

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AURO-LEVETIRACETAM

lévétiracétam

Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg

Norme du fabricant

Agent antiépileptique

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, ON L4L 8K8
CANADA

Date de révision :
Le 23 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249256

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

Pr AURO-LEVETIRACETAM

Lévétiracétam

Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg)

Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	TOUS les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 250 mg, 500 mg et 750 mg	Amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, talc, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 4000. En plus, un comprimé de 250 mg contient l'additif FD & C bleu n° 2, un comprimé de 500 mg contient de l'oxyde de fer jaune et un comprimé de 750 mg contient l'additif FD & C bleu n° 2, l'additif FD & C jaune n° 6 et oxyde de fer rouge.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

AURO-LEVETIRACETAM (lévétiracétam) est indiqué pour le traitement adjuvant de l'épilepsie, lorsque les médicaments classiques ne suffisent pas à maîtriser les crises

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Le nombre de personnes âgées ayant participé aux études comparatives sur l'épilepsie est toutefois insuffisant pour permettre une évaluation satisfaisante de l'efficacité ou de l'innocuité du lévétiracétam au sein de cette population. Seulement 9 patients des 672 traités par le lévétiracétam avaient 65 ans ou plus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du lévétiracétam chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section Présentation, composition et conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Troubles neurologiques

Somnolence et fatigue

Les effets du traitement sur l'aptitude à conduire et à faire fonctionner des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Comme la sensibilité au médicament peut varier d'un patient à un autre, certains patients pourraient présenter une somnolence ou d'autres symptômes liés au SNC (p. ex. troubles de la coordination), en début de traitement ou après une augmentation de la dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La prudence est donc de mise chez les patients appelés à accomplir des tâches qui demandent une certaine adresse comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

Aggravation des crises convulsives

Une réaction paradoxale d'aggravation des crises convulsives peut être observée, surtout lors de l'initiation du traitement ou lorsqu'il y a augmentation de la dose.

Dépendance et tolérance

Comme tous les antiépileptiques, le lévétiracétam doit être interrompu graduellement pour minimiser le risque d'augmenter la fréquence des crises.

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants dans plusieurs indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque indication que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. Les patients (et leurs aidants) doivent consulter un médecin si de tels signes se manifestent.

Une méta-analyse de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis regroupant plusieurs essais comparatifs avec placebo menés après répartition aléatoire et au cours desquels des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications a révélé un risque accru d'idées et de

comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore ce qui sous-tend ce risque.

Au total, 43 892 patients ont été traités lors des essais cliniques comparatifs avec placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportements suicidaires signalé dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de l'étude ne permet pas d'établir une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants, d'abord parce que ce groupe de patients représentait une minorité dans cette étude et, deuxièmement, parce que la comparaison entre le placebo et le médicament actif était faussée par la prise de traitements anticonvulsivants adjuvants par les deux groupes.

Réactions psychiatriques et changements de comportement

AURO-LEVETIRACETAM peut provoquer des anomalies comportementales et des symptômes psychotiques. Parmi les réactions indésirables du comportement signalées avec le lévétiracétam, on compte labilité émotionnelle, agressivité, agitation, colère, anxiété, apathie, dépression, hostilité, irritabilité, changement de personnalité et paranoïa. Les patients traités par AURO-LEVETIRACETAM doivent être sous étroite surveillance pour déceler tout signe ou symptôme psychiatrique.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions dermatologiques graves

De graves réactions d'hypersensibilité avec atteinte dermatologique ont été signalées chez des adultes et des enfants traités par le lévétiracétam, y compris des cas du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, ou DRESS).

De telles réactions peuvent être mortelles; certains patients ont dû être hospitalisés, mais les décès ont été très rares. Il est impossible de prédire si une éruption cutanée légère peut se transformer en réaction cutanée grave. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée et peut être attribuée à une autre cause, il faut mettre fin au traitement par le lévétiracétam. La réexposition au lévétiracétam a parfois occasionné la récurrence de réactions cutanées graves.

Parmi les cas déclarés de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, le temps médian écoulé avant la survenue de la réaction était de 12 jours. Le taux de déclaration des cas du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique associés au lévétiracétam, généralement admis comme étant sous-estimé en raison d'une sous-déclaration, se chiffre à 9 cas par million d'années-patients, soit une incidence supérieure à celle qu'on estime dans la population générale (qui s'inscrit entre 0,5 et 6 cas par million d'années-personnes).

Le temps écoulé avant la survenue de réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes peut être plus long que dans les cas de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, c'est-à-dire 6 semaines ou plus après le début du traitement. Les réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes se manifestent habituellement, mais pas exclusivement, d'abord par une fièvre et des éruptions cutanées, puis par une atteinte d'autres organes ou appareils, pouvant inclure, mais pas nécessairement, une éosinophilie, une lymphadénopathie, une hépatite, une néphrite ou une myocardite. Comme les manifestations varient, des signes et symptômes intéressant d'autres organes sont possibles. L'atteinte des organes peut être plus grave que l'atteinte cutanée.

Anaphylaxie et œdème de Quincke

Auro-Levetiracetam peut causer une réaction anaphylactique ou un œdème de Quincke après une première dose ou à n'importe quel moment pendant le traitement. Les signes et symptômes observés dans les cas signalés après la commercialisation du produit sont les suivants : hypotension, urticaire, éruption cutanée, détresse respiratoire et enflure du visage, des lèvres, de la bouche, des yeux, de la langue de la gorge et des pieds. Dans certains des cas signalés, les réactions pouvaient être mortelles et ont nécessité un traitement d'urgence. Si un patient présente des signes et symptômes d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke, il doit consulter immédiatement un médecin. Le traitement par Auro-Levetiracetam doit être cessé définitivement s'il n'a pas été possible de déterminer clairement une autre cause à l'origine de la réaction.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la **PARTIE II**, sous **TOXICOLOGIE – Carcinogénèse et Mutagénèse** pour obtenir des renseignements sur les données obtenues chez les animaux.

Troubles cardiaques

Prolongation de l'intervalle QT

On a évalué l'effet du lévétiracétam sur l'intervalle QTc dans le cadre d'une étude croisée à quatre permutations, à dose unique et à répartition aléatoire, menée en double insu, contrôlée par placebo et par médicament actif, à dose unique de lévétiracétam (1000 mg ou 5000 mg) auprès de 52 sujets en santé. La différence maximale avec le placebo de changement par rapport aux valeurs de référence était de 4,0 ms (IC à 90 % : 0,0, 8,0) pour le traitement par le lévétiracétam à 1000 mg 4 hde 4,1 ms (IC à 90 % : 0,1, 8,1) pour le traitement par le lévétiracétam à 5000 mg (suprathérapeutique) 1,5 h après l'administration.

De rares cas de prolongation de l'intervalle QT ont été observés sur l'ECG lors de la pharmacovigilance chez des patients avec et sans antécédents de pathologies cardiaques. Le lévétiracétam doit être utilisé avec prudence, surtout chez les patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques pertinents (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées après la commercialisation du produit**).

Anomalies hématologiques

Au cours des études comparatives, des diminutions statistiquement significatives de la numération érythrocytaire moyenne totale, du taux moyen d'hémoglobine et de l'hématocrite moyen ont été enregistrées chez les patients traités par le lévétiracétam comparativement aux sujets recevant un placebo. Au chapitre du taux d'hémoglobine, le pourcentage des patients traités par le

lévétiracétam ou par un placebo et présentant des anomalies possiblement significatives sur le plan clinique était inférieur à 0,5 % dans chaque cas. Au chapitre de l'hématocrite, on a observé au moins une diminution possiblement significative (≤ 37 % chez les hommes et ≤ 32 % chez les femmes) chez 5,1 % des patients traités par le lévétiracétam par comparaison à 3,2 % des patients du groupe placebo.

L'incidence d'au moins un décompte leucocytaire anormal, potentiellement significatif au plan clinique ($\leq 2,8 \times 10^9/l$), était de 2,9 % sous lévétiracétam et de 2,3 % sous placebo. L'incidence d'au moins un décompte des neutrophiles anormal, potentiellement significatif au plan clinique ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) était de 2,6 % sous lévétiracétam et de 1,7 % sous placebo. À l'exception d'un seul, tous les cas de décompte de neutrophile abaissé, sous lévétiracétam, sont revenus avec le temps à la valeur de départ (ou presque) sans interruption du traitement. La baisse du décompte de neutrophiles n'a motivé aucun arrêt de traitement.

Des cas de diminution de la numération globulaire (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopenie) liés à l'administration du lévétiracétam ont été signalés. Il est recommandé d'effectuer un hémogramme chez les patients qui présentent une faiblesse importante, de la fièvre, des infections récurrentes ou des troubles de la coagulation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).

Populations particulières

Patients avec atteinte rénale :

L'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée représente environ 66 % de la dose de lévétiracétam administrée. Les études de pharmacocinétique réalisées chez des personnes présentant une atteinte rénale indiquent donc que la clairance apparente est réduite significativement en présence d'une atteinte rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Chez les patients qui présentent une atteinte rénale, la posologie de lévétiracétam doit être réduite de façon appropriée. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale terminale, c'est-à-dire les patients dialysés, on doit administrer des doses supplémentaires après la dialyse (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Femmes enceintes :

Les études de toxicité reproductive sur le rat et le lapin ont montré que le lévétiracétam était toxique pour le développement à concentration semblables ou supérieures à la concentration thérapeutique humaine. On observait une augmentation d'incidence de : variations ou anomalies mineures du squelette, retard de croissance, mortalité embryonnaire et augmentation de la mortalité des petits. Chez le rat, des anomalies fœtales sont survenues en l'absence de toxicité manifeste pour la mère. L'exposition générale associée à la dose sans effet chez le lapin était 4 à 5 fois supérieure à l'exposition chez l'humain.

Il n'existe pas d'études cliniques comparatives bien conçues concernant l'emploi de lévétiracétam chez la femme enceinte. Chez l'animal et l'humain, le lévétiracétam et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire.

On dispose de données limitées sur le risque chez l'humain. Des données tirées d'un registre sur les grossesses indiquent que le risque de malformation congénitale est plus élevé chez les femmes qui reçoivent un traitement antiépileptique reposant sur l'emploi de plusieurs médicaments, y compris le lévétiracétam, que chez les femmes qui ne prennent aucun antiépileptique. Le lévétiracétam ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages anticipés pour la mère et le fœtus l'emportent sur les risques potentiels pour chacun. L'interruption d'un traitement antiépileptique peut provoquer une aggravation de la maladie, ce qui pourrait être nocif pour la mère et pour le fœtus.

Comme celles d'autres anticonvulsivants, les concentrations de lévétiracétam peuvent être altérées par les changements physiologiques que provoque la grossesse. On a signalé une baisse des concentrations de lévétiracétam chez certaines femmes enceintes, laquelle est plus marquée durant le troisième trimestre (où la concentration du médicament n'atteint pas plus de 60 % du taux mesuré avant la grossesse). On recommande de surveiller étroitement la réponse clinique chez les femmes enceintes traitées par le lévétiracétam et de vérifier la variation des concentrations plasmatiques du médicament, afin d'assurer la maîtrise des crises tout au long de la grossesse. Si la dose est augmentée durant la grossesse, il faudra peut-être la réduire après l'accouchement.

Registre sur les grossesses :

On conseille aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes qui prennent du lévétiracétam de s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. Pour ce faire, les patientes doivent téléphoner elles-mêmes au registre, au numéro sans frais 1-888-233-2334. Des renseignements sur le registre sont offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (en anglais seulement).

Allaitement :

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le lévétiracétam pourrait provoquer des réactions indésirables graves chez le nourrisson. Il faudra donc décider s'il convient ou non d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement, en fonction de l'importance du médicament pour la mère et du risque, encore mal défini, pour le nourrisson.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du lévétiracétam pour les moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Sachant que le bilan rénal peut être anormal chez les personnes âgées et que le lévétiracétam est excrété surtout par le rein, le risque de réaction indésirable pourrait augmenter en présence d'atteinte rénale. Une étude de pharmacocinétique chez 16 personnes âgées (61 à 88 ans) ayant reçu une dose unique ou des doses orales biquotidiennes durant 10 jours a révélé une réduction de la clairance d'environ 40 %. Cette réduction était probablement due à une diminution de la fonction rénale chez ces sujets. Il faut donc user de prudence en déterminant la posologie à utiliser en gériatrie, et il pourrait être utile de surveiller le bilan rénal.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Durant les études cliniques adéquatement contrôlées, les réactions indésirables le plus souvent rapportées sous lévétiracétam en association avec d'autres antiépileptiques (et moins fréquemment que sous placebo) étaient les suivantes : somnolence, asthénie, étourdissements et infections. Parmi les réactions indésirables les plus fréquentes, l'asthénie, la somnolence et les étourdissements semblaient survenir surtout au cours des 4 premières semaines sous lévétiracétam.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables sur le système nerveux central

Le lévétiracétam est associé à des effets indésirables sur le système nerveux central (SNC) dont les plus importants peuvent être regroupés de la façon suivante : 1) somnolence et fatigue; 2) symptômes comportementaux/psychiatriques; et 3) troubles de la coordination.

On n'a pas observé de lien évident entre la dose et l'incidence des effets indésirables sur le SNC dans aucune des trois catégories mentionnées lorsque le produit était administré à la dose recommandée, jusqu'à concurrence de 3000 mg/jour. La somnolence, l'asthénie et les troubles de la coordination sont survenus plus fréquemment au cours des 4 premières semaines de traitement, mais disparaissaient habituellement avec la poursuite du traitement. Environ la moitié des patients qui ont signalé des symptômes comportementaux/psychiatriques (y compris l'agressivité, l'agitation, la colère, l'anxiété, la labilité émotionnelle, l'hostilité et l'irritabilité) l'ont fait au cours des 4 premières semaines; les autres effets indésirables ont été signalés tout au long des études.

Les effets suivants sur le SNC ont été observés lors des études cliniques comparatives.

Tableau 1 : Incidence combinée totale dans chacune des trois catégories d'effets indésirables sur le SNC lors des études sur le traitement adjuvant comparatives avec placebo

Catégorie d'effet indésirable sur le SNC	Levetiracetam* + antiépileptiques(s) (n = 672)	Placebo + antiépileptiques(s) (n = 351)
Somnolence et fatigue		
Somnolence	15 %	10 %
Asthénie	14 %	10 %
Symptômes comportementaux/psychiatriques		
Nonpsychotic ¹	14 %	6 %

Catégorie d'effet indésirable sur le SNC	Levetiracetam* + antiépileptiques(s) (n = 672)	Placebo + antiépileptiques(s) (n = 351)
Psychotique ²	1 %	0 %
Troubles de la coordination ³	3 %	2 %

* Administré à raison de 1000 mg, de 2000 mg, de 3000 mg et de 4000 mg par jour.

¹ Le syntagme « symptômes comportementaux/psychiatriques non psychotiques » englobe les termes suivants : agitation, réaction antisociale, anxiété, apathie, dépersonnalisation, dépression, labilité émotionnelle, euphorie, hostilité, nervosité, névrose, trouble de la personnalité et tentative de suicide.

² Le syntagme « symptômes comportementaux/psychiatriques psychotiques » englobe les termes suivants : hallucinations, réaction paranoïde, psychose et dépression psychotique.

³ Le syntagme « trouble de la coordination » englobe les termes suivants : ataxie, démarche anormale, incoordination.

Voir le Tableau 2 pour l'incidence de chaque effet indésirable dans chaque catégorie.

Les symptômes comportementaux/psychiatriques psychotiques (notamment l'agitation, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'anxiété, etc.) étaient à peu près aussi fréquents chez les patients qui avaient des antécédents psychiatriques que chez ceux qui n'en avaient pas.

On n'a pas observé de lien évident entre la dose et l'incidence des effets indésirables sur le SNC dans aucune des trois catégories mentionnées lorsque le produit était administré à la dose recommandée, jusqu'à concurrence de 3000 mg/jour. Dans une étude comparative ne comportant pas de phase d'ajustement posologique, 42 % des sujets recevant 4000 mg/jour ont signalé de la somnolence au cours des 4 premières semaines de traitement, par comparaison à 21 % des sujets recevant 2000 mg/jour.

Tableau 2 : Incidence (%) des effets indésirables survenus pendant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur le lévétiracétam comme traitement adjuvant (Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients recevant le lévétiracétam et observés plus souvent que chez les sujets recevant un placebo) (Études N051, N052, N132 et N138)

Appareil ou système / Réaction indésirable	Lévétiracétam + antiépileptique(s) (N = 672)	Placebo + antiépileptique(s) (N=351)
Organisme entier		
Asthénie	14 %	10%
Infection*	13 %	7 %
Appareil digestif		
Troubles dentaires	2 %	1 %
Système sanguin et lymphatique		
Ecchymoses	2 %	1 %
Système nerveux		
Amnésie	2 %	0 %

Appareil ou système / Réaction indésirable	Lévétiracétam + antiépileptique(s) (N = 672)	Placebo + antiépileptique(s) (N=351)
Anxiété	2 %	1 %
Ataxie	3 %	1 %
Dépression	4 %	2 %
Étourdissements	9 %	4 %
Labilité émotionnelle	2 %	0 %
Hostilité	2 %	1 %
Nervosité	4 %	2 %
Trouble de la personnalité	1 %	0 %
Somnolence	15 %	10 %
Pensées anormales	2 %	1 %
Vertige	3 %	1 %
Appareil respiratoire		
Pharyngite	6 %	4 %
Rhinite	4 %	3 %
Sinusite	2 %	1 %

* Sous lévétiracétam, la plupart (93 %) des ‘infections’ signalées portaient le code assigné à « rhume banal » ou à « infection des voies respiratoires supérieures ».

Les autres réactions indésirables signalées par ≥ 1 % des patients sous lévétiracétam, mais au moins aussi fréquemment sous placebo, étaient les suivantes : douleur abdominale, blessure accidentelle, amblyopie, anorexie, dorsalgie, bronchite, douleur thoracique, confusion, constipation, convulsions, toux accrue, diarrhée, diplopie, augmentation du taux sérique de médicament, dysménorrhée, dyspepsie, fièvre, syndrome grippal, mycose, gastro-entérite, gingivite, convulsions tonico-cloniques, céphalées, insomnie, nausée, otite moyenne, douleur, paresthésie, éruption cutanée, tremblements, infection urinaire, vomissement et gain de poids.

Autres réactions observées lors des essais cliniques contre placebo

Absence de lien entre l'incidence des réactions indésirables et la dose, dans la fourchette posologique recommandée

D'après les données des études cliniques contrôlées, on n'observait aucune évidence de relation entre l'incidence des réactions indésirables et la dose administrée, dans la fourchette posologique recommandée (1000 à 3000 mg/jour).

Interruption du traitement ou baisse de la dose dans les études cliniques contrôlées

Lors des études cliniques contrôlées, des réactions indésirables ont motivé l'interruption du traitement ou une baisse de la dose chez 14,3 % des patients sous lévétiracétam et 11,7 % des patients sous placebo. Le tableau 3 résume les réactions indésirables le plus souvent associées (>1 %) à l'interruption du traitement ou à une baisse de la dose.

Tableau 3 : Études contrôlées par placebo sur l'épilepsie : réactions indésirables ayant le plus souvent motivé l'interruption du traitement ou une baisse de la dose

	Lévétiracétam (N = 672)	Placebo (N = 351)
Asthénie	9 (1,3 %)	3 (0,9 %)
Céphalée	8 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Convulsion	16 (2,4 %)	10 (2,8 %)
Étourdissement	11 (1,6 %)	0
Somnolence	31 (4,6 %)	6 (1,7 %)
Éruption cutanée	0	5 (1,4 %)

Le profil général de réactions indésirables du lévétiracétam était comparable entre les sexes. On manque de données pour analyser la distribution des réactions indésirables selon l'âge et la race.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées lors d'essais cliniques bien contrôlés sur le lévétiracétam dans l'épilepsie pour des indications autres que celles couvertes par la présente monographie : troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, eczéma, hyperkinésie, trouble amnésique, myalgie, rhinopharyngite, prurit, sautes d'humeur et vision trouble, agressivité, agitation, dépression et irritabilité.

Réactions indésirables rapportées après la commercialisation du produit

Après la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient les réactions touchant le SNC et les troubles psychiatriques. En plus des réactions indésirables signalées dans les études cliniques, énumérées plus haut, les réactions suivantes ont été signalées en pharmacovigilance. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer leur fréquence au sein de la population traitée.

Troubles sanguins et lymphatiques : agranulocytose, leucopénie, neutropénie, pancytopénie (s'accompagnant de dépression médullaire dans certains cas) et thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie, paresthésie, choréoathétose, dyskinésie, léthargie, trouble de la démarche, fréquence accrue des crises convulsives.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution du poids, cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie associés à l'utilisation du lévétiracétam, hyponatrémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse ou une élévation de la créatine phosphokinase sanguine ont été signalées chez diverses populations de patients, cependant, la fréquence plus élevée de tels cas, observée chez les patients japonais pourrait indiquer un risque plus élevé chez ceux-ci.

Troubles du foie/des voies biliaires/du pancréas : résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, hépatite, insuffisance hépatique, pancréatite (voir **Insuffisance hépatique** ci-dessous).

Troubles psychiatriques : comportement anormal, colère, crises de panique, anxiété, confusion mentale, délire, hallucinations, troubles psychotiques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables sur le système nerveux central**) comportement suicidaire (y compris des suicides réussis; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques**)

Troubles rénaux et urinaires : Des cas de lésions rénales aiguës (y compris insuffisance rénale aiguë et néphrite) ont été signalées chez des patients traités par le lévétiracétam.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS), érythème polymorphe, œdème de Quincke (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**), alopecie (plusieurs cas d'alopecie se sont résorbés à l'arrêt du traitement par la lévétiracétam)

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et les réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS) et les réactions anaphylactiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**)

Insuffisance hépatique : Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été signalés sous lévétiracétam seul ou associé à d'autres médicaments. Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont également été rapportés sous lévétiracétam seul ou associé à d'autres médicaments.

Des cas de toxicité fœtale associée à l'emploi concomitant du lévétiracétam et d'autres antiépileptiques ont été signalés dans des registres sur les grossesses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Études *in vitro* sur le risque d'interactions métaboliques

On a démontré, lors d'études *in vitro*, que le lévétiracétam et son principal métabolite n'inhibent ni les principales isoenzymes des cytochromes P450 hépatiques chez l'humain (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2), ni les UDP-glucuronosyltransférases (UGT1A6 pour l'acétaminophène, UGT1A1 pour l'éthinylœstradiol et UGT [pI6.2] pour le p-nitrophénol), ni l'époxyde-hydroxylase. De plus, le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation *in vitro* de l'acide valproïque. Le lévétiracétam ne causait pas d'induction enzymatique dans des cultures d'hépatocytes humains.

Le lévétiracétam circule surtout sous forme libre, non liée aux protéines plasmatiques (< 10 % sous forme liée); il est donc peu probable qu'il produise des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par compétition pour les sites de liaison aux protéines.

Les données *in vitro*, de même que les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, indiquent que le lévétiracétam risque peu de participer à des interactions pharmacocinétiques.

Interactions médicament-médicament

Autres antiépileptiques

Afin d'évaluer le risque d'interaction médicamenteuse entre le lévétiracétam et d'autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone), on a mesuré le taux sérique du lévétiracétam et de ces antiépileptiques lors des études cliniques contrôlées par placebo. Les résultats suggèrent que le lévétiracétam n'affecte pas significativement le taux plasmatique des autres antiépileptiques, et vice-versa.

Des études d'interactions pharmacocinétiques formelles avec le lévétiracétam ont été menées sur deux de ces antiépileptiques, la phénytoïne et le valproate. Le lévétiracétam y était administré avec la phénytoïne (3000 mg/jour) ou le valproate (1000 mg/jour). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que l'emploi concomitant de carbamazépine et de lévétiracétam a accru la toxicité attribuable à la carbamazépine (p. ex., nystagmus, nausées, vomissements).

Antiacides

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet des antiacides sur l'absorption du lévétiracétam.

Alcool

On ne dispose d'aucune donnée sur l'interaction entre le lévétiracétam et l'alcool.

Méthotrexate

Lors de l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate, on a très rarement signalé une diminution de la clairance du méthotrexate, résultant en concentrations accrues/prolongées de méthotrexate pouvant atteindre des taux potentiellement toxiques. Les concentrations sanguines de méthotrexate et de lévétiracétam doivent être étroitement surveillées chez les patients traités par les deux médicaments en concomitance.

Contraceptifs oraux

Une étude d'interaction pharmacocinétique clinique a été menée entre un anovulant oral contenant 0,03 mg d'éthinylœstradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel et la plus faible dose thérapeutique de lévétiracétam (500 mg 2 f.p.j). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

Toutefois, aucune étude d'interaction pharmacocinétique sur le lévétiracétam comme adjuvant, couvrant la gamme posologique, n'a été réalisée. Le médecin doit donc aviser ses patientes de surveiller l'apparition de saignement vaginal irrégulier ou de taches, et de les lui signaler immédiatement.

Digoxine

Le lévétiracétam (1000 mg 2 f.p.j) n'affectait ni les paramètres pharmacocinétiques ni les paramètres pharmacodynamiques (ECG) de la digoxine (0,25 mg/jour). La coadministration de digoxine n'affectait pas les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Warfarine

Le lévétiracétam (1000 mg 2 f.p.j) n'affectait pas les paramètres pharmacocinétiques des énantiomères R et S de la warfarine (à 2,5 mg, 5 mg ou 7,5 mg/jour). Le temps de prothrombine n'était pas affecté par le lévétiracétam. La coadministration de warfarine n'affectait pas les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Probenécide

Le probénécide (500 mg qid), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, n'affectait pas les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam (1000 mg 2 f.p.j). En présence de probénécide, la $C_{eq_{max}}$ du dérivé « ucb L057 » doublait alors que sa clairance rénale diminuait de 60 %, probablement par inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire du dérivé. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été évalué.

Interactions médicament-aliment

Après l'administration par voie orale, le lévétiracétam est rapidement et presque complètement absorbé. L'ampleur de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été affectée par les aliments, mais la vitesse d'absorption a été légèrement réduite.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

On n'a pas signalé d'interactions avec les analyses de laboratoire

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes

La posologie de départ est de 1000 mg, fractionnée en deux prises (500 mg 2 f.p.j). Selon la réponse clinique du patient et sa tolérance au médicament, la posologie peut être augmentée toutes les deux semaines par paliers de 1000 mg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 3000 mg/jour.

Les essais cliniques ont démontré l'efficacité de posologies de 1000, 2000 et 3000 mg fractionnées en deux prises. Malgré une tendance à une réponse accrue à dose élevée, on n'observait aucune relation statistiquement significative entre la dose administrée et l'efficacité. On manque de données provenant d'essais cliniques contrôlés, sur l'innocuité de posologies supérieures à 3000 mg/jour (40 patients environ); on ne peut donc recommander ces posologies.

Le lévétiracétam s'administre par voie orale, avec ou sans nourriture. Après l'administration orale du lévétiracétam, le goût amer de celui-ci peut être ressenti.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée représente environ 66 % de la dose de lévétiracétam administrée. La posologie de lévétiracétam doit être réduite en présence d'une atteinte rénale (voir le Tableau 4 ci-après). Les patients souffrant d'une insuffisance rénale

terminale doivent recevoir des doses supplémentaires après la dialyse. Pour pouvoir se servir du tableau, on doit évaluer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) afin de déterminer la posologie à administrer.

On peut estimer la CL_{cr} en ml/min à partir du taux sérique de créatinine (mg/dL) au moyen de la formule suivante :

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, ajuster la CL_{cr} en fonction de la surface corporelle (SC), comme suit :

$$CL_{cr} (\text{ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2) = \frac{Cl_{cr} (\text{mL/min})}{SC \text{ du patient } \text{m}^2} \times 1,73$$

Tableau 4 : Ajustements posologiques en cas d'atteinte rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Posologie et fréquence
Normal	≥80	500 à 1500 mg 2 f.p.j.
Insuffisance légère	50-79	500 à 1000 mg 2 f.p.j.
Insuffisance modérée	30-49	250 à 750 mg 2 f.p.j.
Insuffisance sévère*	<30	250 à 500 mg 2 f.p.j.
Insuffisants rénaux en phase terminale sous dialyse (1)	-	500 à 1000 mg 1 f.p.j

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

* ou selon le meilleur jugement clinique

Atteinte hépatique

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut donner lieu à une sous-estimation de l'atteinte rénale. Par conséquent, on recommande une réduction de 50 % de la dose d'entretien quotidienne lorsque la clairance de la créatinine est < 60 mL/min/1,73 m².

Personnes âgées : Il faut user de prudence en déterminant et en ajustant la posologie en gériatrie, car le bilan rénal se détériore avec l'âge.

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose et qu'il s'en aperçoit dans les quelques heures qui suivent, on doit lui indiquer de prendre le lévétiracétam dès qu'il constate son oubli. Si l'heure de sa prochaine dose approche, on doit lui dire de prendre son médicament en suivant l'horaire habituel. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

La plus forte surdose de lévétiracétam rapportée correspondait à environ 10 fois la posologie thérapeutique. Dans la plupart des cas de surdose, de nombreux médicaments étaient en cause. Les symptômes observés lors de surdose de lévétiracétam comprenaient somnolence, agitation, agressivité, baisse du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma. La dose létale minimale par voie orale chez le rat est ≥ 233 fois supérieure à la dose maximale administrée dans les études cliniques.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote à la surdose de lévétiracétam; le traitement, symptomatique, peut inclure l'hémodialyse. Dans les cas pertinents, il faut tenter d'éliminer la portion non absorbée du médicament par vomissements ou lavage gastrique, sans oublier les précautions d'usage pour éviter d'obstruer les voies respiratoires. On recommande des mesures générales de soutien, dont la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

L'hémodialyse classique permet d'épurer une bonne partie du lévétiracétam (environ 50 % en 4 heures); elle doit donc être envisagée en cas de surdose. L'hémodialyse n'a pas été utilisée dans les quelques cas rapportés de surdose, mais elle pourrait être indiquée selon l'état clinique du patient ou en présence d'insuffisance rénale marquée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le lévétiracétam est un médicament de la classe des pyrrolidones dont la structure chimique n'est pas apparentée à celle des antiépileptiques actuellement sur le marché. Comme c'est le cas pour d'autres agents de cette classe, le mode d'action du lévétiracétam chez l'homme demeure inconnu (voir **PHARMACOLOGIE, Études précliniques**, au sujet des données *in vitro* et *in vivo* expérimentales chez l'animal).

Pharmacocinétique

Les études visant à évaluer le profil pharmacocinétique du lévétiracétam après l'administration de doses uniques ou répétées portaient sur des volontaires sains, des adultes et des enfants épileptiques, des personnes âgées ainsi que des sujets atteints d'une atteinte rénale ou hépatique. Les résultats ont montré que l'absorption du lévétiracétam était rapide et presque complète après l'administration par voie orale. Le profil pharmacocinétique est linéaire et montre peu de variabilité intra-individuelle ou inter-individuelle. L'administration de doses répétées ne modifie pas la clairance. Le degré d'absorption du lévétiracétam demeure inchangé lorsque ce dernier est ingéré avec de la nourriture, mais l'absorption s'en trouve ralentie. Le lévétiracétam a peu d'affinité pour les protéines plasmatiques (moins de 10 % sous forme liée), et son volume de distribution s'approche du volume d'eau intracellulaire et extracellulaire. Soixante-six pour cent de la dose (66 %) est excrétée par les reins sous forme inchangée. L'hydrolyse enzymatique du groupe carboxamide constitue la principale voie métabolique du lévétiracétam (24 % de la dose). Cette biotransformation est indépendante du cytochrome P450 hépatique. Les métabolites n'exercent pas d'activité pharmacodynamique connue et sont excrétés par les reins. Selon les études, la demi-vie plasmatique du lévétiracétam varie entre 6 et 8 heures. Elle est plus longue chez les personnes

présentant une atteinte rénale et les personnes âgées (principalement en raison d'une clairance rénale réduite).

Compte tenu du profil pharmacocinétique du lévétiracétam, les interactions métaboliques associées au lévétiracétam sont peu probables. Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam est comparable chez les sujets sains et les sujets épileptiques. Compte tenu de l'absorption complète et linéaire du lévétiracétam, les concentrations plasmatiques peuvent être calculées à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel et n'exigent pas de surveillance.

Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam a été établi dans des études de pharmacocinétique, à dose unique ou à doses multiples ≤ 5000 mg, menées auprès de volontaires sains ($n = 98$), de patients épileptiques ($n = 58$ adultes et $n = 24$ enfants), de personnes âgées ($n = 16$) et de patients atteints d'insuffisance rénale ($n = 36$) ou hépatique ($n = 16$).

Absorption :

Le lévétiracétam est rapidement et presque complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité des comprimés de lévétiracétam, après administration orale, est de 100 %. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint 1,3 heure après l'administration. L'importance de l'absorption du lévétiracétam est indépendante de la dose et de la prise de nourriture; toutefois, la nourriture retarde le t_{max} de 1,5 heure et réduit la C_{max} de 20 %. Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam est linéaire dans la fourchette posologique de 500 à 5000 mg. L'état d'équilibre de la concentration plasmatique est atteint après 2 jours d'administration biquotidienne. Le pic plasmatique moyen (C_{max}) atteint 31 $\mu\text{g/ml}$ après une dose unique de 1000 mg, et 43 $\mu\text{g/ml}$ après une dose répétée de 1000 mg 2 f.p.j.

Distribution :

Ni le lévétiracétam ni son principal dérivé ne se lient significativement aux protéines plasmatiques ($<10\%$). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, ce qui équivaut environ au volume d'eau corporelle totale. On ignore la distribution tissulaire chez l'humain.

Métabolisme : Chez l'humain, le lévétiracétam subit peu de biotransformation. Sa principale voie métabolique consiste en l'hydrolyse enzymatique du groupe acétamide, qui produit un dérivé pharmacologiquement inactif, l'acide carboxylé ucb L057 (24 % de la dose), sans intervention des isoenzymes des cytochromes P450 hépatiques. Elle est réalisée par les sérine-estérases de divers tissus, dont les cellules sanguines. Deux dérivés mineurs identifiés résultent de l'hydroxylation de l'anneau 2-oxo-pyrrolidine (2 % de la dose) et de l'ouverture de l'anneau 2-oxo-pyrrolidine à la position 5 (1 % de la dose). Le lévétiracétam et son dérivé principal ne subissent pas de conversion énantiomérique.

Excrétion : La demi-vie plasmatique du lévétiracétam chez l'adulte atteinte en $7 \text{ h} \pm 1$ heure, indépendamment de la dose, de la voie d'administration et de l'administration de doses répétées. Le lévétiracétam est éliminé de la circulation générale par excrétion rénale, sous forme de molécule mère pour 66 % de la dose administrée. La clairance corporelle totale atteint 0,96 ml/min/kg et la clairance rénale, 0,6 ml/min/kg. Environ 93% de la dose administrée est excrétée en 48 heures. L'excrétion est effectuée par filtration glomérulaire, suivie de réabsorption tubulaire partielle. Le dérivé principal, l'ucb L057, est excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active; sa clairance rénale est de 4 ml/min/kg. L'élimination du lévétiracétam est fonction de la clairance de

la créatinine. La clairance du lévétiracétam est donc réduite en présence d'insuffisance rénale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

La pharmacocinétique du lévétiracétam après dose unique a été évaluée chez 24 enfants de 6 à 12 ans. La clairance apparente du lévétiracétam ajustée en fonction du poids corporel était environ 40 % plus élevée que chez l'épileptique adulte.

Personnes âgées :

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été évaluée chez 16 personnes âgées de 61 à 88 ans, dont 11 de ≥ 75 ans dont la clairance de la créatinine allait de 30 à 74 ml/min. Après administration orale de 500 mg 2 f.p.j. durant 10 jours, la clairance corporelle totale était réduite de 38 % et la demi-vie, allongée d'environ 40 % (10 à 11 heures) par rapport à l'adulte sain, ce qui résulte probablement de la détérioration de la fonction rénale en gériatrie.

Sexe :

La C_{\max} et l'aire sous la courbe (ASC) du lévétiracétam étaient 20 % plus élevées chez les femmes (n = 11) que chez les hommes (n = 12). Toutefois, la clairance ajustée en fonction du poids corporel était comparable.

Race :

Aucune étude formelle de pharmacocinétique en fonction de la race n'a été effectuée. Le lévétiracétam étant principalement excrété par le rein et la clairance de créatinine ne différant pas selon la race, les paramètres pharmacocinétiques du médicament ne devraient pas varier selon la race.

Insuffisance hépatique :

Une étude pharmacocinétique sur dose unique a été menée chez 16 sujets atteints d'insuffisance hépatique (n = 5 légère [classe A de Child-Pugh]; n = 6 modérée [classe B]; n = 5 grave [classe C]) et 5 volontaires sains. Dans l'insuffisance hépatique légère ou modérée, les paramètres pharmacocinétiques (moyens ou individuels) du lévétiracétam étaient semblables à ceux des sujets sains. Dans l'insuffisance hépatique grave, la clairance corporelle apparente moyenne était réduite de 50% par rapport aux sujets sains, essentiellement en raison de la baisse de clairance rénale. On recommande donc d'abaisser de 50 % la posologie d'entretien quotidienne lorsque la clairance de la créatinine est <60 mL/min/1,73 m² (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale :

On a étudié le profil pharmacocinétique du lévétiracétam après l'administration d'une dose unique chez 20 sujets souffrant d'une atteinte rénale (n = 7 atteinte légère/C_{lcr} de 50 à 79 mL/min; n = 8 atteinte modérée/C_{lcr} de 30 à 49 mL/min; n = 5 atteinte sévère/C_{lcr} < 30 mL/min), et n = 11 volontaires sains appariés. La clairance du lévétiracétam est corrélée avec la clairance de la créatinine. Les paramètres du lévétiracétam après l'administration de doses répétées ont pu être prédits à partir d'études portant sur des doses uniques. La clairance corporelle apparente de la molécule mère, le lévétiracétam, était réduite d'environ 40 % chez les sujets présentant une atteinte rénale légère, 50 % dans le groupe présentant une atteinte rénale modérée et 60 % dans le groupe

présentant une atteinte rénale sévère. Pour ce qui est du métabolite principal du lévétiracétam, l'ucb L057, la diminution des valeurs de la clairance par rapport aux valeurs de départ était plus marquée que la diminution enregistrée pour la molécule mère dans tous les groupes de sujets.

Chez les sujets anuriques (insuffisance rénale terminale), la clairance corporelle apparente était d'environ 30 % par rapport à des sujets sains. Environ 50 % de la quantité totale de lévétiracétam dans l'organisme est extraite au cours d'une séance standard d'hémodialyse d'une durée de 4 heures.

La posologie du lévétiracétam doit être réduite en présence d'une atteinte rénale, et l'administration de doses supplémentaires s'impose après une dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C – 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de lévétiracétam sont offerts sous les formes suivantes :

Forme Posologique	Comprimés		
	250 mg	500 mg	750 mg
Description	Comprimé pelliculé bleu, de forme ovale, biconvexe, gravé d'un 'E' et d'un '10' de part et d'autre d'une rainure profonde et sans gravure de l'autre côté.	Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, gravé d'un 'E' et d'un '11' de part et d'autre d'une rainure profonde et sans gravure de l'autre côté.	Comprimé pelliculé orange, de forme ovale, biconvexe, gravé d'un 'E' et d'un '12' de part et d'autre d'une rainure profonde et sans gravure de l'autre côté.
Composition	Chaque comprimé contient 250 mg de lévétiracétam. Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, talc, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 4000 et	Chaque comprimé contient 500 mg de lévétiracétam. Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, talc, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène	Chaque comprimé contient 750 mg de lévétiracétam. Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, talc, stéarate de magnésium, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 4000, l'additif FD &

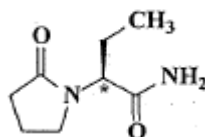
Forme Posologique	Comprimés		
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
	l'additif FD & C bleu n° 2.	glycol 4000 et oxyde de fer jaune.	C bleu n° 2, l'additif FD & C jaune n° 6 et oxyde de fer rouge.
Conditionnement	Flacons en PEHD de 30, 100, 20 et 500 comprimés	Flacons en PEHD de 30, 100, 120 et 500 comprimés	Flacons en PEHD de 30, 100, 120, 250 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination internationale	:	lévétiracétam
Nom chimique	:	(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide 2-(S)-2-(2-oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
Formule poids moléculaire	:	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂
Formule moléculaire	:	170,21 g/mol
Structure moléculaire	:	



Propriétés physicochimiques

Description	:	Poudre cristalline de blanc à blanc cassé
Solubilité	:	Fortement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans le n-hexane.
Hygroscopicité	:	Non hygroscopique
Pouvoir rotatoire spécifique (C=1, dans l'eau, et dans une base anhydre)	:	-76,0° à -82,0°
Polymorphisme	:	On a mis en évidence aucune forme de polymorphisme du lévétiracétam, tant au niveau de la littérature chimique que de nos expériences.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude à double insu, croisée, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée auprès de 27 hommes, adultes en bonne santé, asiatiques et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de lévétiracétam à 750 mg (À l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, et de comprimés de Kepra 750 mg (Référence), de Lundbeck Canada Inc.

**Tableau résumé des données de biodisponibilité comparative
de comprimés de lévétiracétam 750 mg**

Comprimés de lévétiracétam (1 x 750 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude (X)*	Référence †	Rapport des moyenne géométrique[‡] (%)	Intervalle de confiance à 90 % [§]
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	231,0095 234,0256 (15,7)	226,8432 228,5058 (11,9)	101,84	98,53-105,25
ASC₁ (h.ng/mL)	235,0287 238,0181 (15,5)	230,8015 232,5390 (12,1)	101,83	98,55-105,23
C_{max} (ng/mL)	21,6614 22,0230 (18,4)	21,0023 21,4314 (21,1)	103,14	98,26-108,26
T_{max}[§] (h)	0,75 (0,33-3,00)	0,75 (0,33-3,00)		
T_{1/2}[§] (h)	7,911 (8,5)	8,029 (8,5)		

* Comprimés AURO-LEVETIRACETAM à 750mg, fabriqués par Aurobindo pharma Ltd, Inde

† Comprimés Kepra à 750 mg, Lundbeck Canada Inc., achetés au Canada.

§ Exprimé en tant que médiane (fourchette) au lieu de moyenne arithmétique

§ Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

‡ Basé sur la moyenne des moindres carrés

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité du lévétiracétam comme adjuvant (associé à d'autres antiépileptiques) chez l'adulte a été établie dans trois études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo. Ces études regroupaient 904 adultes présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire

Méthodologie générale

Population étudiée

Les sujets de ces trois études présentaient des crises partielles réfractaires depuis au moins 1 an ou 2 lors de l'inscription à l'étude. Ils avaient déjà pris 1 ou 2 antiépileptiques classiques lors de l'inscription, et prenaient au moins un antiépileptique à posologie stable durant l'étude. Durant la phase prospective de l'étude, les patients devaient avoir subi au moins 12 crises partielles sur 12 semaines (étude N132), quatre crises partielles sur 4 semaines (étude N051) ou deux crises partielles sur 4 semaines (étude N138).

Schémas posologiques

Après une phase prospective d'environ 12 semaines, les patients étaient affectés au hasard à recevoir un placebo ou du lévétiracétam à raison de 1000, 2000 ou 3000 mg/jour (selon l'étude), fractionnés en deux doses. Dans chaque étude, une phase d'ajustement posologique de 2 ou 4 semaines était suivie d'une phase d'entretien de 12 à 14 semaines.

Paramètres d'efficacité

Le paramètre principal d'efficacité était le pourcentage de réduction du nombre de crises partielles par semaine par rapport au placebo durant la période de traitement (ajustement + entretien). Les paramètres secondaires d'efficacité étaient le pourcentage de patients ayant présenté une réduction de la fréquence des crises partielles de 50 % ou de 100 % durant la période de traitement. Les données d'efficacité sont analysées en AIT, hormis quelques patients pour lesquels on manquait de données évaluables sur la fréquence des crises.

La description figurant ci-dessus s'applique aux trois études décrites ci-après. Par conséquent, seuls les principaux éléments distinctifs sont mentionnés.

Étude N132

Cette étude randomisée à groupes parallèles réalisée aux États-Unis comparait un placebo (n = 95) au lévétiracétam à 1000 mg/jour (n = 98) et au lévétiracétam à 3000 mg/jour (n = 101). Les données d'efficacité de l'étude N132 figurent au tableau 5.

Tableau 5 : Baisse médiane (%) de la fréquence hebdomadaire des crises partielles par rapport au départ dans l'étude N132

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam 3000 mg/jour
N	95	97	101
Médiane de la fréquence des crises au départ	1,77	2,53	2,08
Baisse (%) de la fréquence des crises partielles par rapport au départ	6,9 %	36,9 %*	38,1 %*

*p < 0,001 vs placebo

Étude N051

Cette étude croisée randomisée, réalisée en Europe, comparait un placebo (n = 112) au lévétiracétam à 1000 mg (n = 106) et à 2000 mg (n = 106).

La première partie de l'étude (partie A) était conçue pour être analysée en groupes parallèles. Les données d'efficacité de la partie A de l'étude N051 figurent au tableau 6.

Tableau 6 : Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles dans la partie A de l'étude N051

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam 2000 mg/jour
N	111	106	105
Médiane de la fréquence des crises au départ	2,46	2,82	2,59
Baisse (%) de la fréquence des crises partielles par rapport au départ	1,1 %	20,7 %*	24,4 %*

* $p < 0,001$ vs placebo

Étude N138

Cette étude randomisée à groupes parallèles, réalisée en Europe, comparait un placebo (n = 105) au lévétiracétam à 3000 mg (n = 181). Les données d'efficacité de l'étude N138 figurent au tableau 7.

Tableau 7 : Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles dans l'étude N138

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques +lévétiracétam 3000 mg/jour
N	104	180
Médiane de la fréquence des crises au départ	1,78	1,67
Baisse (%) de la fréquence des crises partielles par rapport au départ	7,3 %	36,8 %*

* $p < 0,001$ vs placebo

Taux de répondeurs

Les patients étaient classés en fonction de l'efficacité du traitement, c'est-à-dire la réduction en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles, calculée pendant la totalité de la période de traitement randomisée. Le Tableau 8 précise le pourcentage des patients qui ont reçu le traitement par le lévétiracétam pendant au moins 21 jours et chez qui on a obtenu une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50 % ou 100 % (patients exempts de crises) dans chacune des trois études pivots.

Tableau 8 : Taux de répondeurs, en fonction de la dose, chez les patients souffrant de crises partielles pendant la totalité des périodes de traitement randomisées

Baisse (%)	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam 2000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam 3000 mg/jour
Étude N132				
N	95	97	-	101
>50 %	7 %	36 %	-	40 %
Aucune crise (100 %)	0 %	3 %	-	6 %
Étude N051				
N	111	106	105	-
>50 %	6 %	21 %	34 %	-
Aucune crise (100 %)	1 %	2 %	3 %	-
Étude N138				
N	104	-	-	180
>50 %	14 %	-	-	39 %
Aucune crise (100 %)	0 %	-	-	7 %

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

L'activité pharmacologique du lévétiracétam a été étudiée dans divers modèles animaux de crises épileptiques aiguës et d'épilepsie chronique. Plusieurs études utilisaient des antiépileptiques classiques comme produit de comparaison.

Le lévétiracétam protégeait contre les convulsions dans des modèles d'épilepsie chronique chez l'animal génétiquement prédisposé ou sensibilisé (embrasement) présentant des crises spontanées récurrentes. Par contre, dans deux épreuves primaires de dépistage antiépileptique (électrochoc maximal (ECM) et stimulation maximale par le pentylènetétrazole [PTZ]), le médicament était dénué d'activité anticonvulsivante. En général, le lévétiracétam est dénué d'activité contre les crises uniques induites par stimulation maximale au moyen de divers chimioconvulsivants; il ne manifeste qu'une activité très réduite dans les épreuves de stimulation sous-maximale et les épreuves servant à déterminer le seuil convulsif. Toutefois, le lévétiracétam inhibe la généralisation des crises focales induites par deux convulsivants, la pilocarpine et l'acide kaïnique. On ignore à quel point ces données permettent d'expliquer le mode d'action du médicament.

Les études *in vitro* montrent que jusqu'à 10 µM, le lévétiracétam ne semble pas entraîner de déplacement important du ligand sur les sites récepteurs connus comme les sites de recapture des benzodiazépines, du GABA (acide gamma-aminobutyrique), de la glycine ou du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ni du système de second messenger. On ignore encore si la liaison à l'un de ces récepteurs pourrait se produire à concentration plus élevée de lévétiracétam. Le lévétiracétam ne semble pas moduler le courant sodique dépendant du voltage et les courants calciques de type T. Le lévétiracétam inhibe en partie les courants calciques de type N dans les neurones.

On a mis en évidence un site de liaison du lévétiracétam (LEV), apparemment saturable, dans le cerveau de rat [*Kd* de 62 ± 20 nM et *B_{max}* de 4,5 ± 0,1 pmol/mg de protéine] et la moelle épinière [*Kd* de 52 ± 14 nM et *B_{max}* de 1,6 ± 0,1 pmol/mg de protéine], à l'aide d'un dérivé de lévétiracétam tritié (ucb 30889-[H³]). Le LEV [H³] et le ucb 30889-[H³] sont des radioligands de structure

apparentée. Le ucb 30889-[H³] a été choisi dans les études de liaison à cause de son affinité 10 fois plus marquée que celle du LEV[H³] pour leurs sites de liaison. Ces radioligands, chez le rat, se lient aux mêmes sites de liaison. La distribution tissulaire de ces sites est similaire; elle se limite presque exclusivement au cerveau. Tous les sites marqués par l'ucb 30889- [H³], chez le rat, peuvent être déplacés par le LEV non marqué. D'après des données expérimentales, le site de liaison marqué par l'ucb 30889-[H³] serait la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A). On croit que l'ucb 30889-[H³] pourrait se lier à la SV2A dans le cerveau humain [*K_d* de 53 ± 7 nM et *B_{max}* de 3,6 ± 0,7 pmol/mg de protéine] et les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) exprimant la protéine recombinante humaine. La liaison de l'ucb 30889-[H³] aux membranes cérébrales de souris de type « *knockout SV2A* » atteignait 79 ± 9 d.p.m./test c. 933 ± 65 d.p.m. dans le test de membrane de cerveau de souris sauvage. L'ucb 30889-[H³] se lie à la SV2A, mais non aux isoformes apparentées SV2B et SV2C exprimées dans les fibroblastes. Dans les cellules CHO et des sections de cortex cérébral humain, les courbes de liaison des expériences de compétition n'ont pas révélé les multiples sites de liaison SV2A observés avec l'ucb 30889-H³, ce qui indique que la sélectivité du LEV est faible ou inexistante envers les divers sites de liaison SV2A.

On ignore la portée clinique de ces données chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité générale

La toxicité générale du lévétiracétam a été évaluée après administration orale dans des études de toxicité à court terme (souris, rat, chien et singe), à moyen terme et à long terme (2 à 52 semaines ou plus; souris, rat et chien). On a également mené des études de toxicité à court terme (souris, rat et chien) et d'autres de 2 semaines (rat et chien) après administration intraveineuse.

Les études à dose unique menées chez la souris, le rat et le chien ont révélé un faible potentiel de toxicité à court terme. Dans ces études, le lévétiracétam n'était létal qu'après administration i.v., mais dans une étude subséquente chez la souris (test du micronoyau), la dose orale de 10 000 mg/kg s'avérait létale. L'administration orale n'est associée qu'à des signes cliniques transitoires (vomissement, sialorrhée, tremblement, baisse d'activité motrice, ataxie, tachypnée et décubitus latéral). Chez le chien, les vomissements limitent la dose. L'administration répétée de lévétiracétam est bien tolérée. La mort, après administration i.v., n'était observée que sous 900 mg/kg chez le rat. En général, les signes cliniques étaient minimes quelle que soit l'étude et l'espèce; les signes les plus systématiquement observés chez le chien étaient les signes neuromusculaires, la salivation et les vomissements. Des changements hépatiques et rénaux liés au traitement ont été signalés, uniquement chez les rongeurs. Chez les rats et les souris des deux sexes, on observait une augmentation du poids du foie et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, toutes deux réversibles. Les rats mâles et les souris présentaient une vacuolisation centrolobulaire associée à des dépôts lipidiques. Les rats mâles présentaient des troubles rénaux, dont néphropathie avec dépôts hyalins et exacerbation de néphropathie progressive chronique et des modifications connexes, ont été observés chez le rat mâle.

On croit que ces changements représentent une pathologie spécifique au rat mâle, associée à une accumulation d' α 2-microglobuline dans le tubule proximal, qui serait sans portée toxicologique chez l'humain. Aucun organe cible n'a été identifié chez le chien. On n'observait ni mortalité, ni insuffisance d'un organe, ni tout autre signe de toxicité irréversible après administration orale à

long terme de ≤ 1800 mg/kg/jour chez le rat, de ≤ 960 mg/kg/jour chez la souris et de ≤ 1200 mg/kg/jour chez le chien.

Les études menées sur des nouveau-nés ou des animaux juvéniles n'ont pas révélé de potentiel accru de toxicité par rapport à l'animal adulte. L'administration orale, jusqu'à 2 semaines durant, d'ucb L057 (principal dérivé chez l'humain) a révélé un faible potentiel de toxicité chez le rat et le chien.

Toxicologie en matière de reproduction

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la performance reproductive n'a été observé chez le rat jusqu'à 1800 mg/kg/jour.

L'administration à des rats, depuis avant l'accouplement jusqu'au sevrage, produisait, jusqu'à ≤ 1800 mg/kg/jour, un léger retard du développement fœtal et de l'ossification squelettique *in utero* et une augmentation légère de la mortalité des rejetons jusqu'au 8^e jour post-partum; sous 350 mg/kg/jour, on observait un léger retard de l'ossification squelettique.

Le lévétiracétam administré jusqu'à ≤ 1800 mg/kg/jour chez le rat femelle, du 15^e jour de gestation jusqu'au sevrage (21^e jour post-partum), n'affectait ni les paramètres de la portée, ni la survie et le développement des rejetons. La dose de 1800 mg/kg/jour représente 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg/jour, ou 6 fois cette dose en mg/m² de surface corporelle.

Lors d'administration à des rates gravides de 400, 1200 ou 3600 mg/kg/jour, du 6^e au 15^e jour de gestation, la dose sans effet sur la survie, la croissance et le développement embryonnaire et fœtal s'établissait à 1200 mg/kg/jour. Sous 3600 mg/kg/jour, on observait une légère augmentation du pourcentage de fœtus à côtes surnuméraires (jonction thoracolombaire) et une diminution légère de l'ossification du squelette. Cette dose, toxique pour les mères, représente 60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg/jour ou 12 fois cette dose en mg/m² de surface corporelle.

Chez la lapine gravide, la dose sans effet sur la survie, la croissance et le développement embryonnaire et fœtal était de 200 mg/kg/jour, mais on observait des réactions indésirables chez la mère. Sous la dose la plus forte (1800 mg/kg/jour), on observait une multiplication par 2,5 des anomalies fœtales ainsi qu'une toxicité maternelle marquée; ces effets étaient absents de deux autres études. La dose de 1800 mg/kg/jour représente 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg/jour ou 11 fois cette dose en mg/m² de surface corporelle.

Lors d'une étude réalisée sur la souris gravide, le lévétiracétam à 3000 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation provoquait un léger retard de la croissance ainsi que de l'ossification du squelette, mais n'a aucun effet sur la survie et le développement morphologique. Le pic plasmatique du lévétiracétam était 20 fois plus élevé que le pic mesuré chez l'humain sous 3000 mg/jour.

Cancérogénèse et mutagenèse

Cancérogénèse

Des rats ont reçu du lévétiracétam dans la nourriture durant 104 semaines, à raison de 50, 300 ou 1800 mg/kg/jour. Aucune évidence de cancérogénèse n'a été constatée. Dans l'une de deux études sur la souris, les animaux ont reçu 60, 240 ou 960 mg/kg/jour de lévétiracétam dans la nourriture durant 80 semaines (forte dose = double de la dose maximale recommandée chez l'humain

[DMRH], soit en mg/m², soit en exposition). Dans la 2^e étude, les souris recevaient du lévétiracétam par gavage durant 2 ans à raison de 1000, 2000 et 4000 mg/kg/jour. La dose maximale de 4000 mg/kg/jour, dans cette étude, ayant produit une mortalité élevée, elle a été ramenée à 3000 mg/kg/jour (12 fois la DMRH). Aucune évidence de cancérogenèse n'a été constatée dans ces deux études.

Mutagenèse

Le lévétiracétam était non mutagène dans le test d'Ames, ni dans le test *in vitro* sur cellules de mammifères (épreuve de mutation du locus HGPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois). Il était non clastogène dans une analyse *in vitro* de chromosomes en métaphase dans des cellules ovariennes de hamster chinois ainsi que, *in vivo*, dans le test du micronoyau chez la souris. L'ucb L057, dérivé principal du lévétiracétam chez l'humain, produit par hydrolyse, était non mutagène dans le test d'Ames et dans le test *in vitro* sur cellules de lymphome chez la souris.

RÉFÉRENCES

Mode d'action

1. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 4:13-8. Review.

Pharmacologie – Études précliniques

2. Bimstiel S, Wilfert E, Beck SG. Levetiracetam (L059) affects *in vitro* models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1997; 356:611-618.
3. Gillard M, Fuks B, Michel P, et al. Binding characteristics of [³H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2003; 478:1-9.
4. Gillard M, Chatelain P, Fuks, B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol* 2006; 536:102-108.
5. Klitgaard, H, Matagne, A, Gobert, J, Wülfert, E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353:191-206.
6. Lambeng N, Gillard M, Vertongen P, et al. Characterization of [3H]ucb 30889 binding to synaptic vesicle protein 2A in the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 2005; 520:70-76.
7. Lamberty Y, Margineanu DG, Klitgaard H. Absence of Negative Impact of Levetiracetam on Cognitive Function and Memory in Normal and Amygdala-Kindled Rats. *Epilepsy and Behavior* 2000.
8. Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 232:147-158.
9. Löscher W, Hönack, D, Rundfeldt, C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:474-479.
10. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002 Jan; 43(1):9-18.
11. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *PNAS* 2004; 101(26):9861-9866.

12. Margineanu DG, Wülfert E. ucb L059, a novel anticonvulsant, reduces bicuculline-induced hyperexcitability in rat hippocampal CA3 *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1995; 286:321-325.
13. Margineanu D-G, Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony *in vitro* differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* 2000; 42 (4):281-285.
14. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286:137-146.
15. Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak I, Matagne A, Klitgaard H. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* 2002 Jul; 136(5):659-72.
16. Sills GJ, Leach JP, Fraser CM, Forrest G, Patsalos PN, Brodie MJ. Neurochemical studies with the novel anticonvulsant levetiracetam in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 1997 Apr 23; 325(1):35-40.
17. Tong X, Patsalos PN. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol* 2001 Jul; 133(6):867-74.
18. Zona C, Niespodziany I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu DG. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents. *Seizure* 2001 Jun; 10(4):279-86.

Références cliniques

19. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/day in patients with refractory partial onset seizures: a multicentre, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41(10):1276-1283.
20. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9:80-87.
21. Browne TR, Szabo G.K, Leppik I.E, Josephs E, Paz J, Baltés E, Jensen CM. Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with Phenytoin in patients with epilepsy determined by new technique. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000 Jun; 40: 590-595.

22. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000 Jul; 55(2):236-242.
23. French J, Edrich P, Cramer JA. A systemic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001 Nov; 47(1-2):77-90. Review.
24. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001 Jun 26; 56(12):1772-1774.
25. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I, Baltes E. Repeated administration of the novel antiepileptic agent levetiracetam does not alter digoxin pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Epilepsy Res* 2001 Aug; 46(2):93-99.
26. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupe RM, Shields WD. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001 Dec; 42(12):1574-1579.
27. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia* 2002 Jul; 43(7); 697-702.
28. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Meyerhoff C. Lack of effect of repeated administration of levetiracetam on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of warfarin. *Epilepsy Res* 2001 Nov; 47(1-2):55-63.
29. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000 Sep; 41(9):1179-1186.
30. Monographie de produit KEPPRA® (comprimés de lévétiracétam) UCB Canada Inc., Control # 237080, Date de révision : le 16 juin 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR**

Pr AURO-LEVETIRACETAM

Lévétiracétam

Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg

Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AURO-LEVETIRACETAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-LEVETIRACETAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AURO-LEVETIRACETAM est un médicament d'ordonnance employé pour aider à réduire le nombre de crises d'épilepsie lorsqu'il est employé en association avec d'autres médicaments destinés à traiter les crises d'épilepsie chez des adultes de 18 ans ou plus.

Les effets de ce médicament :

AURO-LEVETIRACETAM appartient à une famille de médicaments appelés « antiépileptiques », destinés au traitement de l'épilepsie. On ne connaît pas le mode d'action exact selon lequel AURO-LEVETIRACETAM traite les crises d'épilepsie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AURO-LEVETIRACETAM si vous êtes allergique au lévétiracétam ou à tout autre ingrédient d'AURO-LEVETIRACETAM indiqué à la section « Les ingrédients non médicinaux », ci-dessous.

L'ingrédient médicinal est :

Lévétiracétam

Les ingrédients non médicinaux sont :

AURO-LEVETIRACETAM contient : amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, povidone, stéarate de magnésium, talc, hypromellose 3cP, hypromellose 6cP, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 4000. En outre, comprimé à 250 mg contient l'additif FD & C bleu n° 2, comprimé de 500 mg contient de l'oxyde de fer jaune et un comprimé de 750 mg contient l'additif FD & C bleu n° 2, l'additif FD & C jaune n° 6 et oxyde de fer rouge.

Les formes posologiques sont :

AURO-LEVETIRACETAM se présente en comprimés renfermant 250, 500 ou 750 mg de lévétiracétam.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Étant donné qu'AURO-LEVETIRACETAM peut affecter votre vigilance et votre coordination, il est très important que vous évitiez d'effectuer des tâches possiblement dangereuses, comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines, tant et aussi longtemps que vous ne savez pas comment AURO-LEVETIRACETAM agit sur vous.

Un très petit nombre de personnes peuvent avoir des idées suicidaires (songer à se faire du mal ou à s'enlever la vie) lors de la prise d'anticonvulsivants comme AURO-LEVETIRACETAM.

S'il vous arrive d'avoir de telles pensées, communiquez immédiatement avec votre médecin. **Ne cessez pas de prendre AURO-LEVETIRACETAM sans d'abord consulter votre médecin.**

Réactions allergiques graves touchant la peau et d'autres organes

Il est impossible de prédire si une éruption cutanée légère peut se transformer en réaction grave. Des réactions cutanées graves appelées syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS) ont été signalées durant le traitement par AURO-LEVETIRACETAM. Bien qu'elles soient très rares, les formes graves de ces réactions peuvent entraîner la mort.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez au moins deux des manifestations suivantes :

- une éruption cutanée ou toute réaction cutanée grave, comme des cloques, des ampoules ou la peau qui pèle sur les lèvres, les yeux ou la bouche;
- de la fièvre;
- une enflure des glandes;
- de la douleur aux articulations;
- des troubles du foie, des reins, du cœur, des poumons ou d'autres organes.
- Des réactions allergiques (anaphylaxie ou œdème de Quincke) telles que : enflure du visage, des lèvres, des yeux, de la langue et de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer et urticaire.

AVANT d'employer AURO-LEVETIRACETAM, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des troubles de santé, y compris ceux que vous avez présentés antérieurement;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- vous avez déjà présenté une réaction d'hypersensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à un autre anticonvulsivant;
- vous prenez tout autre médicament, y compris un médicament vendu sans ordonnance;

- vous avez des infections à répétition ou des troubles de la coagulation sanguine;
- vous avez des antécédents de problèmes de battements de cœur ou si vous prenez des médicaments qui affectent le rythme cardiaque;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir. La prise de plusieurs antiépileptiques durant la grossesse accroît le risque de malformation congénitale. Votre médecin et vous devrez décider si le traitement par AURO-LEVETIRACETAM peut vous convenir pendant votre grossesse. Si vous employez AURO-LEVETIRACETAM pendant la grossesse, demandez à votre professionnel de la santé de vous inscrire au Registre nord-américain de grossesses exposées aux antiépileptiques (*NAAED Pregnancy Registry*), en appelant le 888-233-2334 (sans frais). Les femmes enceintes qui prévoient prendre AURO-LEVETIRACETAM doivent se joindre au registre de grossesse afin de permettre la collecte de données importantes au sujet de l'emploi d'AURO-LEVETIRACETAM pendant la grossesse;
- vous allaitez. On sait qu'AURO-LEVETIRACETAM est excrété dans le lait maternel et qu'il peut causer des effets nocifs chez votre enfant. Votre médecin et vous devrez faire un choix entre le traitement par AURO-LEVETIRACETAM ou l'allaitement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. AURO-LEVETIRACETAM et d'autres médicaments peuvent s'affecter mutuellement.

Si vous êtes une femme et prenez un contraceptif oral, surveillez les signes de menstruation irrégulière ou les saignements vaginaux légers et, s'il y a lieu, signalez-les immédiatement à votre médecin, car ils pourraient vouloir dire que votre contraceptif oral n'est pas efficace et que vous risquez une grossesse.

Avisez votre médecin si vous prenez un médicament appelé méthotrexate utilisé pour le traitement de certains types de cancer, de psoriasis grave et d'arthrite rhumatoïde. Prendre AURO-LEVETIRACETAM en concomitance avec de méthotrexate peut s'avérer nocif.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

Les comprimés AURO-LEVETIRACETAM doivent être pris par voie orale 2 fois par jour, soit le matin et le soir, environ à la même heure chaque jour. Le traitement par AURO-LEVETIRACETAM est généralement amorcé à une dose de 1000 mg, fractionnée en 2 prises quotidiennes, soit 500 mg le matin et 500 mg le soir. Après 2 semaines, la dose peut être augmentée. La dose quotidienne d'entretien varie habituellement de 1000 à 3000 mg.

Votre médecin pourrait vous prescrire une dose différente si vous présentez des troubles rénaux.

AURO-LEVETIRACETAM peut être pris avec ou sans nourriture. Après l'administration orale du lévétiracétam, le goût amer de celui-ci peut être ressenti.

Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement par AURO-LEVETIRACETAM, il réduira la dose graduellement, afin de prévenir la récurrence ou l'aggravation de vos symptômes.

Il est très important que vous preniez AURO-LEVETIRACETAM exactement tel que vous l'a prescrit votre médecin. Ne cessez pas de le prendre de façon soudaine. Ne modifiez jamais la dose de votre propre chef. Ne cessez pas de prendre AURO-LEVETIRACETAM ou tout autre médicament destiné au traitement des crises d'épilepsie à moins que votre professionnel de la santé vous ait indiqué de le faire. Le fait de cesser de prendre ces médicaments de manière soudaine peut entraîner des crises d'épilepsie incessantes (état de mal épileptique), un trouble très grave.

Informez votre professionnel de la santé si vos crises s'aggravent ou si vous en présentez tout nouveau type

Rappel : Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. Ne le donnez à personne d'autre. Si vous avez besoin d'obtenir des conseils ou de plus amples renseignements, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'AURO-LEVETIRACETAM, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez un comprimé, prenez-le dès que vous y pensez, puis poursuivez votre traitement normalement. Par contre, si vous y pensez à peu près au moment de la dose suivante, omettez la dose oubliée et poursuivez votre traitement normalement. **Ne prenez pas 2 doses à la fois.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires les plus fréquents :

- somnolence;
- faiblesse;
- infection (comme le rhume);
- étourdissements

Autres effets secondaires :

- sautes d'humeur et modifications du comportement, telles qu'anxiété, irritabilité et colère, dépression, nervosité, trouble de la personnalité et hostilité;
- manque de coordination;
- vertige (sensation de tête qui tourne);
- pensées anormales;

- perte de mémoire (amnésie);
- ecchymoses (bleus);
- maux de dents;
- mal de gorge, nez qui coule, congestion nasale/sensation de tête pleine (sinusite);
- désintérêt (apathie)

Certaines personnes ressentent une somnolence extrême ou une grande fatigue et ont de la difficulté à coordonner leurs muscles normalement.

La chute de cheveux et de poils (alopécie) a été signalée; dans plusieurs cas, les cheveux et les poils ont repoussé après l'arrêt du traitement par AURO-LEVETIRACETAM.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Songer à se faire du mal ou à s'enlever la vie			√
Rares	Réactions allergiques graves : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, inconfort ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			√
	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes) : Toute			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
combinaison de réactions parmi les suivantes : éruption cutanée associée à des démangeaisons, rougeur, ampoules, cloques et desquamation touchant la peau ou l'intérieur des lèvres, les yeux, la bouche, les narines ou les organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleur généralisée ou d'enflure des glandes, de douleur articulaire, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urine foncée.			
Somnolence extrême, grande fatigue et/ou difficulté à coordonner ses muscles normalement		√	
Sautes d'humeur et modifications du comportement (anxiété, irritabilité ou colère, dépression, agressivité, comportement anormal et agitation		√	
Aggravation des crises convulsives			√
Symptômes psychotiques :		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
hallucination (voir ou entendre des choses qui ne sont pas vraiment là), délusions (pensées ou croyances étranges), paranoïa (grande sensation de méfiance, peur d'être persécuté) et comportement inhabituel.			
Rhabdomyolyse : Douleurs ou faiblesse musculaires, urine foncée			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-LEVETIRACETAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver entre 15 °C - 30 °C.
- Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-LEVETIRACETAM :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, ON L4L 8K8,
Canada

Date de révision : Le 23 mars 2021.