

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kepra 250 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de lévétiracétam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

De couleur bleue, de forme oblongue, sécable avec la mention "ucb" et "250" gravée sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kepra 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.

Kepra 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

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association pour adulte ( $\geq 18$  ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 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 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de 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 <sup>2</sup> )	Dose et fréquence <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup>	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Keppra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

<sup>(2)</sup> Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(3)</sup> Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(4)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

<sup>(5)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

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

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisée.

### *En monothérapie*

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

Il n'y a pas de donnée disponible.

*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*

Kepra, solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Kepra 100 mg/ml, 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 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. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

### **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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Kepra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

#### Insuffisance rénale

L'administration de Kepra 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).

## 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.

## 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.

La tolérance et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été complètement établies chez le nourrisson âgé de moins d'un an ayant une épilepsie. Seulement 35 nourrissons de moins de 1 an ayant une épilepsie partielle ont été exposés au cours des essais cliniques, parmi eux 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

## 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.

## Anti-acides

Aucune donnée concernant l'influence des anti-acides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible.

## 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

### 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.

## Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>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)
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie



<u>MedDRA SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
<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
<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
<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	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Blessure	

## Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

## 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Keppra.

## 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 : 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. 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, 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 double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

## Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

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 étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour 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 supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

*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 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 biquotidienne.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 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 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 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 Keppra 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 Keppra 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 anti-épileptique inducteur enzymatique.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 foeto-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-foetal 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 ≥ 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>).

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Keppra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Croscarmellose sodique

Macrogol 6000

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

*Pelliculage : Opadry 85F20694 :*

Alcool polyvinyl en partie hydrolysé

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Laque d'indigotine carmin aluminium (E 132).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.



### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

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

Blisters PVC/Alu contenus dans des étuis en carton de 20, 30, 50, 60, 100 comprimés pelliculés et dans des multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée prédécoupée PVC/Alu pour délivrance à l'unité contenue dans des étuis en carton de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les conditionnements ne seront pas commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement**

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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/001  
EU/1/00/146/002  
EU/1/00/146/003  
EU/1/00/146/004  
EU/1/00/146/005  
EU/1/00/146/029  
EU/1/00/146/034

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

## **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>

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 500 mg, comprimé pelliculé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

De couleur jaune, de forme oblongue, sécable avec la mention "ucb" et "500" gravée sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Kepra 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.

Kepra 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

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association pour adulte ( $\geq 18$  ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

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

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

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :

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

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

<sup>(2)</sup> 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) :

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

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de 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 <sup>2</sup> )	Dose et fréquence <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour <sup>(2)(4)</sup>	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Keppra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

<sup>(2)</sup> Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(3)</sup> Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(4)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

<sup>(5)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

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

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisée.

### *En monothérapie*

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

Il n'y a pas de donnée disponible.

*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*

Kepra, solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Kepra 100 mg/ml, 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 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. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

### **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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Kepra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

## Insuffisance rénale

L'administration de Keppra 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).

## 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.

## 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.

La tolérance et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été complètement établies chez le nourrisson âgé de moins d'un an ayant une épilepsie. Seulement 35 nourrissons de moins de 1 an ayant une épilepsie partielle ont été exposés au cours des essais cliniques, parmi eux 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du

lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

#### 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 (éthinyloestradiol 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.

#### Anti-acides

Aucune donnée concernant l'influence des anti-acides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible.

#### 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

## 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.

## Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 ( $< 1/10000$ ).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<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



<u>MedDRA SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
				avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<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/sauts d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
<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	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions,</u>			Blessure	

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
<u>intoxications et complications liées aux procédures</u>				

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

### 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior CheckList d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Keppra.

### 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 : 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. 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 clinique

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

### Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

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 étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour 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 supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

### *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 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 biquotidienne.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement égales à 31 et 43  $\mu\text{g/ml}$  après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 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 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 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 Keppra 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 Keppra 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 anti-épileptique inducteur enzymatique.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 ≥ 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>)

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Kepra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé :*

Croscarmellose sodique

Macrogol 6000

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

*Pelliculage : Opadry 85F32004 :*

Alcool polyvinyl en partie hydrolysé

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 3350



Talc  
Oxyde de fer jaune (E 172).

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

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

Blisters PVC/Alu contenus dans des étuis en carton de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 comprimés pelliculés et dans des multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée prédécoupée PVC/Alu pour délivrance à l'unité contenue dans des étuis en carton de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les conditionnements ne seront pas commercialisés.

## **6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement**

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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/006  
EU/1/00/146/007  
EU/1/00/146/008  
EU/1/00/146/009  
EU/1/00/146/010  
EU/1/00/146/011  
EU/1/00/146/012  
EU/1/00/146/013  
EU/1/00/146/035

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

## **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>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kepra 750 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 0,19 mg de jaune orangé (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

De couleur orange, de forme oblongue, sécable avec la mention “ucb” et “750” gravée sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kepra 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.

Kepra 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

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association pour adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 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 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de 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 <sup>2</sup> )	Dose et fréquence <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour <sup>(2) (4)</sup>	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Keppra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

<sup>(2)</sup> Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(3)</sup> Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(4)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

<sup>(5)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

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

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisée.

### *En monothérapie*

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

Il n'y a pas de donnée disponible.

*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*

Kepra, solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Kepra 100 mg/ml, 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 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. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

### **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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Kepra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

### Insuffisance rénale

L'administration de Keppra 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).

### 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.

### 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.

La tolérance et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été complètement établies chez le nourrisson âgé de moins d'un an ayant une épilepsie. Seulement 35 nourrissons de moins de 1 an ayant une épilepsie partielle ont été exposés au cours des essais cliniques, parmi eux 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

### Excipient

Keppra 750 mg, comprimé pelliculé, contient du colorant E110 qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

## 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.

## Anti-acides

Aucune donnée concernant l'influence des anti-acides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible.

## 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

### 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.

### Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>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)
<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
<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
<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	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Blessure	

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

### 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Keppra.

#### 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 : 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants.

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

### Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

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 étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour 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 supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

*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 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 salivaires et plasmatiques a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaires/plasmatiques de 1 à 1,7 pour la forme comprimée 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 biquotidienne.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 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 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 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 Keppra 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 de Kepra 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 anti-épileptique inducteur enzymatique.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 ≥ 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>)

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Keppra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Croscarmellose sodique  
Macrogol 6000  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

*Pelliculage : Opadry 85F23452 :*

Alcool polyvinyl en partie hydrolysé  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Laque de jaune orangé FCF aluminium (E 110)  
Oxyde de fer rouge (E 172).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

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

Blisters PVC/Alu contenus dans des étuis en carton de 20, 30, 50, 60, 80, 100 comprimés pelliculés et dans des multi-paks contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée prédécoupée PVC/Alu pour délivrance à l'unité contenue dans des étuis en carton de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les conditionnements ne seront pas commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement**

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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/014  
EU/1/00/146/015  
EU/1/00/146/016  
EU/1/00/146/017  
EU/1/00/146/018  
EU/1/00/146/019  
EU/1/00/146/028  
EU/1/00/146/036

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

**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>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kepra 1000 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de lévétiracétam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

De couleur blanche, de forme oblongue, sécable avec la mention “ucb” et “1000” gravée sur une face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kepra 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.

Kepra 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

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association pour adulte ( $\geq 18$  ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 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 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de 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 <sup>2</sup> )	Dose et fréquence <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour <sup>(2) (4)</sup>	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Keppra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

<sup>(2)</sup> Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(3)</sup> Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(4)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

<sup>(5)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

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

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisée.

### *En monothérapie*

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

Il n'y a pas de donnée disponible.

*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*

Kepra, solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Kepra 100 mg/ml, 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 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. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

### **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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Kepra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

## Insuffisance rénale

L'administration de Keppra 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).

## 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.

## 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.

La tolérance et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été complètement établies chez le nourrisson âgé de moins d'un an ayant une épilepsie. Seulement 35 nourrissons de moins de 1 an ayant une épilepsie partielle ont été exposés au cours des essais cliniques, parmi eux 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du



lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

#### 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 (éthinyloestradiol 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.

#### Anti-acides

Aucune donnée concernant l'influence des anti-acides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible.

#### 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

## 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.

## Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>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)
<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
<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
<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

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>			Faiblesse musculaire, myalgie	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Blessure	

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

### 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Kepra.

#### 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 : 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. 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, 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 double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

### Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

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 étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour 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 supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

*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 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 salivaires et plasmatiques a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salivaires/plasmatiques 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 biquotidienne.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 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 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 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 Keppra 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 Keppra 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 anti-épileptique inducteur enzymatique.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 ≥ 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>)

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Kepra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Croscarmellose sodique

Macrogol 6000

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

*Pelliculage : Opadry 85F18422 :*

Alcool polyvinyl en partie hydrolysé

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol 3350

Talc.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

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

Blisters PVC/Alu contenus dans des étuis en carton de 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimés pelliculés et dans des multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée prédécoupée PVC/Alu pour délivrance à l'unité contenue dans des étuis en carton de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les conditionnements ne seront pas commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement**

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**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche, 60

B-1070 Bruxelles

Belgique

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

EU/1/00/146/020

EU/1/00/146/021

EU/1/00/146/022  
EU/1/00/146/023  
EU/1/00/146/024  
EU/1/00/146/025  
EU/1/00/146/026  
EU/1/00/146/037

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

**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>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kepra 100 mg/ml solution buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam

### Excipients à effet notable:

Chaque ml contient 2,7 mg de méthylparahydroxybenzoate (E 218), 0,3 mg de propylparahydroxybenzoate (E216) et 300 mg de maltitol liquide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.  
Solution incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kepra 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.

Kepra 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

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association pour adulte ( $\geq 18$  ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 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 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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) :

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

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant de 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 <sup>2</sup> )	Dose et fréquence <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour <sup>(2) (4)</sup>	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Kepra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

<sup>(2)</sup> Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(3)</sup> Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.

<sup>(4)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée.

<sup>(5)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

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

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

### En monothérapie

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

Il n'y a pas de donnée disponible.

### 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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Kepra 100 mg/ml, 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 âgé de 1 mois à moins de 6 mois.

La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg 2 fois par jour.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 21 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations ou diminutions de doses ne doivent pas dépasser 7 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée.

Le traitement chez le nourrisson doit être initié avec Kepra 100 mg/ml, solution buvable.

### Recommandations posologiques chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois :

Poids	Dose initiale : 7 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 21 mg/kg 2 fois par jour
4 kg	28 mg (0,3 ml) 2 fois par jour	84 mg (0,85 ml) 2 fois par jour
5 kg	35 mg (0,35 ml) 2 fois par jour	105 mg (1,05 ml) 2 fois par jour
7 kg	49 mg (0,5 ml) 2 fois par jour	147 mg (1,5 ml) 2 fois par jour

Trois présentations sont disponibles:

- flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 10 ml (contenant jusqu'à 1000 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,25 ml (correspondant à 25 mg). Cette présentation doit être prescrite pour les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes.
- flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 3 ml (contenant jusqu'à 300 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,1 ml (correspondant à 10 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson et chez le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans.



- flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 1 ml (contenant jusqu'à 100 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,05 ml (correspondant à 5 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois.

#### Mode d'administration

La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon et peut être prise pendant ou en dehors des repas. Une seringue pour administration orale graduée, un adaptateur pour seringue et une notice contenant le mode d'emploi sont fournis avec Keppra.

La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

### **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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Keppra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg 2 fois par jour toutes les deux semaines).

#### Insuffisance rénale

L'administration de Keppra 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).

#### 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.

#### 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.

La tolérance et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été complètement établies chez le nourrisson âgé de moins d'un an ayant une épilepsie. Seulement 35 nourrissons de moins de 1 an ayant une

épilepsie partielle ont été exposés au cours des essais cliniques, parmi eux 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

### Excipients

Keppra 100 mg/ml solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216) qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).

Il contient également du maltitol liquide; les patients souffrant d'intolérance au fructose (maladie métabolique héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

### Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

### 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 (éthinyloestradiol 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.

### Anti-acides

Aucune donnée concernant l'influence des anti-acides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible.

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 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

### 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.

### Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
<u>Infections et infestations</u>	<u>Rhinopharyngite</u>			<u>Infection</u>
<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)
<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
<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
<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	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Blessure	

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

#### 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Keppra.

### 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 : 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. 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, 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 double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

## Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

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 étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour 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 supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

*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 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 biquotidienne.

Les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement égales à 31 et 43  $\mu\text{g/ml}$  après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 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 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 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 Keppra 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 de Keppra 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 anti-épileptique inducteur enzymatique.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 ≥ 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>)

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Keppra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium  
Acide citrique monohydraté  
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)  
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216)  
Glycyrrhizinate d'ammonium  
Glycérol (E 422)  
Maltitol liquide (E 965)  
Acésulfame de potassium (E 950)  
Arôme raisin  
Eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.  
Après première ouverture : 7 mois

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

A conserver dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

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

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

Flacon en verre brun (type III) de 150 ml muni d'une capsule blanche d'inviolabilité résistant aux enfants (polypropylène) dans un étui cartonné, contenant également une seringue doseuse de 3 ml graduée (polypropylène, polyéthylène) et un adaptateur pour seringue (polyéthylène).

Flacon en verre brun (type III) de 150 ml muni d'une capsule blanche d'inviolabilité résistant aux enfants (polypropylène) dans un étui cartonné, contenant également une seringue doseuse de 1 ml graduée (polypropylène, polyéthylène) et un adaptateur pour seringue (polyéthylène).

## **6.6 Précautions particulières d'emploi et autre traitement**

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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/ 027  
EU/1/00/146/031  
EU/1/00/146/032

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

## **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>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kepra 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).

Limpide, incolore, concentrée.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kepra 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.

Kepra 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 Kepra est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*En monothérapie pour adulte et adolescent à partir de 16 ans*

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

*Traitement en association, pour adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

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

#### 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.

#### 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 1 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1 000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 à 1 000 mg une fois par jour <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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) :

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

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) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour <sup>(1) (2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m<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 Kepra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.

Il n'y a pas de donnée disponible.



*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 2 fois par jour.

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

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

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

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

<sup>(1)</sup> Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Keppra 100 mg/ml, 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 Keppra 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

Le traitement par Keppra peut être instauré soit par voie intraveineuse soit par voie orale.

Le passage de la voie orale à la voie intraveineuse et inversement peut se faire directement sans contrôle des taux plasmatiques de lévétiracétam. La dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

Keppra 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**

#### Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Keppra doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour, toutes les deux à quatre semaines ; chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg, diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines).

### Insuffisance rénale

L'administration de Keppra 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).

### 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.

### 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 Keppra 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 de Keppra.

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. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres

médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

#### 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 (éthinyloestradiol 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 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données post-commercialisation de différents registres grossesses prospectifs ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. Les thérapies comprenant plusieurs antiépileptiques sont associées à un risque plus élevé de malformations congénitales que les monothérapies, c'est pourquoi une monothérapie doit être envisagée. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Sauf en cas de nécessité clinique, Keppra n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, 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. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

#### 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.

#### Fécondité

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**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 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. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. 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. La 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 SOC</u>	<u>Catégories de fréquence</u>			
	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>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)
<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

<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	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision trouble	
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige		
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux		
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
<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	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue		
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Blessure	

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. 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.

### 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 (60) 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.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra 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 Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra 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 Keppra.

### 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 mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants. 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 double aveugle contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

### Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur 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.

*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 intra- et inter-individuelle. 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 2 fois par jour pendant 4 jours. Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nyctéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez le volontaire sain et le patient épileptique.

## Adultes et adolescents

### Distribution

Le pic de concentration plasmatique (C<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 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 Keppra 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 Keppra en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

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

### Insuffisance hépatique

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

### Population pédiatrique

#### *Enfant (4 à 12 ans)*

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant après administration intra-veineuse. Toutefois, sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques du lévétiracétam, des données pharmacocinétiques chez l'adulte après administration intra-veineuse 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 intra-veineuse 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 pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou 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 ≥ 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>).

#### Evaluation du risque environnemental

L'utilisation de Keppra en conformité avec les informations du produit n'est pas susceptible d'avoir un impact environnemental inacceptable (voir rubrique 6.6).

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium  
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

2 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

Flacon de verre (type I) de 5 ml fermé par un bouchon de caoutchouc en chlorobutyl gris avec une face en téflon ou un bouchon de caoutchouc en chlorobutyl gris nu, et scellé par une capsule Aluminium/Polypropylène.

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 Kepra 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 Kepra 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	2 fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	3000 mg/jour

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

La solution à diluer de Kepra est compatible physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures, stockée dans des sacs en PVC à une température contrôlée de 15° à 25°C quand elle est mélangée avec les solvants suivants :

- Sérum physiologique (0,9 %) pour injection
- Lactate de Ringer pour injection
- Dextrose 5 % 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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/030  
EU/1/00/146/033

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000  
Date de dernier renouvellement : 29 septembre 2010

**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 DE LA LIBÉRATION 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 LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

### Comprimés pelliculés

UCB Pharma SA	ou	Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Chemin du Foriest		Via Praglia, 15
B-1420 Braine l'Alleud		I-10044 Pianezza
Belgique		Italie

### Solution à diluer pour perfusion

UCB Pharma SA	ou	Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Chemin du Foriest		Via Praglia, 15
B-1420 Braine l'Alleud		I-10044 Pianezza
Belgique		Italie

### Solution buvable

NextPharma SAS  
17, Route de Meulan  
F-78520 Limay  
France

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

## **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**

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

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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



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

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîte de 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 200 (2 x 100)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 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**

20 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
Multi-pack : 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**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**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché  
UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/001 20 comprimés  
EU/1/00/146/002 30 comprimés  
EU/1/00/146/003 50 comprimés  
EU/1/00/146/004 60 comprimés  
EU/1/00/146/005 100 comprimés  
EU/1/00/146/029 200 comprimés (2 boîtes de 100)  
EU/1/00/146/034 100 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 250 mg  
Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée 100 x 1 comprimé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Conditionnement intermédiaire de 100 comprimés pour une boîte de 200 (2 x 100) comprimés

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Keppra 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**

100 comprimés pelliculés  
Partie d'un multi-pack, ne peut être vendu séparément.

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 250 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**  
Blister aluminium/PVC

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 250 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Logo UCB.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîte de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120, 200 (2 x 100)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Keppra 500 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
120 comprimés pelliculés  
Multi-pack : 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/006 *10 comprimés*  
EU/1/00/146/007 *20 comprimés*  
EU/1/00/146/008 *30 comprimés*  
EU/1/00/146/009 *50 comprimés*  
EU/1/00/146/010 *60 comprimés*  
EU/1/00/146/011 *100 comprimés*  
EU/1/00/146/012 *120 comprimés*  
EU/1/00/146/013 *200 comprimés (2 boîtes de 100)*  
EU/1/00/146/035 *100 x 1 comprimé*

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 500 mg  
Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée *100 x 1 comprimé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Conditionnement intermédiaire de 100 comprimés pour une boîte de 200 (2 x 100) comprimés

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Keppra 500 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés  
Partie d'un multi-pack, ne peut être vendu séparément.

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 500 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**  
Blister Aluminium/PVC

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 500 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Logo UCB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Boîte de 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1), 200 (2 x 100)

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 750 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Présence de jaune orangé (E 110). Lire la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
80 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
Multi-pack : 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/014 20 comprimés  
EU/1/00/146/015 30 comprimés  
EU/1/00/146/016 50 comprimés  
EU/1/00/146/017 60 comprimés  
EU/1/00/146/018 80 comprimés  
EU/1/00/146/019 100 comprimés  
EU/1/00/146/028 200 comprimés (2 boîtes de 100)  
EU/1/00/146/036 100 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 750 mg  
Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée 100 x 1 comprimé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Conditionnement intermédiaire de 100 comprimés pour une boîte de 200 (2 x 100) comprimés

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Keppra 750 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Présence de jaune orangé (E110). Lire la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés  
Partie d'un multi-pack, ne peut être vendu séparément.

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 750 mg



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**  
Blister aluminium/PVC

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 750 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Logo UCB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 200 (2 x 100)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Keppra 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**

10 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
100 x 1 comprimé pelliculé  
Multipack : 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/020 10 comprimés  
EU/1/00/146/021 20 comprimés  
EU/1/00/146/022 30 comprimés  
EU/1/00/146/023 50 comprimés  
EU/1/00/146/024 60 comprimés  
EU/1/00/146/025 100 comprimés  
EU/1/00/146/026 200 comprimés (2 boîtes de 100)  
EU/1/00/146/037 100 x 1 comprimé

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 1000 mg  
Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée 100 x 1 comprimé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Conditionnement intermédiaire de 100 comprimés pour une boîte de 200 (2 x 100) comprimés

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 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**

100 comprimés pelliculés  
Partie d'un multi-pack, ne peut être vendu séparément.

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

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**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**

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 1000 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**  
Blister aluminium/PVC

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kepra 1000 mg comprimés pelliculés  
Lévétiracétam

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

Logo UCB

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**Flacon de 300 ml.**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kepra 100 mg/ml solution buvable  
Lévétiracétam  
Pour adulte et enfant de 4 ans et plus.

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

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient E 216, E 218 et maltitol liquide. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

300 ml, solution buvable.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Utiliser la seringue de 10 ml contenue dans la boîte.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

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

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

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/027

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 100 mg/ml *uniquement pour le carton extérieur*



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

**Flacon de 150 ml.**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kepra 100 mg/ml solution buvable  
Lévétiracétam  
Pour enfant de 6 mois à moins de 4 ans.

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

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient E 216, E 218 et maltitol liquide. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

150 ml, solution buvable.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Utiliser la seringue de 3 ml contenue dans la boîte.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

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

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

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/031

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 100 mg/ ml *uniquement pour le carton extérieur*

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

**Flacon de 150 ml.**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kepra 100 mg/ml solution buvable.  
Lévétiracétam  
Pour enfant à partir de 1 mois à moins de 6 mois.

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

Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient E 216, E 218 et maltitol liquide. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

150 ml, solution buvable.

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

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Utiliser la seringue de 1 ml contenue dans la boîte.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

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

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

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/032

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

Kepra 100 mg/ml *uniquement pour le carton extérieur*

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

**Boîte de 10 flacons**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Kepra 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 ml de lévétiracétam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Les autres excipients sont : acétate de sodium, 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**

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
Utiliser immédiatement après dilution.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

UCB Pharma SA  
Allée de la recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/00/146/030 (*bouchon avec une face en téflon*)  
EU/1/00/146/033 (*bouchon nu*)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

**Flacon de 5 ml**

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

KEPPRA 100 mg/ml concentré stérile  
Lévétiracétam  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP :  
Utiliser immédiatement après dilution.

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

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

500 mg/5 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**



## Notice : information du patient

**Keppra 250 mg comprimé pelliculé**  
**Keppra 500 mg comprimé pelliculé**  
**Keppra 750 mg comprimé pelliculé**  
**Keppra 1000 mg comprimé pelliculé**

Lévétiracétam

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament 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 leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- 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 section 4.

**Que contient cette notice :**

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

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

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

Keppra est utilisé :

- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, pour traiter les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- 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 de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie myoclonique juvénile,
  - les crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Keppra**

**Ne prenez jamais Keppra**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au lévétiracétam 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 Keppra

- 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.

- si vous observez une augmentation de la sévérité des crises (une augmentation du nombre de crises), contactez votre médecin.
- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme Keppra ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si vous présentez des symptômes de dépression et/ou des idées suicidaires, contactez votre médecin.

### **Autres médicaments et Keppra**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Keppra avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Vous pouvez prendre Keppra au cours ou en dehors des repas. Par précaution, ne prenez pas de boissons alcoolisées pendant votre traitement avec Keppra.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, informez votre médecin.

Keppra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Un risque d'anomalie congénitale pour l'enfant à naître ne peut être complètement exclu. Keppra a montré des effets indésirables sur la reproduction lors d'études chez l'animal à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires pour contrôler vos crises.

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Keppra peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine, car Keppra 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.

### **Les comprimés de Keppra 750 mg contiennent du jaune orangé FCF (E 110).**

Le colorant jaune orangé FCF (E 110) peut provoquer des réactions allergiques.

Les autres dosages de Keppra comprimé ne contiennent pas cette substance.

## **3. Comment prendre Keppra**

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.

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

Prenez le nombre de comprimés indiqué par votre médecin.

### ***Monothérapie***

#### **Posologie chez l'adulte et l'adolescent (à partir de l'âge de 16 ans) :**

Posologie usuelle : comprise entre 1000 mg et 3000 mg par jour.

Quand vous allez prendre Keppra pour la première fois, votre médecin vous prescrira une **dose plus faible** que la dose recommandée pendant 2 semaines, ensuite vous prendrez la dose usuelle efficace la plus petite.

*Par exemple : si votre dose quotidienne est de 1000 mg, vous devriez prendre 2 comprimés de 250 mg le matin et 2 comprimés de 250 mg le soir.*

### **Traitement en association**

- **Posologie chez l'adulte et l'adolescent (12 à 17 ans) de 50 kg ou plus :**  
Posologie usuelle : comprise entre 1000 mg et 3000 mg par jour.  
*Par exemple : si votre dose quotidienne est de 1000 mg, vous devriez prendre 2 comprimés de 250 mg le matin et 2 comprimés de 250 mg le soir.*
- **Posologie chez le nourrisson (6 à 23 mois), l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) de moins de 50 kg :**  
Votre médecin prescrira la forme pharmaceutique la mieux adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la dose.  
  
Keppra 100 mg/ml, solution buvable est une présentation plus adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de six ans.  
  
Posologie usuelle : comprise entre 20 mg/kg de poids corporel et 60 mg/kg de poids corporel par jour.  
*Exemple : si la dose quotidienne est de 20 mg/kg de poids corporel par jour, vous devriez donner à votre enfant de 25 kg, un comprimé de 250 mg le matin et un comprimé de 250 mg le soir.*
- **Posologie chez le nourrisson (1 mois à moins de 6 mois) :**  
Keppra 100 mg/ml, solution buvable est une présentation plus appropriée aux nourrissons.

### **Mode d'administration :**

Avalez vos comprimés de Keppra avec une quantité suffisante de liquide (par ex. un verre d'eau).

### **Durée de traitement :**

- Keppra est un traitement chronique. Vous devez poursuivre votre traitement par Keppra 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 votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec Keppra, il vous donnera les instructions concernant l'arrêt progressif du médicament.

### **Si vous avez pris plus de Keppra que vous n'auriez dû :**

Les effets indésirables possibles après surdosage 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 Keppra :**

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

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé oublié.

### **Si vous arrêtez de prendre Keppra :**

En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Keppra doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation de la fréquence des crises convulsives.

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.

Certains des effets indésirables tels que l'envie de dormir, la fatigue et l'étourdissement peuvent être plus fréquents au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

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

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

**Fréquents** : pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100

- anorexie (perte d'appétit) ;
- dépression, hostilité ou agressivité, anxiété, insomnie, nervosité ou irritabilité ;
- convulsion, trouble de l'équilibre, étourdissement (sensation vertigineuse), léthargie, 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 chez 1 à 10 patients sur 1000

- 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 ;
- anomalies des tests de la fonction hépatique ;
- perte de cheveux, eczéma, prurit ;
- faiblesse musculaire, myalgie (douleur musculaire) ;
- blessure.

**Rares** : pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000

- infection ;
- diminution de tous les types de cellules sanguines ;
- réaction d'hypersensibilité grave (DRESS) ;
- 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) ;
- spasmes musculaires incontrôlables affectant la tête, le torse et les membres, difficultés à contrôler les mouvements, hyperkinésie (hyperactivité) ;
- pancréatite ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- éruption au niveau de la peau, pouvant former des cloques et se présenter sous la forme de petites cocardes (un bouton central foncé entouré d'une zone plus claire et d'un anneau sombre en bordure)(érythème multiforme), éruption généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson), et une forme plus grave entraînant un décollement de la peau sur plus de 30% de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, 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 Keppra**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte en carton et la plaquette thermoformée après EXP :.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du 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**

### **Que contient Keppra**

La substance active est dénommée lévétiracétam.

Un comprimé de Keppra 250 mg contient 250 mg de lévétiracétam.

Un comprimé de Keppra 500 mg contient 500 mg de lévétiracétam.

Un comprimé de Keppra 750 mg contient 750 mg de lévétiracétam.

Un comprimé de Keppra 1000 mg contient 1000 mg de lévétiracétam.

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, macrogol 6000, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : alcool de polyvinyle en partie hydrolysé, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, colorants\*

\* Les colorants sont :

Comprimé de 250 mg : laque aluminium indigo carmin (E 132)

Comprimé de 500 mg : oxyde de fer jaune (E172)

Comprimé de 750 mg : jaune orangé FCF (E110), oxyde de fer rouge (E172)

Comprimé de 1000 mg : pas de colorant additionnel

### **Qu'est-ce que Keppra et contenu de l'emballage extérieur**

Keppra 250 mg : les comprimés pelliculés sont bleus, oblongs, sécables et embossés avec le code « ucb » et « 250 » sur une face.

Keppra 500 mg : les comprimés pelliculés sont jaunes, oblongs, sécables et embossés avec le code « ucb » et « 500 » sur une face.

Keppra 750 mg : les comprimés pelliculés sont orange, oblongs, sécables et embossés avec le code « ucb » et « 750 » sur une face.

Keppra 1000 mg : les comprimés pelliculés sont blancs, oblongs, sécables et embossés avec le code « ucb » et « 1000 » sur une face.

Les comprimés de Kepra sont conditionnés en plaquettes thermoformées contenues dans des boîtes en carton contenant :

- 250 mg : 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimés pelliculés et en multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.
- 500 mg : 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 comprimés pelliculés et en multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.
- 750 mg : 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 comprimés pelliculés et en multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.
- 1000 mg : 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimés pelliculés et en multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Les présentations 100 x 1 comprimé pelliculé sont disponibles en plaquettes thermoformées prédécoupées PVC/Aluminium pour délivrance à l'unité. Toutes les autres présentations sont disponibles en plaquettes thermoformées standard PVC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : UCB Pharma SA, Allée de la recherche 60, B- 1070 Bruxelles, Belgique

Fabricants : UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine l'Alleud, Belgique.

ou Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italie

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**

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

#### **Eesti**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (1) 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/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>

## Notice : information du patient

### Keppra 100 mg/ml solution buvable

Lévétiracétam

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament 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 leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- 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 section 4.

#### Que contient cette notice :

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

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

Keppra 100 mg/ml solution buvable est un médicament antiépileptique (médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie).

Keppra est utilisé :

- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, pour traiter les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- 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 de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie myoclonique juvénile,
  - les crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Keppra

##### Ne prenez jamais Keppra

- si vous êtes allergique (hypersensible) au lévétiracétam 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 Keppra

- 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.
- si vous observez une augmentation de la sévérité des crises (une augmentation du nombre de crises), contactez votre médecin.



- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme Keppra ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si vous présentez des symptômes de dépression et/ou des idées suicidaires, contactez votre médecin.

### **Autres médicaments et Keppra**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Keppra avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Vous pouvez prendre Keppra au cours ou en dehors des repas. Par précaution, ne prenez pas de boissons alcoolisées pendant votre traitement avec Keppra.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, informez votre médecin.

Keppra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Un risque d'anomalie congénitale pour l'enfant à naître ne peut être complètement exclu. Keppra a montré des effets indésirables sur la reproduction lors d'études chez l'animal à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires pour contrôler vos crises.

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Keppra peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine, car Keppra 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.

### **Informations importantes concernant certains composants de Keppra**

Keppra solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E 216), qui peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être retardées).

Keppra, solution buvable contient aussi du maltitol. Si vous souffrez d'intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Keppra**

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.

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

Prenez la solution buvable selon les instructions de votre médecin.

### ***Monothérapie***

#### **Posologie chez l'adulte et l'adolescent (à partir de l'âge de 16 ans) :**

Posologie usuelle : comprise entre 10 ml (1000 mg) et 30 ml (3000 mg) chaque jour, répartie en 2 prises par jour.

Quand vous allez prendre Keppra pour la première fois, votre médecin vous prescrira une **dose plus faible** que la dose recommandée pendant 2 semaines, ensuite vous prendrez la dose usuelle efficace la plus petite.

### Traitement en association

#### Posologie chez l'adulte et l'adolescent (12 à 17 ans) de 50 kg ou plus :

Posologie usuelle : comprise entre 10 ml (1000 mg) et 30 ml (3000 mg) chaque jour, répartie en 2 prises par jour.

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

Votre médecin prescrira la forme pharmaceutique la mieux adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

Posologie usuelle : comprise entre 0,2 ml (20 mg) et 0,6 ml (60 mg) par kg de poids corporel chaque jour, répartie en 2 doses par jour. La quantité exacte de solution buvable devra être délivrée à l'aide de la seringue fournie dans la boîte en carton.

Poids	Dose initiale: 0.1 ml/kg 2 fois par jour	Dose maximale: 0.3 ml/kg 2 fois par jour
6 kg	0,6 ml 2 fois par jour	1,8 ml 2 fois par jour
8 kg	0,8 ml 2 fois par jour	2,4 ml 2 fois par jour
10 kg	1 ml 2 fois par jour	3 ml 2 fois par jour
15 kg	1,5 ml 2 fois par jour	4,5 ml 2 fois par jour
20 kg	2 ml 2 fois par jour	6 ml 2 fois par jour
25 kg	2,5 ml 2 fois par jour	7,5 ml 2 fois par jour
A partir de 50 kg	5 ml 2 fois par jour	15 ml 2 fois par jour

#### Posologie chez le nourrisson (1 mois à moins de 6 mois) :

Posologie usuelle : entre 0,14 ml (14 mg) et 0,42 ml (42 mg) par kg de poids corporel chaque jour, réparti en 2 prises par jour. La quantité exacte de solution buvable devra être délivrée à l'aide de la seringue fournie dans la boîte en carton.

Poids	Dose initiale: 0.07 ml/kg 2 fois par jour	Maximum dose: 0.21 ml/kg 2 fois par jour
4 kg	0,3 ml 2 fois par jour	0,85 ml 2 fois par jour
5 kg	0,35 ml 2 fois par jour	1,05 ml 2 fois par jour
6 kg	0,45 ml 2 fois par jour	1,25 ml 2 fois par jour
7 kg	0,5 ml 2 fois par jour	1,5 ml 2 fois par jour

#### Mode d'administration :

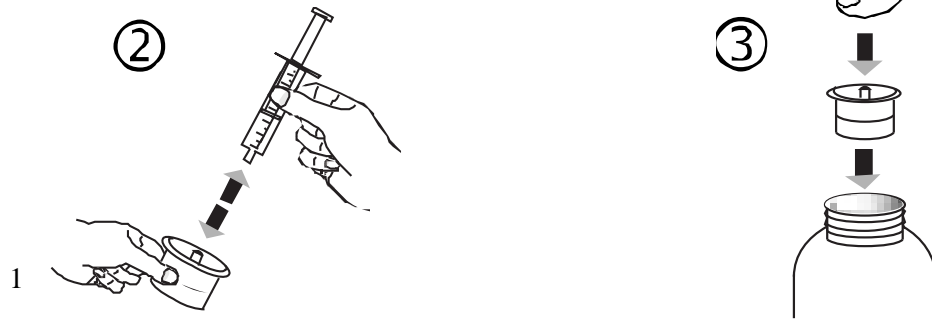
Kepra solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon.

Mode d'emploi:

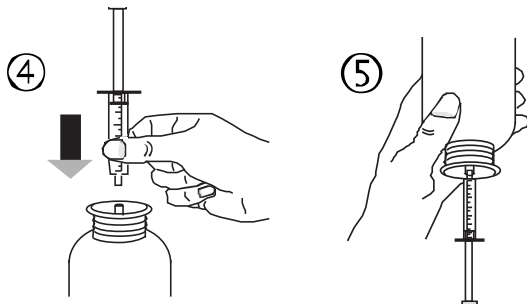
- Ouvrir le flacon: appuyer sur le bouchon et tourner-le dans le sens opposé des aiguilles d'une montre (figure 1).



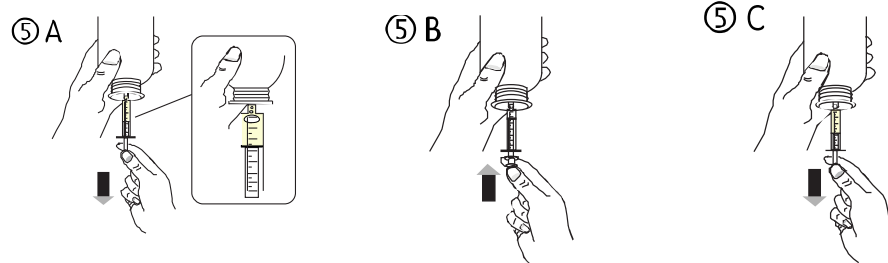
- Séparer l'adaptateur de la seringue (figure 2). Insérer l'adaptateur dans le col du flacon. (figure 3). S'assurer qu'il soit bien fixé.



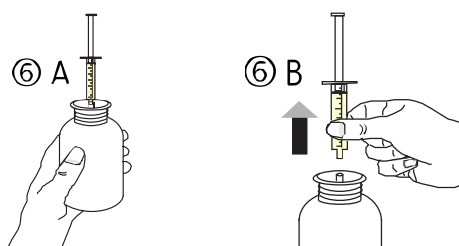
- Prendre la seringue doseuse graduée et la mettre dans l'ouverture de l'adaptateur (figure 4). Retourner le flacon (figure 5).



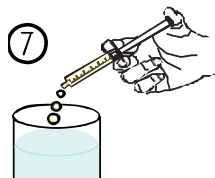
- Remplir la seringue avec une petite quantité de solution en tirant sur le piston (figure 5A), puis pousser le piston afin d'éliminer une possible bulle d'air (figure 5B). Tirer le piston jusqu'au trait de graduation correspondant à la quantité en millilitres (ml) prescrite par votre médecin (figure 5C).



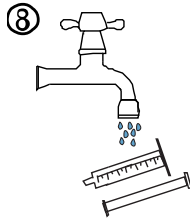
- Retourner le flacon dans le bon sens (figure 6A). Retirer la seringue de l'adaptateur (figure 6B).



- Vider le contenu de la seringue dans un verre d'eau ou dans un biberon en poussant le piston jusqu'au bout de la seringue (figure 7).



- Boire la totalité du verre/biberon.
- Fermer le flacon avec le bouchon en plastique.
- Laver la seringue doseuse à l'eau uniquement (figure 8)



#### **Durée de traitement :**

- Keppra est un traitement chronique. Vous devez poursuivre votre traitement par Keppra 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 votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec Keppra, il vous donnera les instructions concernant l'arrêt progressif du médicament.

#### **Si vous avez pris plus de Keppra que vous n'auriez dû :**

Les effets indésirables possibles après surdosage 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 Keppra qu'il ne le fallait. Celui-ci mettra en place le traitement le plus adapté au surdosage.

#### **Si vous oubliez de prendre Keppra :**

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

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

#### **Si vous arrêtez de prendre Keppra :**

En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Keppra doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation de la fréquence des crises convulsives.

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.

Certains des effets indésirables tels que l'envie de dormir, la fatigue et l'étourdissement peuvent être plus fréquents au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

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

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

**Fréquents :** pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100

- anorexie (perte d'appétit) ;
- dépression, hostilité ou agressivité, anxiété, insomnie, nervosité ou irritabilité ;

- convulsion, trouble de l'équilibre, étourdissement (sensation vertigineuse), léthargie, 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 chez 1 à 10 patients sur 1000

- 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 ;
- anomalies des tests de la fonction hépatique ;
- perte de cheveux, eczéma, prurit ;
- faiblesse musculaire, myalgie (douleur musculaire) ;
- blessure.

**Rares :** pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000

- infection ;
- diminution de tous les types de cellules sanguines ;
- réaction d'hypersensibilité grave (DRESS) ;
- 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) ;
- spasmes musculaires incontrôlables affectant la tête, le torse et les membres, difficultés à contrôler les mouvements, hyperkinésie (hyperactivité) ;
- pancréatite ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- éruption au niveau de la peau, pouvant former des cloques et se présenter sous la forme de petites cocardes (un bouton central foncé entouré d'une zone plus claire et d'un anneau sombre en bordure)(érythème multiforme), éruption généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson), et une forme plus grave entraînant un décollement de la peau sur plus de 30% de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, 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 Keppra**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte en carton et le flacon après EXP :.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.  
Après ouverture, la solution peut être utilisée pendant 7 mois.

En raison de la sensibilité du médicament à la lumière, à conserver dans l'emballage d'origine.

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**

### **Que contient Keppra**

La substance active est dénommée lévétiracétam. Chaque millilitre contient 100 mg de lévétiracétam.

Les autres composants sont : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), glycyrrhizinate d'ammonium, glycérol (E 422), maltitol liquide (E 965), acésulfame de potassium (E 950), arôme raisin, eau purifiée.

### **Qu'est-ce que Keppra et contenu de l'emballage extérieur**

Keppra 100 mg/ml, solution buvable est un liquide incolore.

Le flacon en verre de 300 ml de Keppra (pour enfant à partir de 4 ans, adolescent et adulte) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 10 ml (graduée tous les 0,25 ml) et un adaptateur pour la seringue.

Le flacon en verre de 150 ml de Keppra (pour nourrisson et jeune enfant à partir de 6 mois et jusqu'à moins de 4 ans) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 3 ml (graduée tous les 0,1 ml) et un adaptateur pour la seringue.

Le flacon en verre de 150 ml de Keppra (pour nourrisson à partir de 1 mois jusqu'à moins de 6 mois) est conditionné dans une boîte en carton contenant une seringue pour administration orale de 1 ml (graduée tous les 0,05 ml) et un adaptateur pour la seringue.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

Fabricant : NextPharma SAS, 17, route de Meulan, F-78520 Limay, France.

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**

UCB Pharma SA/NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Lietuva**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (1) 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.  
Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/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>

## Notice : information du patient

### Keppra 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..**

- 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 leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- 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 section 4.

#### **Que contient cette notice :**

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

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

Keppra solution à diluer pour perfusion est un médicament antiépileptique (médicament utilisé pour traiter les crises d'épilepsie).

Keppra est utilisé :

- seul, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, pour traiter les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- 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 de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie myoclonique juvénile,
  - les crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, ayant une épilepsie généralisée idiopathique.

La solution à diluer Keppra est une alternative pour les patients chez lesquels l'administration de la forme orale de Keppra est temporairement impossible.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Keppra**

##### **Ne prenez jamais Keppra**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au lévétiracétam 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 Keppra

- 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.
- si vous observez une augmentation de la sévérité des crises (une augmentation du nombre de crises), contactez votre médecin.
- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme Keppra ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si vous présentez des symptômes de dépression et/ou des idées suicidaires, contactez votre médecin.

### **Autres médicaments et Keppra**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Keppra avec des aliments, des boissons et de l'alcool**

Vous pouvez prendre Keppra au cours ou en dehors des repas. Par précaution, ne prenez pas de boissons alcoolisées pendant votre traitement avec Keppra.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, informez votre médecin.

Keppra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Un risque d'anomalie congénitale pour l'enfant à naître ne peut être complètement exclu. Keppra a montré des effets indésirables sur la reproduction lors d'études chez l'animal à des doses plus élevées que celles qui sont nécessaires pour contrôler vos crises.

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Keppra peut altérer votre capacité à conduire ou à manipuler un outil ou une machine car Keppra 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.

### **Keppra contient du sodium.**

Une dose maximale de Keppra 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 Keppra**

Un médecin ou une infirmière vous administrera Keppra sous forme de perfusion intraveineuse. Keppra doit être administré 2 fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, approximativement à la même heure chaque jour.

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

### ***Monothérapie***

#### **Posologie chez l'adulte et l'adolescent (à partir de l'âge de 16 ans) :**

Posologie usuelle : comprise entre 1000 mg et 3000 mg par jour.

Quand vous allez prendre Keppra pour la première fois, votre médecin vous prescrira une **dose plus faible** que la dose recommandée pendant 2 semaines, ensuite vous prendrez la dose usuelle efficace la plus petite.

### ***Traitement en association***

#### **Posologie chez l'adulte et l'adolescent (12 à 17 ans) de 50 kg ou plus :**

Posologie usuelle : comprise entre 1000 mg et 3000 mg par jour.

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

Posologie usuelle : 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 :**

Keppra sera dilué 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 Keppra figurent au paragraphe 6.

#### **Durée de traitement :**

- Keppra est un traitement chronique. Vous devez poursuivre votre traitement par Keppra 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 votre médecin décide d'arrêter votre traitement avec Keppra, il vous donnera les instructions concernant l'arrêt progressif du médicament.
- Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration intraveineuse de Keppra pour une période supérieure à 4 jours.

#### **Si vous arrêtez de prendre Keppra :**

En cas d'arrêt de traitement, comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, Keppra doit être arrêté progressivement afin d'éviter l'augmentation de la fréquence des crises convulsives.

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.

Certains des effets indésirables tels que l'envie de dormir, la fatigue et l'étourdissement peuvent être plus fréquents au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose. Ces effets devraient cependant diminuer avec le temps.

#### **Très fréquents :** pouvant survenir chez plus d'1 patient sur 10

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

#### **Fréquents :** pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 100

- anorexie (perte d'appétit) ;
- dépression, hostilité ou agressivité, anxiété, insomnie, nervosité ou irritabilité ;
- convulsion, trouble de l'équilibre, étourdissement (sensation vertigineuse), léthargie, 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 chez 1 à 10 patients sur 1000

- 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 ;
- anomalies des tests de la fonction hépatique ;
- perte de cheveux, eczéma, prurit ;
- faiblesse musculaire, myalgie (douleur musculaire) ;
- blessure.

**Rares :** pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10 000

- infection ;
- diminution de tous les types de cellules sanguines ;
- réaction d'hypersensibilité grave (DRESS) ;
- 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) ;
- spasmes musculaires incontrôlables affectant la tête, le torse et les membres, difficultés à contrôler les mouvements, hyperkinésie (hyperactivité) ;
- pancréatite ;
- insuffisance hépatique, hépatite ;
- éruption au niveau de la peau, pouvant former des cloques et se présenter sous la forme de petites cocardes (un bouton central foncé entouré d'une zone plus claire et d'un anneau sombre en bordure)(érythème multiforme), éruption généralisée avec des ampoules et un décollement de la peau notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (syndrome de Stevens-Johnson), et une forme plus grave entraînant un décollement de la peau sur plus de 30% de la surface du corps (nécrolyse épidermique toxique).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou, 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 Keppra**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte en carton après EXP :

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

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

### Que contient Keppra

La substance active est dénommée lévétiracétam. Chaque millilitre de solution pour perfusion contient 100 mg de lévétiracétam.

Les autres composants sont : acétate de sodium, acide acétique glacial, chlorure de sodium, eau pour préparation injectable.

### Qu'est-ce que Keppra et contenu de l'emballage extérieur

Keppra solution à diluer pour perfusion (Keppra solution à diluer) est un liquide limpide, incolore et stérile.

Keppra solution à diluer, flacon de 5 ml est conditionné en boîte de 10 flacons.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgique.

Fabricant : UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L'Alleud, Belgique.  
ou Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italie.

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

UCB Pharma SA/NV  
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

### България

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

### Česká republika

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

### Danmark

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### Deutschland

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

### Eesti

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Soome)

### Ελλάδα

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

### España

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 10 234 6800 (Suomija)

### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

### Magyarország

UCB Magyarország Kft.  
Tel.: + 36-(1) 391 0060

### Malta

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

### Nederland

UCB Pharma B.V.  
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

### Norge

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

### Österreich

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43 (1) 291 80 00

### Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 10 234 6800 (Somija)

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 10 234 6800

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**United Kingdom**

UCB Pharma Ltd.

Tel: + 44 / (0)1753 534 655

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/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 Keppra sont fournies au paragraphe 3.

Chaque flacon de solution à diluer de Keppra 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 Keppra 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 Kepra 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	2 fois/jour	500 mg/jour
500 mg	5 ml (1 flacon de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	1000 mg/jour
1000 mg	10 ml (2 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 fois/jour	2000 mg/jour
1500 mg	15 ml (3 flacons de 5 ml)	100 ml	15 minutes	2 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 Kepra 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 (0,9%) pour injection
- Lactate de Ringer pour injection
- Dextrose 5% pour injection