

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient 100 mg de lévétiracétam.

Excipients à effet notoire

Chaque ml contient 300 mg de maltitol liquide, 2,5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et 1,6 microgramme d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Liquide incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levetiracetam Sandoz est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent âgés de 16 ans et plus, atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Levetiracetam Sandoz est indiqué comme traitement adjuvant

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge de 1 mois présentant une épilepsie.
- dans le traitement des crises myocloniques chez les adultes et les adolescents à partir de l'âge de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes et les adolescents à partir de l'âge de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Crises partielles

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

Toutes les indications

Adultes (≥ 18 ans) et adolescents (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée le premier jour de traitement. Toutefois, une dose initiale plus faible de 250 mg deux fois par jour peut

être administrée, en fonction de l'évaluation par le médecin de la réduction des crises par rapport aux effets indésirables éventuels. Cette dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour au bout de deux semaines de traitement.

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

Adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg et enfants à partir de 1 mois

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

Arrêt du traitement

Si Levetiracetam Sandoz doit être arrêté, il est recommandé de le faire de manière progressive (par exemple, chez les adultes et les adolescents de plus de 50 kg : diminutions de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les nourrissons de plus de 6 mois, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines ; chez les nourrissons (moins de 6 mois) : la diminution de la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés présentant une fonction rénale compromise (voir « Insuffisance rénale » ci-dessous).

Insuffisance rénale

La dose journalière doit être individualisée en fonction de la fonction rénale.

Pour les patients adultes, se reporter au tableau ci-dessous et ajuster la dose comme indiqué. Pour utiliser ce tableau posologique, il est nécessaire d'estimer la clairance de la créatinine (CLcr) du patient, en ml/min. La CLcr en ml/min peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (en mg/dl), pour les adultes et les adolescents pesant 50 kg ou plus, en utilisant la formule suivante :

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (en années)}] \times \text{poids corporel (en kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

La CLcr est ensuite ajustée à la surface corporelle (SC) comme suit :

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{SC du sujet (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Adaptation posologique patients adultes et adolescents pesant plus de 50 kg avec insuffisance rénale :

Groupe d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Posologie et fréquence
Normale	≥ 80	500 à 1.500 mg deux fois par jour
Légère	50-79	500 à 1.000 mg deux fois par jour
Modérée	30-49	250 à 750 mg deux fois par jour
Sévère	< 30	250 à 500 mg deux fois par jour
Patients en insuffisance rénale	-	500 à 1.000 mg une fois par jour ⁽²⁾

terminale sous dialyse ⁽¹⁾

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

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

Pour les enfants insuffisants rénaux, la dose de lévétiracétam doit être ajustée en se basant sur la fonction rénale parce que la clairance du lévétiracétam est liée à cette dernière. Cette recommandation est basée sur une étude menée chez des patients adultes insuffisants rénaux.

La CLCr en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (en mg/dl), pour les jeunes adolescents, les enfants et les nourrissons, 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 les nourrissons nés à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez les enfants jusqu'à moins de 13 ans et chez les adolescentes ; ks = 0,7 chez les adolescents.

Adaptation posologique pour les nourrissons, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg avec insuffisance rénale :

Groupe d'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Dose et fréquence ⁽¹⁾	
		Nourrissons âgés de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons âgés de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Normale	≥ 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) deux fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) deux fois par jour
Légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) deux fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) deux fois par jour
Modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) deux fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) deux fois par jour
Sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) deux fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) deux fois par jour
Patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ La solution buvable de lévétiracétam doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg, pour des doses non multiples de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs comprimés et pour les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimés.

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

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

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

⁽⁵⁾ Après la 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 les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients avec insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut

sous-estimer l'insuffisance rénale. Dès lors, une réduction de 50% de la dose d'entretien journalière est recommandée lorsque la clairance de la créatinine est $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Population pédiatrique

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus appropriés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

La solution buvable de lévétiracétam est la formulation à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans. En outre, les dosages de comprimés disponibles ne sont pas appropriés pour le traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, des patients incapables d'avaler des comprimés ou pour l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, il faut utiliser Levetiracetam Sandoz.

Monothérapie

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

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

Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *Adultes ($\geq 18 \text{ ans}$) et adolescents (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus.*

Traitement additionnel pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois, les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg

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

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 10 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines, jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour. Les augmentations et les diminutions de la dose ne doivent pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible pour toutes les indications.

La posologie chez les enfants pesant 50 kg ou plus est la même que chez les adultes pour toutes les indications.

Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *Adultes ($\geq 18 \text{ ans}$) et adolescents (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus* pour toutes les indications.

Recommandations posologiques pour les nourrissons à partir de l'âge de 6 mois, les enfants et les adolescents :

Poids	Dose initiale : 10 mg/kg deux fois par jour	Dose maximale : 30 mg/kg deux fois par jour
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) deux fois par jour	180 mg (1,8 ml) deux fois par jour
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) deux fois par jour	300 mg (3 ml) deux fois par jour
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) deux fois par jour	450 mg (4,5 ml) deux fois par jour
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) deux fois par jour	600 mg (6 ml) deux fois par jour
25 kg	250 mg deux fois par jour	750 mg deux fois par jour
A partir de 50 kg ⁽²⁾	500 mg deux fois par jour	1500 mg deux fois par jour

⁽¹⁾ Les enfants pesant 25 kg ou moins doivent de préférence commencer le traitement avec 100 mg/ml de solution buvable de lévétiracétam.

⁽²⁾ La posologie chez les enfants et les adolescents pesant 50 kg ou plus est la même que chez les adultes.

Traitement additionnel chez les nourrissons âgés de 1 mois à moins de 6 mois

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

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 7 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines jusqu'à la dose recommandée de 21 mg/kg deux fois par jour. Les augmentations et les diminutions de la dose ne doivent pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible.

Les nourrissons doivent commencer le traitement avec 100 mg/ml de solution buvable de lévétiracétam.

Recommandations posologiques pour les nourrissons âgés de 1 mois à moins de 6 mois :

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

Trois présentations sont disponibles :

- Un flacon de 300 ml avec une seringue orale de 10 ml (permettant d'obtenir jusqu'à 1000 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,25 ml (ce qui correspond à 25 mg). Cette présentation doit être prescrite aux enfants âgés de 4 ans et plus, aux adolescents et aux adultes.
- Un flacon de 150 ml avec une seringue orale de 3 ml (permettant d'obtenir jusqu'à 300 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,1 ml (ce qui correspond à 10 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite aux nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans.
- Un flacon de 150 ml avec une seringue orale de 1 ml (permettant d'obtenir jusqu'à 100 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,05 ml (ce qui correspond à 5 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite aux nourrissons âgés de 1 mois à moins de 6 mois.

Mode d'administration

La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau ou dans un biberon, et peut être prise avec ou sans aliments. Après administration orale du lévétiracétam, il est possible d'avoir un goût amer en bouche.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés de la pyrrolidone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

L'administration de lévétiracétam à des patients atteints d'insuffisance rénale peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de choisir la dose (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale aiguë

L'utilisation du lévétiracétam a été très rarement associée à une insuffisance rénale aiguë, avec un temps d'apparition allant de quelques jours à plusieurs mois.

Numération de la formule sanguine

De rares cas d'altération de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopenie) ont été décrits en association avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début du traitement. Une numération de la formule sanguine complète

est conseillée chez les patients souffrant de faiblesse importante, de fièvre, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (voir rubrique 4.8).

Suicide

Un suicide, une tentative de suicide, une idéation et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires. On ne connaît pas le mécanisme de ce risque.

Dès lors, les patients doivent être surveillés afin de pouvoir déceler tout signe de dépression et/ou d'idéation et de comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il faut conseiller aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou d'idéation ou de comportement suicidaires apparaissent.

Comportements anormaux et agressifs

Le lévétiracétam peut provoquer des symptômes psychotiques et des troubles du comportement, y compris une irritabilité et une agressivité. Les patients traités par du lévétiracétam doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes psychiatriques symptomatiques d'importants changements d'humeur et/ou de la personnalité. Si de tels comportements sont observés, l'adaptation au traitement ou l'arrêt progressif du traitement doivent être envisagés. Si une interruption du traitement est envisagée, veuillez vous référer à la rubrique 4.2.

Aggravation des crises convulsives

Comme avec d'autres types d'antiépileptiques, le lévétiracétam peut, dans de rares cas, accroître la fréquence ou la gravité des crises convulsives. Cet effet paradoxal, principalement signalé au cours du premier mois suivant l'instauration du lévétiracétam ou l'augmentation de la dose, était réversible après l'arrêt du médicament ou la diminution de la dose. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement leur médecin en cas d'aggravation des crises convulsives. Une absence d'efficacité ou une aggravation des crises a, par exemple, été rapportée chez des patients atteints d'épilepsie associée à des mutations de la sous-unité alpha 8 du canal sodique voltage-dépendant (SCN8A).

Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

De rares cas d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG ont été observés au cours de la surveillance post-commercialisation. Le lévétiracétam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités en association avec des médicaments modifiant l'intervalle QTc ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante ou des troubles électrolytiques.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants n'ont pas suggéré d'impact sur la croissance et la puberté. Néanmoins, les effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, l'intelligence, la croissance, la fonction endocrinienne, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

Levetiracetam Sandoz contient du parahydroxybenzoate de méthyle, du maltitol liquide, de l'alcool benzylique et du sodium

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du maltitol liquide (E 965). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 1,6 microgramme d'alcool benzylique par ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. L'alcool

benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires chez les jeunes enfants en raison de l'accumulation. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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

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

Médicaments antiépileptiques

Les données pré-commercialisation émanant des études cliniques menées chez des adultes montrent que le lévétiracétam n'a pas influencé les concentrations sériques des antiépileptiques existants (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas influencé la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Comme chez les adultes, il n'y a pas d'indice d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients pédiatriques recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam. Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents épileptiques (âgés de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement additionnel par lévétiracétam administré par voie orale n'a pas influencé les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés concomitamment. Toutefois, des données ont suggéré une augmentation de 20% de la clairance du lévétiracétam chez les enfants prenant des antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Probénécide

Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), un inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du principal métabolite, mais pas celle du lévétiracétam. Cependant, la concentration de ce métabolite reste faible.

Méthotrexate

Il a été rapporté que l'administration du lévétiracétam en concomitance avec du méthotrexate entraîne une diminution de la clairance du méthotrexate et, par conséquent, une augmentation/prolongation de la concentration sanguine de méthotrexate à des taux potentiellement toxiques. Les taux sanguins de méthotrexate et de lévétiracétam doivent être soigneusement contrôlés chez les patients qui reçoivent ces deux médicaments en concomitance.

Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques

À la dose de 1000 mg par jour, le lévétiracétam n'a pas influencé la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés. À la dose de 2000 mg par jour, le lévétiracétam n'a pas influencé la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante de digoxine, de contraceptifs oraux et de warfarine n'a pas influencé la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Laxatifs

Il y eu des rapports isolés de diminution de l'efficacité du lévétiracétam lorsque le laxatif osmotique macrogol a été administré en concomitance avec du lévétiracétam oral. Par conséquent, le macrogol ne doit pas être pris par voie orale pendant une heure avant et pendant une heure après la prise de lévétiracétam.

Aliments et alcool

L'importance de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été modifiée par les aliments, mais le taux d'absorption a été légèrement réduit.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'interaction du lévétiracétam avec l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par un spécialiste. Le traitement par le lévétiracétam devra être révisé lorsqu'une femme envisage une grossesse. Comme avec tous les autres médicaments antiépileptiques, un arrêt soudain du lévétiracétam doit être évité car cela peut entraîner des crises de sevrage qui peuvent avoir de graves conséquences pour la femme et l'enfant à naître.

Une monothérapie est à privilégier dans la mesure du possible, car un traitement à base de plusieurs médicaments antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à la monothérapie (en fonction des antiépileptiques associés).

Grossesse

Suite à la commercialisation du produit, de nombreuses données obtenues auprès de femmes enceintes exposées au lévétiracétam en monothérapie (plus de 1 800 femmes, dont 1 500 exposées au cours du premier trimestre de grossesse) n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Des données limitées sur le neurodéveloppement des enfants exposés au lévétiracétam en monothérapie in utero sont disponibles. Les données issues de deux études observationnelles basées sur des registres de population, menée principalement sur le même ensemble de données provenant de pays nordiques et incluant plus de 1 000 enfants nés de femmes épileptiques ayant été exposées in utero au lévétiracétam en monothérapie, ne suggèrent pas un risque accru de troubles du spectre autistique ou de handicaps intellectuels comparativement aux enfants nés de femmes épileptiques non exposées à un médicament antiépileptique in utero. La durée moyenne de suivi des enfants dans le groupe lévétiracétam est plus courte que pour le groupe des enfants non exposés à un médicament antiépileptique (par ex. 4,4 ans vs 6,8 ans dans l'une des études).

Le lévétiracétam peut être utilisé pendant la grossesse si, après une évaluation minutieuse, il est considéré comme cliniquement nécessaire. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.

Des changements physiologiques survenant pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. On a observé une diminution des concentrations plasmatiques de lévétiracétam pendant la grossesse. Cette diminution est plus marquée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60% de la concentration de base avant la grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par lévétiracétam devra être assurée.

Allaitement

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé. Cependant, si un traitement par lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué en prenant en considération l'importance de l'allaitement.

Fertilité

Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté dans les études animales (voir rubrique 5.3). On ne dispose pas de données cliniques, le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le lévétiracétam a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En raison de la possibilité d'une sensibilité individuelle différente, certains patients pourraient présenter de la somnolence ou d'autres symptômes liés au système nerveux central, en particulier en début de traitement ou après une augmentation de la dose. La prudence est dès lors recommandée à ces patients lors de l'exécution de tâches nécessitant de l'habileté, par

exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines aussi longtemps qu'il n'est pas établi que leur capacité à exécuter ces activités n'est pas affectée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la rhinopharyngite, la somnolence, les céphalées, la fatigue et les étourdissements. Le profil de réactions indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse d'un ensemble d'essais cliniques contrôlés par placebo examinant toutes les indications et incluant au total 3 416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles relatives à l'utilisation du lévétiracétam dans des études d'extension ouvertes correspondantes, ainsi que par l'expérience acquise après la mise sur le marché. Le profil de sécurité du lévétiracétam est généralement similaire pour tous les groupes d'âge (patients adultes et pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans le cadre des études cliniques (adultes, adolescents, enfants et nourrissons > 1 mois) et après la mise sur le marché sont répertoriés dans le tableau suivant par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité et leur fréquence est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

CSO MedDRA	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<u>Infections et infestations</u>	Rhinopharyngite			Infection	
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose	
<u>Troubles du système immunitaire</u>				Réaction au médicament accompagnée d'éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) ⁽¹⁾ Hypersensibilité (y compris angio-œdème et anaphylaxie)	
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie	
<u>Affections psychiatriques</u>		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide, idéation suicidaire, trouble psychotique, comportement anormal, hallucinations, colère, état	Suicide, trouble de la personnalité, pensées anormales, délire	Trouble obsessionnel compulsif ⁽²⁾

			confusionnel, crise de panique, instabilité émotionnelle/ sautes d'humeur, agitation		
<u>Affections du système nerveux</u>	Somnolence, céphalées	Convulsions, trouble de l'équilibre, étourdissements, léthargie, tremblements	Amnésie, troubles de la mémoire, troubles de la coordination/ ataxie, paresthésie, troubles de l'attention	Choréo-athétose, dyskinésie, hyperkinésie, trouble de la marche, encéphalopathie, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des neuroleptiques ⁽³⁾	
<u>Affections oculaires</u>			Diplopie, vision floue		
<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>		Vertige			
<u>Affections cardiaques</u>				Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio- gramme	
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>		Toux			
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissements, nausées		Pancréatite	
<u>Affections hépatobiliaires</u>			Résultats anormaux 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	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens- Johnson, érythème polymorphe	
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>			Faiblesse musculaire, myalgies	Rhabdomyolyse et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) ⁽³⁾	
<u>Affections du rein</u>				Insuffisance	

<u>et des voies urinaires</u>				rénale aiguë	
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Asthénie/fatigue			
<u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u>			Lésions		

(1) Voir « Description d'effets indésirables sélectionnés ».

(2) De très rares cas de développement de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez des patients ayant des antécédents sous-jacents de TOC ou de troubles psychiatriques ont été observés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions d'hypersensibilité multiviscérale

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

Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est administré en même temps que du topiramate. Dans plusieurs cas d'alopécie, une récupération a été observée à l'arrêt du lévétiracétam. Une myélosuppression a été identifiée dans certains des cas de pancytopenie.

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

Population pédiatrique

Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, 190 patients au total ont été traités par lévétiracétam dans des études contrôlées par placebo et des études d'extension ouvertes. Parmi ces patients, soixante ont été traités par lévétiracétam dans le cadre d'études contrôlées par placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, 645 patients au total ont été traités par lévétiracétam dans le cadre d'études contrôlées par placebo et d'études d'extension ouvertes. Parmi ces patients, 233 ont été traités par lévétiracétam dans des études contrôlées par placebo. Dans ces deux groupes d'âge pédiatrique, les données sont complétées par celles relatives à l'utilisation de lévétiracétam après la mise sur le marché.

De plus, 101 nourrissons âgés de moins de 12 mois ont été exposés dans le cadre d'une étude évaluant l'innocuité du médicament suite à l'autorisation de mise sur le marché du produit. Aucun problème d'innocuité pour le lévétiracétam n'a été identifié chez les nourrissons épileptiques de moins de 12 mois.

Le profil de réactions indésirables du lévétiracétam est généralement similaire pour tous les groupes d'âge et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de sécurité obtenus dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo menées chez des patients pédiatriques étaient conformes au profil de sécurité du lévétiracétam établi chez l'adulte, excepté pour les effets indésirables comportementaux et psychiatriques, qui étaient plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les effets indésirables suivants ont été signalés plus

fréquemment que dans d'autres groupes d'âge ou que dans le profil de sécurité global : vomissements (très fréquent, 11,2 %), agitation (fréquent, 3,4 %), sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), agressivité (fréquent, 8,2 %), comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et léthargie (fréquent, 3,9 %). Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, les cas d'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et les troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été signalés plus fréquemment que dans d'autres groupes d'âge ou que dans le profil de sécurité global.

Une étude de non infériorité en double aveugle contre placebo de la sécurité pédiatrique a évalué les effets cognitifs et neuropsychologiques du lévétiracétam chez des enfants âgés de 4 à 16 ans présentant des crises partielles. On en a conclu que le lévétiracétam n'était pas différent du (non inférieur au) placebo en ce qui concerne la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite par rapport au score initial dans la population per protocole. Les résultats concernant le fonctionnement comportemental et émotionnel ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure réalisée de manière standardisée et systématique en utilisant un instrument validé (la CBCL – Child Behavior Checklist d'Achenbach).

Néanmoins, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude ouverte de suivi à long terme n'ont pas présenté, en moyenne, de détérioration de leur fonctionnement comportemental et émotionnel ; les mesures du comportement agressif notamment n'ont pas été plus mauvaises que les mesures initiales.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés avec des doses excessives de lévétiracétam.

Traitement du surdosage

Après un surdosage aigu, l'estomac peut être vidé par lavage gastrique ou par induction de vomissements. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour le lévétiracétam. Le traitement du surdosage sera symptomatique et pourra comporter une hémodialyse. L'efficacité d'extraction du dialyseur est de 60% pour le lévétiracétam et de 74% pour son métabolite principal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

La substance active, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α -éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives antiépileptiques existantes.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas encore totalement élucidé. Les expériences *in vitro* et *in vivo* semblent indiquer que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam influence les taux intraneuronaux de Ca²⁺ en inhibant partiellement les courants calciques de type N et en réduisant la libération de Ca²⁺ des stocks intraneuronaux. En outre, il inverse partiellement les réductions des courants contrôlés par le GABA et la glycine induites par le zinc et les β-carbolines. De plus, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral chez les rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A des vésicules synaptiques, que l'on pense impliquée dans la fusion vésiculaire et l'exocytose des neurotransmetteurs. Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la liaison à la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de leur protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie audiogénique de la souris. Cette observation 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 dans un large éventail de modèles animaux de crises partielles et primaires généralisées sans avoir d'effet proconvulsivant. Son principal métabolite est inactif. Chez l'homme, une activité dans les affections épileptiques partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxyastique) a confirmé le profil pharmacologique à large spectre du lévétiracétam.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement adjuvant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge de 1 mois présentant une épilepsie.

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans 3 études en double aveugle contre placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg/jour, administrées en 2 prises séparées pendant une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients obtenant une réduction de 50% ou plus de la fréquence hebdomadaire des crises partielles par rapport à la valeur initiale à dose stable (12/14 semaines) a été respectivement de 27,7%, 31,6% et 41,3% pour les patients traités par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam, et de 12,6% pour les patients sous placebo.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (âgés de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie dans une étude en double aveugle contre placebo incluant 198 patients et dont la durée de traitement était de 14 semaines. Dans cette étude, les patients ont reçu du lévétiracétam à la dose fixe de 60 mg/kg/jour (en 2 prises journalières).

44,6% des patients traités par lévétiracétam et 19,6% de ceux sous placebo ont présenté une réduction de 50% ou plus par rapport à la valeur initiale de la fréquence hebdomadaire des crises partielles.

Avec un traitement poursuivi à long terme, 11,4% des patients n'ont pas présenté de crises pendant au moins 6 mois et 7,2 % des patients n'en ont pas présenté pendant au moins 1 an.

Chez des patients pédiatriques (âgés de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie dans une étude en double aveugle contre placebo incluant 116 patients et dont la durée de traitement était de 5 jours. Dans cette étude, les patients se sont vus prescrire une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, sur la base du plan de titration indiqué pour leur âge. Dans cette étude, on a utilisé une dose de 20 mg/kg/jour, titrée jusqu'à 40 mg/kg/jour, pour les nourrissons âgés d'un mois à moins de six mois, et une dose de 25 mg/kg/jour, titrée jusqu'à 50 mg/kg/jour, pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans. La dose journalière totale a été administrée en deux prises par jour.

La principale mesure d'efficacité a été le taux de répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles de ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale), évalué par une lecture centralisée en aveugle sur un vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins un vidéo-EEG de 24 heures pendant la période

initiale 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. Avec un traitement poursuivi à long terme, 8,6% des patients n'ont pas présenté de crises pendant au moins 6 mois et 7,8% n'en ont pas présenté pendant au moins 1 an.

35 nourrissons âgés de moins d'un an, présentant des crises d'épilepsie partielles, ont été exposés dans le cadre d'essais cliniques contre placebo ; seulement 13 d'entre eux étaient âgés de moins de 6 mois.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 16 ans et plus atteints d'épilepsie nouvellement diagnostiquée.

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie dans une étude comparative de non-infériorité en double aveugle, à groupes parallèles, par rapport à la carbamazépine à libération prolongée (CR) chez 576 patients âgés de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir uniquement des crises partielles non provoquées ou des crises tonico-cloniques généralisées. Les patients ont été randomisés pour recevoir 400 à 1200 mg/jour de carbamazépine CR ou 1000 à 3000 mg/jour de lévétiracétam ; la durée du traitement allait jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse.

73,0 % des patients traités par lévétiracétam et 72,8% de ceux traités par carbamazépine CR n'ont pas présenté de crises pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2% (IC à 95% : de -7,8 à 8,2). Plus de la moitié des sujets n'ont pas présenté de crises pendant 12 mois (56,6 % des sujets sous lévétiracétam et 58,5% de ceux sous carbamazépine CR).

Dans une étude reflétant la pratique clinique, les médicaments antiépileptiques concomitants ont pu être arrêtés chez un nombre limité de patients qui ont répondu au traitement adjuvant par lévétiracétam (36 patients adultes sur 69).

Traitement adjuvant dans le traitement des crises myocloniques chez les adultes et les adolescents à partir de l'âge de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.

L'efficacité du lévétiracétam a été établie dans une étude en double aveugle contre placebo d'une durée de 16 semaines chez des patients âgés de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes. La majorité des patients avaient consulté pour une épilepsie myoclonique juvénile.

Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg/jour répartis en 2 prises séparées. 58,3% des patients traités par lévétiracétam et 23,3% de ceux sous placebo ont présenté une réduction d'au moins 50% des jours de crises myocloniques par semaine. Avec un traitement poursuivi à long terme, 28,6% des patients n'ont pas présenté de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0% n'en ont pas présenté pendant au moins 1 an.

Traitement adjuvant dans le traitement des crises tonico-cloniques généralisées primaires chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

L'efficacité du lévétiracétam a été établie dans une étude en double aveugle contre placebo d'une durée de 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises tonico-cloniques généralisées primaires dans différents syndromes (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences juvénile, épilepsie-absences de l'enfant ou épilepsie avec crises de grand-mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg/jour pour les adultes et les adolescents ou de 60 mg/kg/jour pour les enfants, répartis en 2 prises séparées.

72,2% des patients traités par lévétiracétam et 45,2% des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50% ou plus de la fréquence hebdomadaire des crises tonico-cloniques généralisées primaires. Avec un traitement poursuivi à long terme, 47,4% des patients n'ont pas présenté de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5% n'en ont pas présenté pendant au moins 1 an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Son profil pharmacocinétique est linéaire, avec une faible variabilité intra- et inter-individuelle. Il n'y a pas de modification de la clairance après administration répétée. Il n'y a pas d'indice de variabilité significative liée au sexe, à la race ou de variabilité circadienne. Le profil pharmacocinétique est comparable chez les volontaires sains et les patients épileptiques.

Du fait de son absorption complète et linéaire, les taux plasmatiques du lévétiracétam peuvent être prédits à partir de la dose orale exprimée en mg/kg de poids corporel. Il n'est dès lors pas nécessaire de monitorer le taux plasmatique du lévétiracétam.

Une corrélation significative entre les concentrations salivaires et plasmatiques a été montrée chez les adultes et les enfants (le rapport des concentrations salivaires/plasmatiques allait de 1 à 1,7 pour la forme comprimé oral 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 pics plasmatiques (C_{max}) sont atteints 1,3 heure après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après deux jours d'un schéma d'administration biquotidienne.

Les pics plasmatiques (C_{max}) sont habituellement de 31 et 43 $\mu\text{g/ml}$ après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg deux fois par jour.

L'importance de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution

Aucune donnée n'est disponible concernant la distribution tissulaire chez l'être humain.

Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne sont significativement liés aux protéines plasmatiques (< 10 %). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, une valeur proche du volume total de l'eau du corps.

Biotransformation

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'être humain. La principale voie métabolique (24% de la dose) est une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, l'ucb L057, est indépendante d'isoformes du cytochrome P₄₅₀ hépatique.

L'hydrolyse du groupe acétamide a été mesurable dans 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 a été obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6% de la dose) et l'autre, par ouverture du cycle pyrrolidone (0,9% de la dose).

D'autres composés non identifiés ne représentaient que 0,6% de la dose.

Aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence *in vivo* pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

On a montré *in vitro* que le lévétiracétam et son métabolite principal n'inhibent pas les activités des principales isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2), des glucuronyl transférases (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'époxyde hydroxylase. En outre, *in vitro*, le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.

Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam n'a eu que peu sinon pas d'effet sur la CYP1A2, la SULT1E1 ou l'UGT1A1. Le lévétiracétam a provoqué une légère induction de la CYP2B6 et de la CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* relatives aux contraceptifs oraux, à la digoxine et à la warfarine indiquent qu'aucune induction enzymatique

significative n'est attendue *in vivo*. Dès lors, l'interaction du lévétiracétam avec d'autres substances ou vice versa est peu probable.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez les adultes a été de 7 ± 1 heures et n'a pas varié avec la dose, la voie d'administration ou l'administration répétée. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination a été urinaire, représentant en moyenne 95% de la dose (environ 93% de la dose ont été éliminés en 48 heures). L'excrétion fécale n'a représenté que 0,3% de la dose.

L'excrétion urinaire cumulée du lévétiracétam et de son métabolite principal a représenté 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 excrété par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que son principal métabolite est également éliminé par sécrétion tubulaire active en plus d'une filtration glomérulaire.

L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujets âgés

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40% (10 à 11 heures). Cela est lié à 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 dès lors recommandé d'ajuster la dose d'entretien journalière du Levetiracetam Sandoz en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2.).

Chez les sujets adultes anuriques avec insuffisance rénale terminale, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures pendant les séances.

L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51% pendant une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas eu de 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 concomitante (voir rubrique 4.2.).

Population pédiatrique

Enfants (de 4 à 12 ans)

Après administration d'une dose orale unique (20 mg/kg) à des enfants épileptiques (âgés de 6 à 12 ans), la demi-vie du lévétiracétam a été de 6,0 heures. La clairance corporelle apparente, ajustée en fonction du poids, a été environ 30% plus importante que celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose orale (de 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 a été observé 0,5 à 1 heure après l'administration. On a observé des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose pour les pics de concentration plasmatique et la surface sous la courbe. La demi-vie d'élimination a été d'environ 5 heures. La clairance corporelle apparente a été de 1,1 ml/min/kg.

Nourrissons et enfants (de 1 mois à 4 ans)

Après administration d'une dose unique (20 mg/kg) d'une solution buvable à 100 mg/ml à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé et les pics plasmatiques ont été observés environ 1 heure après l'administration. Les résultats pharmacocinétiques ont indiqué que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez les adultes (7,2 heures) et que la clairance apparente était plus rapide (1,5 ml/min/kg) que chez les adultes (0,96 ml/min/kg).

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de potentiel cancérigène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques mais bien chez le rat et, dans une moindre mesure, chez la souris, à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition humaine, et pouvant avoir une pertinence lors d'utilisation clinique, ont été des modifications hépatiques indiquant une réponse adaptative telle qu'une augmentation du poids, une hypertrophie centrolobulaire, une infiltration adipeuse et une augmentation des enzymes hépatiques dans le plasma.

On n'a pas observé de réactions indésirables sur la fertilité ou sur la performance reproductive des rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m² ou une base d'exposition) chez les parents et la génération F1.

Deux études du développement fœto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez des rats avec des doses de 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. Avec 3600 mg/kg/jour, dans une seule des 2 études du DFE, il s'est produit une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette. 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) a été de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m²) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement fœto-embryonnaire ont été réalisées chez des lapins avec des 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 de l'incidence des fœtus présentant des anomalies cardiovasculaires/squelettiques. Le NOAEL a été < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m²).

Une étude du développement péri- et post-natal a été réalisée chez des rats avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL a été \geq 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement des descendants F1 jusqu'au sevrage (6 x la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m²).

Des études animales réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré que l'on n'observait pas d'effets indésirables sur aucun des critères standard d'évaluation du

développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la dose humaine maximale recommandée sur une base mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium (pour ajustement du pH)
Acide citrique (pour ajustement du pH)
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Glycérol (E 422)
Acésulfame potassique (E 950)
Maltitol liquide (E 965)
Arôme framboise (contient de l'alcool benzylique)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Durée de conservation après la première ouverture :
7 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution buvable est conditionnée dans un flacon en verre ambré (type III) de 300 ml muni d'un bouchon de sécurité blanc (polypropylène) et insérée dans un carton contenant également une seringue orale de 10 ml graduée (polypropylène, polyéthylène), un adaptateur pour la seringue (polyéthylène) et une notice.

La solution buvable est conditionnée dans un flacon en verre ambré (type III) de 150 ml muni d'un bouchon de sécurité blanc (polypropylène) et insérée dans un carton contenant également une seringue orale de 3 ml graduée (polypropylène, polyéthylène), un adaptateur pour la seringue (polyéthylène) et une notice.

La solution buvable est conditionnée dans un flacon en verre ambré (type III) de 150 ml muni d'un bouchon de sécurité blanc (polypropylène) et insérée dans un carton contenant également une seringue orale de 1 ml graduée (polypropylène, polyéthylène), un adaptateur pour la seringue (polyéthylène) et une notice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE403401

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 octobre 2011
Date de renouvellement de l'autorisation : 2 juin 2016

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2025
Date d'approbation du texte : 12/2025