

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévétiracétam 250 mg

Pour un comprimé pelliculé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bleu, ovale, biconvexe, avec la mention 'LE 250' gravée sur une face de part et d'autre de la barre de cassure et '>' sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé est indiqué en association :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

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

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

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

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir "Insuffisant rénal" ci-après).

Insuffisance rénale

La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale.

Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CL_{cr}) du patient en ml/min. La CL_{cr} en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg selon la formule suivante :

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

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

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

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

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale Sous dialyse (1)	-	500 à 1000 mg une fois par jour (2)

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

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

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

La CL_{cr} en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

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

k_s = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; k_s = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente ; k_s = 0,7 chez l'adolescent.

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

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Dose et fréquence (1)	
		Nourrissons de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour

Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour (2) (4)	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour (3) (5)
--	---	--	---

(1) Lévétiracétam en solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

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

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité de lévétiracétam chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie. Il n'y a pas de donnée disponible.

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

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

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

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

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

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

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

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Lévétiracétam 100 mg/ml, solution buvable.

(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

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

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

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg ; diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les deux à quatre semaines; chez le nourrisson de plus de 6 mois, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg : diminution de dose ne devant pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines) ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : diminution de dose ne devant pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

Insuffisance rénale

L'administration de LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (voir rubrique 4.2.).

Suicide

Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.

Population pédiatrique

La forme comprimée n'est pas adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 mois.

Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté.

Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

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

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

Médicaments antiépileptiques

Les études cliniques menées chez l'adulte montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique du lévétiracétam.

Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.

Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Probénécide

Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les A.I.N.S., les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques

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

Anti-acides

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

Nourriture et alcool

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

Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation du lévétiracétam chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Sauf en cas de réelle nécessité, LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Comme avec d'autres médicaments antiépileptiques, des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse).

Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée. L'arrêt des traitements anticomitiaux peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

Allaitement

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

Fécondité

Aucun impact sur la fertilité n'a été détecté lors des études sur l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique n'est disponible, le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

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

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

En raison de la possibilité de différences individuelles en matière de sensibilité, certains patients sont susceptibles de présenter, particulièrement en début de traitement ou après une augmentation de la dose, une somnolence ou d'autres symptômes impliquant le système nerveux central. Il est donc recommandé à ces patients d'être prudents lors de l'exécution de tâches délicates telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou de ne pas utiliser de machines tant qu'il n'a pas été établi que leurs capacités pour de telles activités ne sont pas affectées.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence dans le tableau ci-dessous. La fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent : ($\geq 1/10$); fréquent : ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$) très rare : ($<1/10000$).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie ⁽¹⁾	Pancytopénie ^(1,2) , neutropénie ⁽¹⁾
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids ⁽¹⁾ , prise de poids	
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété ⁽¹⁾ , insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide ⁽¹⁾ , idée suicidaire ⁽¹⁾ , trouble psychotique ⁽¹⁾ , trouble du comportement ⁽¹⁾ , hallucination ⁽¹⁾ , colère ⁽¹⁾ , état confusionnel ⁽¹⁾ , labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation	Suicide ⁽¹⁾ , trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsions, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie ⁽¹⁾ , trouble de l'attention	Choréoathétose ⁽¹⁾ , dyskinésie ⁽¹⁾ , hyperkinésie
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite ⁽¹⁾
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique ⁽¹⁾	Insuffisance hépatique ⁽¹⁾ , hépatite ⁽¹⁾
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie ⁽¹⁾ , eczéma, prurit	Nécrolyse épidermique toxique ⁽¹⁾ , syndrome de stevens-Johnson ⁽¹⁾ , érythème polymorphe ⁽¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Faiblesse musculaire, myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Blessure	

(1) Effets indésirables ajoutés durant la surveillance après commercialisation

(2) Aplasie médullaire identifiée dans quelques cas.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.

Population pédiatrique

Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante (60) de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées versus placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation.

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

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de lévétiracétam chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que lévétiracétam n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par lévétiracétam, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior Checklist d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par lévétiracétam dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion.

4.9. Surdosage

Symptômes

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec lévétiracétam.

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants.

Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intra-neurales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neurales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des bêta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs.

Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques

Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif. Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme / réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.

Efficacité clinique et tolérance

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

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

Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises).

44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins un an.

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

Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs.

Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.

Monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non infériorité en double aveugle, groupes parallèles, versus carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg/jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.

73,0 % des patients sous lévétiracétam et 72,8% des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : -7,8 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

Dans une étude correspondant à la pratique clinique, chez un nombre limité de patients répondeurs au lévétiracétam utilisé en association (36 patients adultes sur 69), les antiépileptiques associés ont pu être arrêtés.

En association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.

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

Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg/jour répartis en deux prises.

58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins un an.

En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences de l'adolescent, épilepsies-absences de l'enfant, épilepsie avec crises Grand-mal du réveil).

Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises.

72,2% des patients traités par le lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Adultes et adolescents

Absorption

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

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

Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 fois par jour.

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

Distribution

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

Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal, ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).

Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Métabolisme

Le lévétiracétam n'est pas métabolisé de façon importante chez l'homme. La voie métabolique principale (24 % de la dose) consiste en une hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du métabolite principal, l'ucb L057, est indépendante des isoformes du cytochrome P450 hépatique. L'hydrolyse du groupe acétamide a pu être mesurée au niveau d'un grand nombre de tissus, y compris les cellules sanguines. Le métabolite ucb L057 est pharmacologiquement inactif.

Deux métabolites mineurs ont également été identifiés. L'un obtenu par hydroxylation du cycle pyrrolidone (1,6 % de la dose), et l'autre par l'ouverture du cycle pyrrolidone (0,9 % de la dose). Les autres composés, non identifiés, n'ont représenté que 0,6 % de la dose.

In vivo, aucune interconversion énantiomérique n'a été mise en évidence pour le lévétiracétam ou pour son métabolite principal.

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.

Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULT1E1 ou UGT1A1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune

induction enzymatique significative n'est attendue in vivo. En conséquence, une éventuelle interaction de lévétiracétam avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de 7 ± 1 heures et ne varie pas avec la dose, la voie d'administration ou la répétition des doses. La clairance corporelle totale moyenne est de 0,96 ml/min/kg.

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose. L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.

La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la demi-vie est augmentée d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population (voir Rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster la dose quotidienne d'entretien de LEVETIRACETAM ARROW 250 mg, comprimé pelliculé en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir Rubrique 4.2.).

Chez les sujets adultes anuriques ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Enfant (4 à 12 ans)

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

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg /kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique était obtenu 0,5 à 1 heure après administration. Des augmentations linéaires et proportionnelles à la dose étaient observées pour le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe. La demi-vie d'élimination était approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans)

Après administration unique d'une dose (20 mg/kg) de solution buvable à 100 mg/ml à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le lévétiracétam était rapidement absorbé et le pic de concentration plasmatique était

observé approximativement une heure après l'administration. Les résultats pharmacocinétiques indiquaient que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez l'adulte (7,2 heures) et la clairance apparente plus rapide (1,5 ml/min/kg) que chez l'adulte (0,96 ml/min/kg).

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat et, dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle sur la fertilité, ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement foeto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1 200 et 3 600 mg/kg/jour. À 3 600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3 600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1 200 mg/kg/jour pour les fœtus.

Quatre études du développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1 200 et 1 800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1 800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardiovasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était $< 200 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ pour les mères et de $200 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).

Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1 800 mg/kg/jour. Le NOAEL était $\geq 1 800 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1 800 mg/kg/jour, (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Amidon de maïs, povidone, talc purifié, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Opadry II 85F90614 bleu : macrogol, polyvinyl alcool partiellement hydrolysé, talc, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de carmin d'indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 50, 60, 100 et 200 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

LABORATOIRES GERDA

6 RUE CHILDEBERT
69002 LYON

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

- 220 309-0 ou 34009 220 309 0 6 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 220 310-9 ou 34009 220 310 9 5 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 220 311-5 ou 34009 220 311 5 6 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- **220 312-1 ou 34009 220 312 1 7 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).**
- 220 313-8 ou 34009 220 313 8 5 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 220 314-4 ou 34009 220 314 4 6 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

Date de l'AMM 14 Février 2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.