRA 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>
				neuroleptiques ⁽³⁾	
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble		
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige			
<u>Affections cardiaques</u>				Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio gramme	
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux			
<u>Affections gastro- intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissemen t, nausée		Pancréatite	
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite	
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>				Insuffisance rénale aiguë	
<u>Affections de la peau et du tissu sous- cutané</u>		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe	
<u>Affections musculo- squelettiques et systémiques</u>			Faiblesse musculaire, myalgie	Rhabdomyolys e et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) ⁽³⁾	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administrati on</u>		Asthénie/fati gue			
<u>Lésions, intoxications</u>			Blessure		

MedDRA SOC	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
et complications liées aux procédures					

⁽¹⁾ Voir la rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.

⁽²⁾ 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.

⁽³⁾ La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Réactions d'hypersensibilité multiviscérale

Des réactions d'hypersensibilité multiviscérale (également connues sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS]) ont été rarement signalées chez des patients traités par lévétiracétam. Les manifestations cliniques peuvent se développer 2 à 8 semaines après le début du traitement. Ces réactions se présentent de différentes manières, mais se manifestent typiquement par de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème facial, des adénopathies, des anomalies hématologiques et peuvent être associées à une atteinte de différents systèmes d'organes, dont, principalement, le foie. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité multiviscérale, il convient d'interrompre le traitement par lévétiracétam.

Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est co-administré avec du topiramate.

Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.

Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.

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

Population pédiatrique

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

De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité 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 lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument valide, la Child Behaviour 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 lévétiracétam.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX14.

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

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques 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 bêta-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 cliniques

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

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 1 an.

Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 116 patients avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le plan de titration indiqué pour leur âge. Dans cette études, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'1 mois à moins de 6 mois et une dose de 25 mg/kg/jour allant jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour.

Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieures ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au

moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

Trente-cinq (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 1 an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Du fait de l'absorption complète et linéaire du lévétiracétam, les taux plasmatiques du produit peuvent être prédits à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est donc pas nécessaire de surveiller les taux plasmatiques du lévétiracétam.

Une corrélation significative entre les concentrations salivaire et plasmatique a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaire/plasmatique de 1 à 1,7 pour la forme comprimé et 4 heures après l'administration pour la solution buvable).

Adultes et adolescents

Absorption

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1,3 heure après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration bi-quotidienne.

Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/mL après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg deux fois par jour. L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution

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, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

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 iso-formes 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 iso-formes du cytochrome P450 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 de 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 de 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)

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.

Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans)

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. 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 × la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m² 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 × la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m²) 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/m²). Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 × la MRHD évaluée en mg/m²).

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/m²).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon de maïs
Povidone
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

Hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, laque aluminique d'indigotine (E132), bleu brillant FCF (E133)

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

Hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, laque aluminique d'indigotine (E132), tartrazine (E102), oxyde de fer jaune (E172)

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

Hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), jaune orangé-S (E110)

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

Hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC-Aluminium transparent. Boîtes de 20, 30, 50, 60, 100, 120 et 200 comprimés pelliculés.

Plaquettes PVC/PVDC-Aluminium prédécoupées de 50 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

EU/1/11/701/001
EU/1/11/701/002
EU/1/11/701/003
EU/1/11/701/004
EU/1/11/701/005
EU/1/11/701/006
EU/1/11/701/007
EU/1/11/701/029

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

EU/1/11/701/008
EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

EU/1/11/701/015
EU/1/11/701/016
EU/1/11/701/017
EU/1/11/701/018
EU/1/11/701/019
EU/1/11/701/020
EU/1/11/701/021
EU/1/11/701/031

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

EU/1/11/701/022
EU/1/11/701/023
EU/1/11/701/024
EU/1/11/701/025
EU/1/11/701/026
EU/1/11/701/027
EU/1/11/701/028
EU/1/11/701/032

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

Date de première autorisation : 26 août 2011

Date du dernier renouvellement : 15 juillet 2016

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hongrie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
c.p. 305
74770 Opava-Komarov
République Tchèque

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espagne

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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 (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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)

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
50 × 1 comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/11/701/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/002 50 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/003 50 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/11/701/004 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/005 100 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/006 120 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/007 200 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/029 20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient un agent colorant la tartrazine E102 (Voir la notice pour plus d'informations).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Comprimés pelliculés**

20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
50 × 1 comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/11/701/008 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/009 50 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/010 50 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/11/701/011 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/012 100 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/013 120 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/014 200 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/030 20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient un agent colorant jaune orangé-S E110 (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
50 × 1 comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/11/701/015 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/016 50 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/017 50 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/11/701/018 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/019 100 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/020 120 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/021 200 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/031 20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de lévétiracétam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
50 × 1 comprimé pelliculé
60 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
120 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/11/701/022 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/023 50 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/024 50 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/11/701/025 60 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/026 100 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/027 120 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/028 200 comprimés pelliculés
EU/1/11/701/032 20 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

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 PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés
lévétiracétam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés
Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

lévétiracétam

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de le donner à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- 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 Teva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lévétiracétam Teva
3. Comment prendre Lévétiracétam Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lévétiracétam Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lévétiracétam Teva et dans quel cas est-il utilisé

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

Lévétiracétam Teva est utilisé

- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une certaine forme d'épilepsie nouvellement diagnostiquée. L'épilepsie est une maladie où les patients ont des crises répétées (convulsions). Le lévétiracétam est utilisé pour la forme d'épilepsie où les crises n'affectent initialement qu'un seul côté du cerveau, mais qui par la suite pourraient s'étendre à des zones plus larges des deux côtés du cerveau (crise partielle avec ou sans généralisation secondaire). Le lévétiracétam vous a été prescrit par votre médecin afin de réduire le nombre de crises.
- en association à d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter :
 - les crises partielles avec ou sans généralisation chez 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).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lévétiracétam Teva

Ne prenez jamais Lévétiracétam Teva

- Si vous êtes allergique au lévétiracétam, aux dérivés de la 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 Teva

- 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 Teva 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 Lévétiracétam Teva, veuillez consulter un médecin dès que possible.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Lévétiracétam Teva

Informez votre médecin ou 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

Lévétiracétam Teva 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.

Lévétiracétam Teva contient du sodium

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

Lévétiracétam Teva 500 mg contient de la tartrazine

Lévétiracétam Teva 500 mg contient un agent colorant, la tartrazine (E102), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Lévétiracétam Teva 750 mg contient du jaune orangé-S

Lévétiracétam Teva 750 mg contient un agent colorant, le jaune orangé-S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Lévétiracétam Teva

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez le nombre de comprimés indiqué par votre médecin.

Lévétiracétam Teva doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, approximativement à la même heure chaque jour.

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 1000 mg et 3000 mg par jour.
Quand vous allez prendre Lévétiracétam Teva pour la première fois, votre médecin vous prescrira, pendant 2 semaines, une **dose plus faible** que la dose recommandée, ensuite vous prendrez la dose quotidienne efficace la plus petite.
Par exemple : si votre dose quotidienne est censée être de 1000 mg, vous commencerez par une dose initiale réduite de 1 comprimé de 250 mg le matin et 1 comprimé de 250 mg le soir, suivie d'une augmentation progressive de la dose, par paliers, jusqu'à atteindre la dose de 1000 mg par jour au bout de 2 semaines de traitement.
- **Adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou moins :**
Votre médecin prescrira la forme pharmaceutique la mieux adaptée de lévétiracétam en fonction du poids et de la dose.
- **Posologie chez le nourrisson (1 mois à 23 mois) et l'enfant (2 à 11 ans) pesant moins de 50 kg :**
Votre médecin prescrira la forme pharmaceutique de lévétiracétam la plus adaptée en fonction, de l'âge, du poids et de la dose.

Une solution buvable est une formulation plus adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 ans et aux enfants et adolescents (de 6 à 17 ans) pesant moins de 50 kg et lorsque les comprimés ne permettent pas d'obtenir le bon dosage.

Mode d'administration

Avalez vos comprimés de Lévétiracétam Teva avec une quantité suffisante de liquide (par ex. un verre d'eau). Vous pouvez prendre Lévétiracétam Teva avec ou sans aliments. Après administration orale, le goût amer du lévétiracétam peut être perçu.

Durée de traitement

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

Si vous avez pris plus de Lévétiracétam Teva que vous n'auriez dû

Les effets indésirables possibles après surdosage par Lévétiracétam Teva sont : envie de dormir, agitation, agressivité, diminution de la vigilance, inhibition de la respiration et coma.

Contactez votre médecin si vous avez pris plus de comprimés qu'il ne le fallait. Celui-ci mettra en place le traitement le plus adapté au surdosage.

Si vous oubliez de prendre Lévétiracétam Teva

Contactez votre médecin si vous avez oublié de prendre une ou plusieurs doses.

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lévétiracétam Teva

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

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), un gonflement des ganglions lymphatiques et l'atteinte d'autres systèmes d'organes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [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 étourdissement peuvent être plus fréquents. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

Très fréquents : pouvant survenir chez plus d'1 personne sur 10

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

Fréquents : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 10

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

Peu fréquents : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 100

- diminution du nombre des plaquettes sanguines, diminution du nombre des globules blancs ;
- perte de poids, prise de poids ;
- tentative de suicide et idée suicidaire, trouble mental, comportement anormal, hallucination, colère, confusion, 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 : pouvant survenir au maximum chez 1 patient sur 1000

- 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 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 : 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 ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lévétiracétam Teva

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 l'emballage et la plaquette après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lévétiracétam Teva

- La substance active est lévétiracétam.
Chaque comprimé pelliculé de Lévétiracétam Teva 250, 500, 750, 1000 mg contient 250, 500, 750, 1000 mg de lévétiracétam.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : amidon de maïs, povidone, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, colorants*

* Les colorants sont :

Comprimés pelliculés de 250 mg : bleu brillant FCF (E133) et laque aluminique d'indigotine (E132).

Comprimés pelliculés de 500 mg : laque aluminique d'indigotine (E132), tartrazine (E102) et oxyde de fer jaune (E172).

Comprimés pelliculés de 750 mg : oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) et jaune orangé-S (E110).

Comment se présente Lévétiracétam Teva et contenu de l'emballage extérieur

Lévétiracétam Teva 250 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé bleu, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7285 ».

Lévétiracétam Teva 500 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7286 ».

Lévétiracétam Teva 750 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 » de part et d'autre. L'autre face est gravée « 7287 ».

Lévétiracétam Teva 1000 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue. L'une des faces est gravée avec une barre de cassure et « 9 » et « 3 ». L'autre face est gravée « 7493 ».

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lévétiracétam Teva est disponible en boîtes de 20, 30, 50, 60, 100, 120 et 200 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC-Aluminium et en boîte de 50 × 1 comprimé pelliculé sous plaquettes PVC/PVDC-Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricants

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hongrie

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Pologne

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
République Tchèque

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espagne

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
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

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

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