

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Bio-LEVETIRACETAM

lévétiracétam

Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg

USP

Antiépileptique

Biomed Pharma
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
Qc, H4T 1E2

Date de Préparation:
Le 21 décembre 2015

Numéro de contrôle: 189769

Bio-LEVETIRACETAM

Page 1 de 33

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

Pr Bio-LEVETIRACETAM

Comprimés de lévétiracétam

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés à 250 mg, à 500 mg et à 750 mg	Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, macrogol, amidon de maïs, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, povidone, talc, dioxyde de titane et colorants. Les comprimés contiennent les colorants suivants: Comprimés à 250 mg: AD&C bleu n° 2 Comprimés à 500 mg: oxyde de fer jaune Comprimés à 750 mg: AD&C bleu n° 2, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Bio-LEVETIRACETAM (lévétiracétam) est indiqué comme traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques.

Personnes âgées (≥65 ans)

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

Enfants (<18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Troubles neurologiques

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

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour tous les antiépileptiques, l'administration de lévétiracétam doit être interrompue graduellement, l'objectif étant de réduire le risque d'une fréquence accrue des crises.

Troubles psychiatriques

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

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

Une méta-analyse de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis regroupant plusieurs essais comparatifs avec placebo menés après répartition aléatoire et au cours desquels des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications a révélé un risque accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore ce qui sous-tend ce risque.

Au total, 43 892 patients ont été traités lors des essais cliniques comparatifs avec placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportements suicidaires signalé dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie.

Le protocole de l'étude ne permet pas d'établir une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants, d'abord parce que ce groupe de patients représentait une minorité dans cette étude et, deuxièmement, parce que la

comparaison entre le placebo et le médicament actif était faussée par la prise de traitements anticonvulsivants adjuvants par les deux groupes.

Peau

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité avec atteinte dermatologique ont été signalées chez des adultes et des enfants traités par lévétiracétam, y compris des cas du syndrome de Stevens Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, ou DRESS). Le temps médian écoulé avant la survenue de la réaction était de 12 jours.

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

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

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

Carcinogénèse et mutagénèse

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

Hématologique

Au cours des études comparatives, des diminutions statistiquement significatives de la numération érythrocytaire moyenne totale, du taux moyen d'hémoglobine et de l'hématocrite moyen ont été enregistrées chez les patients traités par lévétiracétam comparativement aux sujets recevant un placebo. Au chapitre du taux d'hémoglobine, le pourcentage des patients traités par lévétiracétam ou par un placebo et présentant des anomalies possiblement significatives sur le plan clinique était inférieur à 0,5 % dans chaque cas. Au chapitre de l'hématocrite, on a observé au moins une diminution possiblement significative (≤ 37 % chez les hommes et 32 % chez les femmes) chez 5,1 % des patients traités par lévétiracétam, par comparaison à 3,2 % des patients du groupe placebo.

Au total, une réduction potentiellement significative sur le plan clinique ($\leq 2,8 \times 10^9/L$) de numération leucocytaire a été relevée au moins une fois chez 2,9% des patients traités par la lévétiracétam et 2,3 %

des patients recevant un placebo. De plus, une réduction potentiellement significative ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) du taux des polynucléaires neutrophiles a été enregistrée au moins une fois chez 2,6 % des patients traités par lévétiracétam et 1,7 % des patients recevant un placebo. Avec le temps, à une exception près, le taux des polynucléaires neutrophiles est revenu à une valeur semblable ou égale aux valeurs de départ chez tous les patients prenant lévétiracétam. Aucune des baisses du taux de polynucléaires neutrophiles n'a nécessité l'interruption du traitement.

Populations particulières

Patients avec atteinte rénale

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

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

Femmes enceintes

Lors d'études de toxicité pour la fonction reproductive menées chez le rat et le lapin, le lévétiracétam a été toxique pour le développement à des taux d'exposition égaux ou supérieurs aux taux d'exposition chez l'humain. On a relevé une augmentation du nombre de déviations squelettiques/d'anomalies mineures, un retard de croissance, la mort de l'embryon et une augmentation de la mortalité des petits. Chez le rat, des anomalies foetales sont survenues en l'absence de toxicité manifeste pour la mère. Chez le lapin, l'exposition systémique au taux où l'on n'observait aucun effet était 4 à 5 fois supérieure à l'exposition chez l'humain.

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

On dispose de données limitées sur le risque chez l'humain. Des données tirées d'un registre sur les grossesses indiquent que le risque de malformation congénitale est plus élevé chez les femmes qui reçoivent un traitement antiépileptique reposant sur l'emploi de plusieurs médicaments, y compris le lévétiracétam, que chez les femmes qui ne prennent aucun antiépileptique. Bio-LEVETIRACETAM ne doit pas être employé pendant la grossesse à moins que les bienfaits éventuels pour la mère et le fœtus ne l'emportent sur les risques éventuels pour chacun. L'interruption d'un traitement antiépileptique peut se solder par une aggravation de la maladie et avoir des conséquences nocives pour la mère et le fœtus.

Comme celles d'autres anticonvulsivants, les concentrations de lévétiracétam peuvent être altérées par les changements physiologiques que provoque la grossesse. On a signalé une baisse des concentrations de lévétiracétam chez certaines femmes enceintes, laquelle est plus marquée durant le troisième trimestre (où la concentration du médicament n'atteint pas plus de 60 % du taux mesuré avant la grossesse). On recommande de surveiller étroitement la réponse clinique chez les femmes enceintes traitées par lévétiracétam et de vérifier la variation des concentrations plasmatiques du médicament, afin

d'assurer la maîtrise des crises tout au long de la grossesse. Si la dose est augmentée durant la grossesse, il faudra peut-être la réduire après l'accouchement.

Registre sur les grossesses

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

Nursing Women

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Bio-LEVETIRACETAM peut donc entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson. La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et du risque encore mal défini pour le nourrisson.

Enfants (<18 ans)

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La fonction rénale peut être compromise chez la personne âgée, et il a été établi que le lévétiracétam est excrété de manière substantielle par les reins, ce qui pourrait se traduire par une augmentation du risque d'effets indésirables en présence d'une atteinte rénale. Lors d'une étude de pharmacocinétique réalisée chez 16 personnes âgées (61 à 88 ans) dans laquelle une dose unique et des doses biquotidiennes répétées ont été administrées par voie orale pendant 10 jours, on a mis en évidence une réduction de la clairance d'environ 40 %, vraisemblablement attribuable à une détérioration de la fonction rénale chez ces sujets. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on détermine la dose à administrer à une personne âgée, sans compter qu'il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des études cliniques comparatives, les effets indésirables qui se sont manifestés le plus souvent chez les patients recevant lévétiracétam en association avec d'autres antiépileptiques et qui n'ont pas été observés à une fréquence comparable dans le groupe placebo étaient les suivants: somnolence, asthénie, étourdissements et infections. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, l'asthénie, la somnolence et les étourdissements ont semblé survenir surtout au cours des 4 premières semaines de traitement par lévétiracétam.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Effets indésirables sur le système nerveux central

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

On n'a pas observé de lien évident entre la dose et l'incidence des effets indésirables sur le SNC dans aucune des trois catégories mentionnées lorsque le produit était administré à la dose recommandée, jusqu'à concurrence de 3 000 mg/jour. La somnolence, l'asthénie et les troubles de la coordination sont survenus plus fréquemment au cours des 4 premières semaines de traitement, mais disparaissaient habituellement avec la poursuite du traitement. Environ la moitié des patients qui ont signalé des symptômes comportementaux/psychiatriques (y compris l'agressivité, l'agitation, la colère, l'anxiété, la labilité émotionnelle, l'hostilité et l'irritabilité) l'ont fait au cours des 4 premières semaines; les autres effets indésirables ont été signalés tout au long des études.

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

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

Catégorie d'effet indésirable sur le SNC	Lévétiracétam* + antiépileptique(s) (n = 672)	Placebo + antiépileptique(s) (n = 351)
Somnolence and fatigue:		
Somnolence	15%	10%
Asthénie	14%	10%
Symptômes comportementaux/psychiatriques:		
Non psychotiques ¹	14%	6%
Psychotiques ²	1%	0%
Troubles de la coordination ³	3%	2%

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

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

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

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

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

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

On n'a pas observé de lien évident entre la dose et l'incidence des effets indésirables sur le SNC dans aucune des trois catégories mentionnées lorsque le produit était administré à la dose recommandée, jusqu'à concurrence de 3 000 mg/jour. Dans une étude comparative ne comportant pas de phase d'ajustement posologique, 42 % des sujets recevant 4 000 mg/jour ont signalé de la somnolence au cours des 4 premières semaines de traitement, par comparaison à 21 % des sujets recevant 2 000 mg/jour.

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

Appareil ou système / Effet indésirable	Levetiracetam + antiépileptiques (n = 672)	Placebo + antiépileptiques (n=351)
Corps entier		
Asthénie	14%	10%
Infections*	13%	7%
Appareil digestif		
Troubles dentaires	2%	1%
Système sanguin et lymphatique		
Ecchymoses	2%	1%
Système nerveux		
Amnésie	2%	0%
Anxiété	2%	1%
Ataxie	3%	1%
Dépression	4%	2%
Étourdissements	9%	4%
Hostilité	2%	0%
Labilité émotionnelle	2%	1%
Nervosité	4%	2%
Somnolence	1%	0%
Trouble de la pensée	15%	10%
Troubles de la personnalité	2%	1%
Vertiges	3%	1%
Appareil respiratoire		
Pharyngite	6%	4%
Rhinite	4%	3%
Sinusite	2%	1%

*Chez les patients traités par le lévétiracétam, la majorité (93 %) des infections signalées étaient un rhume banal ou une infection des voies respiratoires supérieures.

Les autres effets indésirables qui ont été signalés par au moins 1 % des patients ayant reçu lévétiracétam mais qui étaient aussi fréquents ou plus fréquents dans le groupe placebo étaient les suivants: douleur abdominale, blessure accidentelle, amblyopie, anorexie, dorsalgie, bronchite, douleur thoracique, confusion, constipation, convulsions, exacerbation de la toux, diarrhée, diplopie, élévation des concentrations médicamenteuses, dysménorrhée, dyspepsie, fièvre, syndrome grippal, mycose, gastro-entérite, gingivite, convulsions tonico-cloniques, céphalées, insomnie, nausée, otite moyenne, douleur, paresthésie, éruption cutanée, tremblements, infection urinaire, vomissements et gain pondéral.

Autres effets observés lors des études comparatives avec placebo

Absence de lien entre l'incidence des effets indésirables et les doses thérapeutiques recommandées

Selon l'information recueillie au cours des études cliniques comparatives, l'incidence des effets indésirables n'est pas proportionnelle à la dose dans les limites de l'intervalle posologique recommandé (1 000 à 3 000 mg/jour).

Interruption du traitement ou réduction de la dose administrée au cours des études cliniques comparatives

Au cours des études cliniques comparatives, la survenue d'un effet indésirable a motivé l'interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 14,3 % des patients recevant lévétiracétam et 11,7 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés (> 1 %) à l'interruption du traitement ou à une réduction de la dose dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3: Effets indésirables ayant le plus souvent menés à l'interruption du traitement ou à une réduction de la dose au cours d'études comparatives avec placebo chez des patients épileptiques

	Lévétiracétam (n = 672)	Placebo (n = 351)
Asthénie	9 (1.3%)	3 (0.9%)
Céphalée	8 (1.2%)	2 (0.6%)
Convulsions	16 (2.4%)	10 (2.8%)
Étourdissements	11 (1.6%)	0
Somnolence	31 (4.6%)	6 (1.7%)
Éruption cutanée	0	5 (1.4%)

Globalement, le profil d'effets indésirables de lévétiracétam était comparable chez la femme et chez l'homme. Les données sont insuffisantes pour permettre une analyse de la distribution des effets indésirables selon l'âge et la race.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études comparatives sur lévétiracétam pour le traitement de formes d'épilepsie autres que les indications approuvées dans la présente monographie: trouble de l'équilibre, trouble de l'attention, eczéma, hyperkinésie, trouble de mémoire, myalgie, rhinopharyngite, prurit, sautes d'humeur, vision trouble, agressivité, agitation, dépression et irritabilité.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Après la commercialisation, les effets sur le système nerveux et les troubles psychiatriques ont été les effets indésirables les plus fréquents. Outre les effets indésirables signalés lors des études cliniques et susmentionnés, les effets suivants ont été signalés après l'homologation. On ne dispose pas de données suffisantes pour apprécier leur fréquence au sein de la population ciblée.

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

Troubles du système nerveux: paresthésie, choréo-athétose, dyskinésie, léthargie

Troubles du métabolisme et de la nutrition: diminution du poids, hyponatrémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif: faiblesse musculaire

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

Troubles psychiatriques: comportement anormal, colère, crises de panique, anxiété, confusion mentale, hallucinations, troubles psychotiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du

médicament observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables sur le système nerveux central) comportement suicidaire (y compris des suicides réussis; voir MISES EN GARDE, Troubles psychiatriques).

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

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

Insuffisance hépatique: Des élévations d'enzymes hépatiques ont été signalées chez des patients recevant lévétiracétam, seul ou en concomitance avec d'autres médicaments. Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique chez des patients recevant lévétiracétam, seul ou en concomitance avec d'autres médicaments, ont également été signalés.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam et son principal métabolite n'inhibent pas l'activité des principales isoenzymes du cytochrome P450 hépatique chez l'humain (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2), des UDP-glucuronosyl-transférases (UGT1A6 pour l'acétaminophène, UGT1A1 pour l'éthinylestradiol et UGT[pI6.2] pour le *p*-nitrophénol) et de l'époxyde-hydroxylase. En outre, le lévétiracétam n'influe pas sur la glucoronidation *in vitro* de l'acide valproïque. Dans des cultures d'hépatocytes humains, le lévétiracétam n'a pas causé d'induction enzymatique.

Le lévétiracétam circule surtout librement, sans liaison avec les protéines plasmatiques (moins de 10 % sous forme liée). Par conséquent, toute interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments résultant d'une compétition pour les sites de liaison aux protéines est peu probable.

Ainsi, les données *in vitro*, couplées aux caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, indiquent que lévétiracétam risque peu de participer à des interactions d'ordre pharmacocinétique.

Interactions médicament-médicament

Autres antiépileptiques

Pour évaluer le risque d'interactions médicamenteuses entre lévétiracétam et d'autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone), on a mesuré les concentrations sériques du lévétiracétam et de ces antiépileptiques au cours d'études cliniques comparatives avec placebo. Les données obtenues indiquent que le lévétiracétam n'influe pas significativement sur les concentrations plasmatiques des autres antiépileptiques, tout comme ces derniers ne modifient pas significativement les concentrations plasmatiques du lévétiracétam.

Dans le cas de deux de ces antiépileptiques – la phénytoïne et le valproate – on a réalisé des études formelles sur les interactions pharmacocinétiques avec lévétiracétam. Lévétiracétam a été administré en concomitance avec la phénytoïne ou le valproate à raison de 3 000 mg/jour et de 1 000 mg/jour, respectivement. On n'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique.

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

Antiacides

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

Alcool

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

Contraceptifs oraux

On a réalisé, chez des sujets sains, une étude sur les interactions pharmacocinétiques cliniques entre un contraceptif oral contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel et la plus faible dose thérapeutique de lévétiracétam (500 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Cela dit, aucune étude n'a été réalisée sur le risque d'interaction pharmacocinétique associé à lévétiracétam administré comme traitement adjuvant aux doses recommandées. Le médecin doit donc prévenir ses patientes de prêter attention à tout saignement ou saignotement vaginal anormal et de lui signaler ces derniers sans délai.

Digoxine

Lévétiracétam (1 000 mg 2 f.p.j.) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques ni les paramètres pharmacodynamiques (ECG) de la digoxine administrée à raison 0,25 mg par jour. La prise concomitante de digoxine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Warfarine

Lévétiracétam (1000 mg 2 f.p.j.) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques des énantiomères *R* et *S* de la warfarine (2,5 mg, 5 mg ou 7,5 mg par jour). Le temps de prothrombine n'a pas été modifié par le lévétiracétam. La prise concomitante de warfarine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Probénécide

Le probénécide, inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, administré à raison de 500 mg 4 f.p.j. n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam (1 000 mg 2 f.p.j.). La C_{eqmax} du métabolite (ucb L057) était environ 2 fois plus élevée en présence de probénécide, et la clairance rénale de l'ucb L057 a diminué de 60 % en présence de probénécide, sans doute en raison d'une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire d'ucb L057. L'effet de lévétiracétam sur les paramètres pharmacocinétiques du probénécide n'a pas été évalué.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes

Le traitement doit être amorcé à une dose quotidienne de 1 000 mg, fractionnée en deux prises (500 mg 2 f.p.j.). Selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 000 mg/jour toutes les 2 semaines, jusqu'à concurrence de la dose maximale recommandée de 3 000 mg/jour.

Les études cliniques ont permis d'établir l'efficacité de doses quotidiennes de 1 000, 2 000 et 3 000 mg fractionnées en deux prises. On a observé une tendance vers une réponse accrue aux doses plus élevées, mais on n'a pas noté d'accroissement systématique de la réponse sous l'effet d'une augmentation de la dose. Les données tirées d'études cliniques comparatives quant à l'innocuité de doses supérieures à 3 000 mg/jour sont restreintes (une quarantaine de patients), de sorte que ces doses ne sont pas recommandées.

Bio-LEVETIRACETAM s'administre par voie orale, sans égard à la prise de nourriture.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée représente environ 66 % de la dose de lévétiracétam administrée. La posologie de LÉVÉTIRACÉTAM Comprimés (lévétiracétam) doit être réduite en présence d'une atteinte rénale (voir le Tableau 4 ci-après). Les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale doivent recevoir des doses supplémentaires après la dialyse. Pour pouvoir se servir du tableau, on doit évaluer la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) en mL/min afin de déterminer la posologie à administrer.

La Cl_{cr} en mL/min peut être calculée à partir du taux sérique de créatinine (mg/dL) au moyen de la formule suivante:

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

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

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

Tableau 4: Ajustements posologiques en cas d'atteinte rénale

Group	Clairance de la créatinine (mL/min/1.73m ²)	Posologie et fréquence
Fonction normale	≥80	500 to 1500 mg 2 f.p.j.
Légère	50-79	500 to 1000 mg 2 f.p.j.
Modérée	30-49	250 to 750 mg 2 f.p.j.
Sévère*	<30	250 to 500 mg 2 f.p.j.
Terminale – patients dialysés (1)	-	500 to 1000 mg 2 f.p.j.

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

* ou selon le meilleur jugement clinique

Atteinte hépatique

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

Personnes âgées

La détermination et la progression de la dose doivent inciter à la prudence chez les personnes âgées, car la fonction rénale se détériore avec l'âge.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

Symptômes

Le cas de surdosage le plus élevé signalé avec lévétiracétam correspond à environ 10 fois la dose thérapeutique. Dans la majorité des cas de surdosage, de multiples médicaments étaient en cause. Les symptômes observés à la suite d'un surdosage de lévétiracétam étaient la somnolence, l'agitation,

l'agressivité, la diminution de la conscience, la dépression respiratoire et le coma. La dose minimale létale par voie orale chez le rat est au moins 233 fois plus élevée que la dose maximale administrée dans le cadre des études cliniques.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique pour le traitement du surdosage par lévétiracétam. Le traitement est symptomatique et peut faire appel à l'hémodialyse. S'il y a lieu, on doit tenter d'éliminer la portion non absorbée du médicament en provoquant des vomissements ou en effectuant un lavage gastrique; les précautions d'usage doivent être prises pour éviter l'obstruction des voies respiratoires. Un traitement de soutien général est indiqué, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Les techniques standard d'hémodialyse permettent d'extraire une fraction significative du lévétiracétam (environ 50 % en 4 heures) et doivent être envisagées en cas de surdosage. Bien que l'hémodialyse n'ait pas été employée dans les quelques cas connus de surdosage, elle peut être indiquée selon l'état clinique du patient ou en cas d'atteinte rénale importante.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique du lévétiracétam, les interactions métaboliques associées au lévétiracétam sont peu probables.

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

Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam a été établi d'après des études de pharmacocinétique à dose unique ou à doses multiples pouvant atteindre 5 000 mg; ces études portaient sur des volontaires sains (n = 98), des patients épileptiques (n = 58 adultes et n = 24 enfants), des personnes âgées (n = 16) et des sujets souffrant d'une atteinte rénale ou hépatique (n = 36 et 16, respectivement).

Absorption:

Après l'administration par voie orale, le lévétiracétam est rapidement et presque complètement absorbé. La biodisponibilité des comprimés de lévétiracétam administrés par voie orale est de 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1,3 heure après l'administration. Le degré d'absorption du lévétiracétam est indépendant de la dose et de l'ingestion de nourriture, mais celle-ci retarde le t_{max} de 1,5 heure et réduit la C_{max} de 20 %. Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam est linéaire dans l'éventail posologique de 500 à 5 000 mg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 2 jours d'administration biquotidienne. Après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg et de doses répétées de 1000 mg 2 f.p.j., les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes sont habituellement de 31 et 43 $\mu\text{g/mL}$, respectivement.

Distribution:

Le lévétiracétam et son métabolite principal ont peu d'affinité pour les protéines plasmatiques (moins de 10 %). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 L/kg, valeur qui s'approche du volume d'eau corporelle totale. On ne dispose d'aucune donnée concernant la distribution tissulaire chez l'humain.

Métabolisme:

Chez l'humain, le lévétiracétam est faiblement métabolisé. La principale voie métabolique du lévétiracétam consiste en l'hydrolyse enzymatique du groupe carboxamide, qui donne lieu à un métabolite inactif sur le plan pharmacologique, l'acide carboxylé ucb L057 (24 % de la dose). Cette biotransformation, qui est indépendante des isoenzymes du cytochrome P450 hépatique, est réalisée par les sérine-estérases présentes dans divers tissus, y compris les cellules sanguines. On a identifié deux autres métabolites de moindre importance, formés par hydroxylation de l'anneau 2-oxo-pyrrolidine (2 % de la dose) et ouverture de l'anneau 2-oxo-pyrrolidine à la position 5 (1 % de la dose). Le lévétiracétam et son métabolite principal ne subissent pas d'interconversion énantiomérique.

Élimination:

La demi-vie plasmatique du lévétiracétam chez l'adulte est de 7 ± 1 heures et n'est pas influencée par la dose, la voie d'administration ni par l'administration de doses répétées. Le lévétiracétam est éliminé de la circulation générale par les reins sous forme inchangée, ce qui représente 66 % de la dose administrée. La clairance corporelle totale est de 0,96 mL/min/kg et la clairance rénale, de 0,6 mL/min/kg. Environ 93 % de la dose est excrétée dans les 48 heures suivant l'administration. L'excrétion s'effectue par filtration glomérulaire, avec réabsorption tubulaire partielle subséquente. Le métabolite principal, l'ucb L057, est excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, sa clairance rénale atteignant 4 mL/min/kg. L'élimination du lévétiracétam est corrélée avec la clairance de la créatinine. La clairance du lévétiracétam est donc réduite en présence d'une atteinte rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants:

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été évaluée chez 24 enfants (6 à 12 ans) après l'administration d'une dose unique. La clairance corporelle apparente ajustée en fonction du poids corporel était environ 40 % plus élevée que chez des adultes épileptiques.

Personnes âgées:

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été évaluée chez 16 personnes âgées (61 à 88 ans), dont 11 de plus de 75 ans, dont la clairance de la créatinine variait de 30 à 74 mL/min. Après l'administration par voie orale de doses biquotidiennes de 500 mg 2 f.p.j. pendant 10 jours, la clairance corporelle totale était 38 % plus faible et la demi-vie, environ 40 % plus longue (10 à 11 heures) que chez des adultes sains. Ces résultats sont vraisemblablement attribuables à une détérioration de la fonction rénale chez les personnes âgées.

Sexe:

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

Race:

Aucune étude formelle n'a porté sur la variabilité pharmacocinétique du lévétiracétam selon la race. Comme le lévétiracétam est principalement excrété par les reins et qu'il n'existe aucune différence importante entre les races quant à la clairance de la créatinine, il semble peu probable que la race influe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Insuffisance hépatique:

On a étudié le profil pharmacocinétique après l'administration d'une dose unique chez 16 sujets souffrant d'une atteinte hépatique (n = 5 atteinte légère/classe A selon la classification de Child-Pugh; n = 6 atteinte modérée/classe B selon la classification de Child-Pugh; n = 5 atteinte sévère/classe C de Child-Pugh vs 5 témoins sains). Chez les sujets présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, par comparaison aux sujets sains, ni les paramètres pharmacocinétiques moyens ni les paramètres pharmacocinétiques individuels du lévétiracétam ne différaient sur le plan clinique. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance corporelle apparente moyenne était réduite de 50 % par rapport aux valeurs obtenues chez des sujets sains, mais cette réduction était en grande partie imputable à une diminution de la clairance rénale. On recommande donc une diminution de 50 % de la dose d'entretien quotidienne en présence d'une clairance de la créatinine $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale:

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

métabolite principal du lévétiracétam, l'ucb L057, la diminution des valeurs de la clairance par rapport aux valeurs de départ était plus marquée que la diminution enregistrée pour la molécule mère dans tous les groupes de sujets.

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

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température variant entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés de Bio-LEVETIRACETAM à 250 mg: comprimé pelliculé, de couleur bleue et de forme ovale biconvexe portant l'inscription « LT » et « 1 » d'un côté. Offert en bouteille de 120 comprimés.

Comprimés de Bio-LEVETIRACETAM à 500 mg: comprimé pelliculé, de couleur jaune et de forme ovale biconvexe portant l'inscription « LT » et « 2 » d'un côté. Offert en bouteille de 120 comprimés.

Comprimés de Bio-LEVETIRACETAM à 750 mg: comprimé pelliculé, de couleur orangée et de forme ovale biconvexe portant l'inscription « LT » et « 3 » d'un côté. Offert en bouteille de 120 comprimés.

Composition

Bio-LEVETIRACETAM est offert en trois teneurs, soient 250 mg, 500 mg et 750 mg. La teneur de chaque comprimé en lévétiracétam, l'ingrédient actif (médicamenteux), est celle qui figure sur l'étiquette.

Quelle que soit leur teneur, tous les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants: silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, macrogol, amidon de maïs, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, povidone, talc, dioxyde de titane et colorants.

Les comprimés contiennent les colorants suivants:

Comprimés à 250 mg: AD&C bleu n° 2

Comprimés à 500 mg: oxyde de fer jaune

Comprimés à 750 mg: AD&C bleu n° 2, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

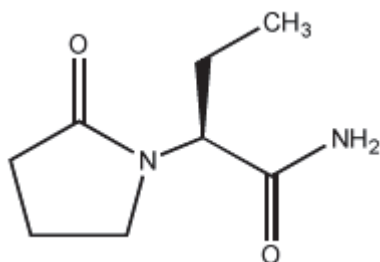
Dénomination commune: lévétiracétam

Nom chimique: (-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide

Formule moléculaire: $C_8H_{14}N_2O_2$

Masse moléculaire: 170.21

Structure moléculaire:



Propriétés physicochimiques:

Description: poudre blanche à blanc cassé avec une légère odeur et un goût amer.

Solubilité: Très soluble dans l'eau (104.0 g/100 mL), librement soluble dans le chloroforme (65.3 g/100 mL) et dans le méthanol (53.6 g/100 mL), soluble dans l'éthanol (16.5 g/100 mL), peu soluble dans l'acétonitrile (5.7 g/100 mL) et pratiquement insoluble dans n-hexane.

pH et pKa: Le pKa du lévétiracétam est <-2 et ne peut être établie avec précision dû à l'instabilité chimique de la forme protonée.

La protonation du lévétiracétam commence à des valeurs H_0 entre -1 et -2.

Coefficient de partition: $\Delta \log P$ ($\log P_{\text{octanol}} - \log P_{\text{cyclohexane}}$) est calculé à un pH de 7,4 dans une solution tampon saline de phosphate et à un pH de 1,0 dans KCl/HCl. Le $\Delta \log P$ à un pH de 7,4 est 3,65 et 3,10 à un pH de 1,0.

Point de fusion: 115-119°C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

L'étude 281-09 comparative de biodisponibilité à jeun a porté sur Bio-LEVETIRACETAM (Biomed Pharma) comparé au produit de référence canadien, Keppra® (UCB Pharma Inc.). Il s'agissait d'une étude de bioéquivalence à l'insu, balancée, à répartition aléatoire, sur deux traitements, deux séquences, deux périodes, avec inversion de traitement et à dose unique qui portait sur les comprimés de lévétiracétam à 750 mg et menée sur des volontaires adultes en santé. Les données de 24 patients ayant terminé l'étude sont présentés ci-dessous.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Lévétiracétam (1 x 750 mg) À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des Moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h / mL)	199.08 200.67 (12.9%)	202.63 204.16 (12.4%)	98.2%	96.92 – 99.59 %
ASC _I (µg.h / mL)	205.26 206.68 (12.0%)	208.97 210.47 (12.1%)	98.2%	97.20 – 99.26%
C _{max} (µg / mL)	23.94 24.79 (28.2%)	24.07 24.56 (20.5%)	99.5%	91.36 – 108.28%
T _{max} (h) [§]	0.50 (0.33 – 2.00)	0.50 (0.33 – 3.00)		
T _½ (h) [€]	7.59 (9.1%)	7.56 (9.3%)		

* Lévétiracétam Comprimés à 750 mg – Fabriqué par Pharmpar Inc.

† Les comprimés de Keppra® à 750 mg (lévétiracétam comprimés 750 mg) - Fabriqué par UCB Canada Inc.

§ Exprimé sous forme de médiane (min-max) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement ± É-T

Données démographiques et modalités des essais

L'efficacité de lévétiracétam comme traitement adjuvant (en concomitance avec d'autres antiépileptiques) chez les adultes a été établie lors de trois études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu et comparatives avec placebo. Ces études portaient sur 904 adultes qui avaient des antécédents de crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire.

Méthodologie générale

Population de patients

Les sujets de ces trois études souffraient de crises partielles réfractaires depuis au moins 1 (ou 2) an(s) lorsqu'ils ont été admis à l'étude. Ils avaient pris au préalable un nombre minimum d'antiépileptiques classiques (1 ou 2) et, au moment de leur inclusion, recevaient un schéma posologique stable ou d'au moins un antiépileptique. Pendant la période initiale de l'étude, les patients devaient avoir subi au moins 12 crises partielles sur une période de 12 semaines (étude N132), quatre crises partielles par période de 4 semaines (étude N051) ou deux crises partielles par période de 4 semaines (étude N138).

Schémas posologiques

Après randomisation et après une période initiale prospective d'environ 12 semaines, les patients recevaient un placebo ou le lévétiracétam à raison de 1 000 mg, de 2 000 mg ou de 3 000 mg par jour (selon l'étude), la dose étant fractionnée en deux prises dans tous les cas. Toutes les études comportaient une période d'augmentation progressive de la dose échelonnée sur 2 ou 4 semaines, puis une période de traitement d'entretien de 12 à 14 semaines.

Paramètres d'évaluation de l'efficacité

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était une comparaison inter-groupes de la réduction – en pourcentage – de la fréquence hebdomadaire des crises partielles comparativement au placebo pendant la totalité de la période de traitement randomisée (augmentation progressive de la dose + traitement d'entretien). Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient les taux de répondeurs chez qui la fréquence des crises partielles avait baissé de 50 % ou de 100 % pendant la totalité de la période de traitement randomisée. Les résultats au chapitre de l'efficacité sont tirés d'une analyse en intention de traiter, exception faite de quelques patients chez qui on ne disposait pas de données évaluables sur la fréquence des crises.

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

Étude N132

Cette étude randomisée et à groupes parallèles, qui a été réalisée aux États-Unis, visait à comparer un placebo (n = 95), lévétiracétam à 1 000 mg/jour (n = 98) et lévétiracétam à 3 000 mg/jour (n = 101). Les résultats de l'étude N132 au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5: Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles dans l'étude N132

	Antiépileptiques + Placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
N	95	97	101
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	1.77	2.53	2.08
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	6.9%	36.9%*	38.1%*

* $p < 0,001$ vs placebo

Étude N051

Cette étude croisée et randomisée, qui a été réalisée en Europe, visait à comparer un placebo (n = 112), lévétiracétam à 1 000 mg (n = 106) et lévétiracétam à 2 000 mg (n = 106).

La première partie de l'étude (partie A) a été conçue pour être analysée comme une étude à groupes parallèles. Les résultats de la partie A de l'étude N051 au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 6.

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

	Antiépileptiques + Placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2 000 mg/jour
N	111	106	105
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	2.46	2.82	2.59
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	1.1%	20.7%*	24.4%*

* $p < 0,001$ vs placebo

Étude N138

Cette étude randomisée et à groupes parallèles, qui a été réalisée en Europe, visait à comparer un placebo (n = 105) et lévétiracétam à 3 000 mg (n = 181). Les résultats de l'étude N138 au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

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

	Antiépileptiques + Placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
N	104	180
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	1.78	1.67
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	7.3%	36.8%*

* $p < 0,001$ vs placebo

Taux de répondeurs

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

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

Réduction en pourcentage	AEDs + Placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
Étude N132				
N	95	97	-	101
≥50%	7 %	36 %	-	40 %
Absence de crises (100%)	0 %	3 %	-	6 %
Étude N051				
N	111	106	105	-
≥50%	6 %	21 %	34 %	-
Absence de crises (100%)	1 %	2 %	3 %	-
Étude N138				
N	104	-	-	180
≥50%	14 %	-	-	39 %
Absence de crises (100%)	0 %	-	-	7 %

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

L'activité pharmacologique du lévétiracétam a été étudiée dans divers modèles animaux de crises épileptiques aiguës et d'épilepsie chronique. Dans bon nombre de ces études, des antiépileptiques classiques étaient utilisés comme agents de comparaison.

Le lévétiracétam a procuré une protection contre les crises dans des modèles d'épilepsie chronique chez des animaux génétiquement prédisposés ou sensibilisés par embrasement qui avaient des crises spontanées et récurrentes. Ce résultat s'oppose à l'absence d'activité anticonvulsivante constatée dans deux épreuves déterminantes pour le criblage d'antiépileptiques, soit les électrochocs maximaux (ECM) et la stimulation maximale par le pentylènetétrazole (PTZ). En général, le lévétiracétam est dépourvu d'activité contre les crises uniques induites par stimulation maximale au moyen de divers convulsivants et ne montre qu'une activité très réduite dans les expériences de stimulation submaximale et les tests de détermination du seuil. Par contre, on a observé que le lévétiracétam confère une protection contre la généralisation secondaire des crises focales induites par deux convulsivants, la pilocarpine et l'acide kaïnique. La valeur prédictive de ces modèles animaux quant au mode d'action est incertaine.

Des études *in vitro* ont révélé qu'à des concentrations pouvant atteindre 10 μM , le lévétiracétam ne semblait pas entraîner de déplacement important du ligand sur les sites récepteurs connus comme les sites de recaptage des benzodiazépines, du GABA (acide gamma-aminobutyrique), de la glycine ou du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ni au niveau des systèmes de seconds messagers. Il n'est pas clair si la liaison à l'un de ces sites est possible à des concentrations plus élevées de lévétiracétam. Le lévétiracétam ne semble pas moduler les courants sodiques voltagedépendants et calciques de type T. Le lévétiracétam inhibe partiellement les courants calciques de type N dans les neurones.

Un site de liaison pour le lévétiracétam (LEV), qui semble saturable, a été mis en évidence dans des cerveaux de rat [K_d de 62 ± 20 nM et B_{max} de $4,5 \pm 0,1$ pmol/mg de protéine] et la moelle épinière [K_d de 52 ± 14 nM et B_{max} de $1,6 \pm 0,1$ pmol/mg de protéine], à l'aide d'un dérivé tritié du lévétiracétam ($[^3\text{H}]$ ucb 30889). Le $[^3\text{H}]$ LEV et le $[^3\text{H}]$ ucb 30889 sont des radioligands de structure apparentée. On a privilégié l'utilisation du $[^3\text{H}]$ ucb 30889 dans les études de liaison, car il se caractérisait par une affinité 10 fois plus marquée que le $[^3\text{H}]$ LEV pour leurs sites de liaison. Chez le rat, il a été démontré que les deux radioligands marquent les mêmes sites de liaison. Ces sites ont la même distribution tissulaire et se limitent presque exclusivement au cerveau. Chez le rat, tous les sites marqués par le $[^3\text{H}]$ ucb 30889 peuvent être déplacés par le LEV non marqué. Des données expérimentales montrent que ce site de liaison marqué par le $[^3\text{H}]$ ucb 30889 semble être la protéine 2A de la vésicule synaptique (SV2A). On a aussi laissé entendre que le $[^3\text{H}]$ - ucb 30889 pourrait se lier à la SV2A dans le cerveau humain [K_d de 53 ± 7 nM et B_{max} de $3,6 \pm 0,7$ pmol/mg de protéine] et les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) exprimant la protéine recombinante humaine. Le résultat des études sur la liaison du $[^3\text{H}]$ ucb 30889 à la membrane de cerveau de souris knockout SV2A se chiffrait à 79 ± 9 d.p.m./test vs 933 ± 65 d.p.m./test de membrane de cerveau de souris sauvage. Le $[^3\text{H}]$ ucb 30889 se fixe à la SV2A, mais pas aux protéines isoformes apparentées SV2B et SV2C, lesquelles sont exprimées dans les fibroblastes. Les courbes de liaison générées à partir des expériences de compétition dans les cellules CHO et le tissu de cortex cérébral humain n'ont pas mis au jour l'existence de multiples sites de liaison SV2A comme c'est le cas pour le $[^3\text{H}]$ ucb 30889. C'est donc dire que le LEV n'est pas sélectif ou qu'il l'est faiblement à l'égard des différents sites de liaison SV2A.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité générale

La toxicité générale du lévétiracétam après l'administration orale a été évaluée dans des études de toxicité aiguë (chez la souris, le rat, le chien et le singe), subaiguë et chronique (2 à 52 semaines ou plus chez la souris, le rat et le chien). Des études de toxicité aiguë (chez la souris, le rat et le chien) et des études de toxicité d'une durée de 2 semaines (chez le rat et le chien) ont également été réalisées en utilisant l'administration i.v.

Les études à dose unique chez la souris, le rat et le chien ont révélé un faible potentiel de toxicité aiguë. Au cours de ces études, le lévétiracétam ne s'est révélé létal qu'après l'administration i.v. Cependant, dans une étude subséquente chez la souris (test du micronoyau), une dose orale de 10 000 mg/kg a été létale. L'administration par voie orale n'est associée qu'à des signes cliniques transitoires (vomissements, salivation, tremblements, baisse de l'activité motrice, ataxie, tachypnée et décubitus latéral). Chez le chien, les vomissements constituent un effet limitant la dose. L'administration répétée de lévétiracétam est bien tolérée. La mort n'a été observée qu'après l'administration i.v. de 900 mg/kg chez le rat. En général, les signes cliniques étaient minimes dans toutes les études et chez toutes les espèces, les effets le plus régulièrement observés étant des signes neuromusculaires, la salivation et les vomissements chez le chien. Chez les rongeurs seulement, des modifications hépatiques et rénales liées au traitement ont été signalées. Une augmentation du poids du foie et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, toutes deux réversibles, ont été observées chez les rats et les souris mâles et femelles. Une vacuolisation centrolobulaire associée à des dépôts lipidiques a été relevée chez le rat mâle et la souris. Des troubles rénaux, comprenant une néphropathie avec dépôts hyalins et l'exacerbation d'une néphropathie progressive chronique et des modifications connexes, ont été observés chez le rat mâle.

Ces troubles sont considérés comme une pathologie spécifique du rat mâle associée à une accumulation d' α 2-microglobuline dans les tubules proximaux; par conséquent, ils ne constituent pas un risque applicable chez l'humain. Aucun organe cible n'a été identifié chez le chien. Aucun décès, trouble organique ou autre manifestation irréversible de toxicité n'a été observé après l'administration orale à long terme de doses maximales de 1 800 mg/kg/jour chez le rat, de 960 mg/kg/jour chez la souris et de 1200 mg/kg/jour chez le chien.

Des études chez des animaux naissants ou jeunes ont indiqué que le potentiel de toxicité dans ce groupe d'âge n'est pas supérieur au risque observé chez les animaux adultes. Des recherches comportant l'administration orale de l'ucb L057, principal métabolite chez l'humain, pendant une période maximale de 2 semaines, ont révélé un faible potentiel de toxicité chez le rat et le chien.

Reproduction

Aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles et des femelles ou la capacité reproductrice n'a été observé chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 800 mg/kg/jour.

Chez le rat, l'administration de lévétiracétam à raison de 1 800 mg/kg/jour avant l'accouplement et pendant toute la gestation et la période de lactation a conduit à un léger retard du développement foetal et de l'ossification squelettique *in utero* ainsi qu'à une légère hausse de la mortalité des ratons de la naissance au huitième jour post-partum; un léger retard de l'ossification squelettique a été observé à la dose de 350 mg/kg/jour.

L'administration orale de doses maximales de 1 800 mg/kg/jour à des rates du 15^e jour de gestation jusqu'au sevrage (21^e jour post-partum) n'a eu aucun effet observable sur les caractéristiques de la portée, ni sur la survie ou le développement des ratons. Une dose de 1 800 mg/kg/jour chez le rat

correspond à 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain ou 6 fois la dose maximale recommandée convertie en mg/m² de surface corporelle.

L'administration de 400, 1 200 ou 3 600 mg/kg/jour à des rates gravides du 6^e au 15^e jour de gestation a permis de fixer à 1 200 mg/kg/jour la dose n'entraînant aucun effet indésirable relatif quant à la survie, à la croissance et au développement embryo-foetaux. À la dose de 3 600 mg/kg/jour, on a relevé une légère augmentation de la proportion de foetus présentant des côtes surnuméraires (à la jonction thoracolombaire) et une faible diminution de l'ossification squelettique. Cette dose, qui s'est avérée toxique pour la mère, correspond à 60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain ou à 12 fois la dose maximale recommandée convertie en mg/m² de surface corporelle.

Chez des lapines gravides, la dose n'entraînant aucun effet indésirable sur la survie, la croissance et le développement embryo-foetaux a été fixée à 200 mg/kg/jour, mais cette dose produisait des effets indésirables chez la mère. À la dose maximale de 1 800 mg/kg/jour, les anomalies fœtales étaient 2,5 fois plus fréquentes, et une toxicité marquée était observable chez la mère. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans deux autres études. La dose de 1 800 mg/kg/jour correspond à 30 fois la dose maximale recommandée chez l'humain ou 11 fois la dose maximale recommandée convertie en mg/m² de surface corporelle.

Au cours d'une étude réalisée chez des souris gravides, le lévétiracétam administré à raison de 3 000 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de gestation a donné lieu à un léger retard de la croissance et de l'ossification squelettique, mais n'a eu aucun effet sur la survie et le développement morphologique. Les concentrations plasmatiques du lévétiracétam voisines du t_{max} étaient 20 fois plus élevées que les concentrations maximales mesurées chez l'humain après l'administration de 3 000 mg/jour.

Carcinogénèse et mutagenèse

Carcinogénèse:

Aucun effet carcinogène n'a été observé dans une étude chez le rat comportant l'administration de lévétiracétam dans la nourriture à raison de 50, de 300 et de 1 800 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Deux études ont été réalisées chez la souris. Dans l'une de ces études, les souris ont reçu 60, 240 et 960 mg/kg/jour de lévétiracétam dans la nourriture pendant 80 semaines (la dose élevée est équivalente au double de la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] en termes de mg/m² ou d'exposition). Dans la seconde étude, les souris ont reçu du lévétiracétam par gavage oral pendant 2 ans à raison de 1 000, 2 000 et 4 000 mg/kg/jour. Vu le faible taux de survie à la dose maximale de 4 000 mg/kg/jour dans cette étude, la dose maximale a été ramenée à 3 000 mg/kg/jour (l'équivalent de 12 fois la DMRH). Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé dans l'une ou l'autre de ces études.

Mutagenèse:

Le lévétiracétam n'a pas exercé d'effet mutagène dans le test d'Ames ni dans le test *in vitro* visant à mettre en évidence une mutation au locus de l'enzyme HGPRT sur des cellules mammaliennes (cellules ovariennes du hamster chinois). De même, il n'a pas induit d'effet clastogène dans une analyse *in vitro* de chromosomes en métaphase provenant de cellules ovariennes du hamster chinois ni dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Le produit de l'hydrolyse du lévétiracétam et métabolite principal de ce dernier chez l'humain (ucb L057) n'était pas mutagène dans le test d'Ames ni dans le test *in vitro* du lymphome chez la souris.

RÉFÉRENCES

Mode d'action

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

Pharmacologie – Études précliniques

2. Bimstiel S, Wulfert E, Beck SG. Levetiracetam (L059) affects *in vitro* models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997 356, 611-618.
3. Gillard M, Fuks B, Michel P, et al. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2003; 478:1-9.
4. Gillard M, Chatelain P, Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein. *Eur J Pharmacol* 2006; 536:102-108.
5. Klitgaard H., Matagne A., Gobert, J, Wulfert E, Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1998 353:191-206.
6. Lambeng N, Gillard M, Vertongen P, et al. Characterization of [3H]ucb 30889 binding to synaptic vesicle protein 2A in the rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 2005; 520:70-76.
7. Lamberty Y, Margineanu DG, Klitgaard H. Absence of Negative Impact of Levetiracetam on Cognitive Function and Memory in Normal and Amygdala-Kindled Rats. *Epilepsy and Behavior* 2000.
8. Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol.* 1993; 232: 147-158.
9. Löscher W, Hönack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:474-479.
10. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia.* 2002 Jan;43(1):9-18.
11. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *PNAS* 2004; 101(26):9861-9866.
12. Margineanu DG, Wulfert E. ucb L059, a novel anticonvulsant, reduces bicuculline-induced hyperexcitability in rat hippocampal CA3 *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1995 286,321-325.
13. Margineanu DG, Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony *in vitro* differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs. *Pharmacol Res.* 2000 42 (4):281-285.

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

Études cliniques

19. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/day in patients with refractory partial onset seizures: a multicentre, double-blind, responderselected study evaluating monotherapy. *Epilepsia*2000; 41 (10): 1276-1283.
20. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000, 9: 80-87.
21. Browne TR, Szabo G.K, Leppik IE, Josephs E, Paz J, Baltes E, Jensen CM. Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with Phenytoin in patients with epilepsy determines by new technique. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000 June; 40: 590-595.
22. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000 July; 55 (2), 236-242.
23. French J, Edrich P, Cramer JA. A systemic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001 Nov; 47(1-2):77-90. Review.
24. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1772-4.
25. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I, Baltes E. Repeated administration of the novel antiepileptic agent levetiracetam does not alter digoxin pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Epilepsy Res*. 2001 Aug;46(2):93-99.
26. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupep RM, Shields WD. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia*. 2001 Dec;42(12):1574-1579.

27. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia*. 2002 Jul; 43(7); 697-702.
28. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Meyerhoff C. Lack of effect of repeated administration of levetiracetam on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of warfarin. *Epilepsy Res* 2001 Nov;47(1-2):55-63.
29. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo- controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41 (9): 1179-1186.
30. Monographie de produit Keppra® (UCB Pharma Inc.). Date de révision: 22 juillet 2014. Numéro de contrôle 175286.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P Bio-LEVETIRACETAM (comprimés de lévétiracétam)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

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

Les effets de ce médicament:

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

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

Ne prenez pas Bio-LEVETIRACETAM si vous êtes allergique au lévétiracétam ou à tout autre ingrédient de Bio-LEVETIRACETAM indiqué à la section Les ingrédients non médicinaux, ci-dessous.

L'ingrédient médicinal est:

Lévétiracétam

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, macrogol, amidon de maïs, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, povidone, talc, dioxyde de titane et colorants.

Les comprimés individuels contiennent les colorants suivants:

Comprimés à 250 mg: AD&C bleu n° 2

Comprimés à 500 mg: oxyde de fer jaune

Comprimés à 750 mg: AD&C bleu n° 2, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

Les formes posologiques sont:

Bio-LEVETIRACETAM se présente en comprimés dosés à 250, 500 et 750 mg de lévétiracétam.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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

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

Réactions allergiques graves touchant la peau et d'autres organes

Il est impossible de prédire si une éruption cutanée légère peut se transformer en réaction grave. Des réactions cutanées graves appelées *syndrome de Stevens-Johnson*, *nécrolyse épidermique toxique* et *réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes* ont été signalées durant le traitement par lévétiracétam. Bien qu'elles soient très rares, les formes graves de ces réactions peuvent entraîner la mort. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez au moins deux des manifestations suivantes:

- une éruption cutanée ou toute réaction cutanée grave, comme des cloques, des ampoules ou la peau qui pèle sur les lèvres, les yeux ou la bouche;
- de la fièvre;
- une enflure des glandes;
- de la douleur aux articulations;
- des troubles du foie, des reins, du coeur, des poumons ou d'autres organes.

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

- vous avez des troubles de santé, y compris ceux que vous avez présentés antérieurement;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- vous avez déjà présenté une réaction d'hypersensibilité inhabituelle (éruption cutanée ou tout autre signe d'allergie) à un autre anticonvulsivant;
- vous prenez tout autre médicament, y compris un médicament vendu sans ordonnance;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir. La prise de plusieurs antiépileptiques durant la grossesse accroît le risque de malformation congénitale. Votre médecin et vous devrez décider si le traitement par Bio-LEVETIRACETAM peut vous convenir pendant votre grossesse. Si vous employez Bio-LEVETIRACETAM pendant la grossesse, demandez à votre professionnel de la santé de vous inscrire au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, en appelant au 888-233-2334 (sans frais). Les femmes enceintes qui prévoient prendre Bio-LEVETIRACETAM doivent joindre le registre de grossesse afin de permettre la collecte de données importantes au sujet de l'emploi de Bio-LEVETIRACETAM pendant la grossesse;
- vous allaitez. On sait que lévétiracétam est excrété dans le lait maternel et qu'il peut causer des effets nocifs chez votre enfant. Votre médecin et vous devrez faire un choix entre le traitement par Bio-LEVETIRACETAM ou l'allaitement.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte:

Les comprimés Bio-LEVETIRACETAM doivent être pris par voie orale 2 fois par jour, soit le matin et le soir, environ à la même heure chaque jour. Le traitement par Bio-LEVETIRACETAM est généralement amorcé à une dose de 1 000 mg, fractionnée en 2 prises quotidiennes, soit 500 mg le matin et 500 mg le soir. Après 2 semaines,

la dose peut être augmentée. La dose quotidienne d'entretien varie habituellement de 1 000 à 3000 mg.

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

Bio-LEVETIRACETAM peut être pris avec ou sans nourriture.

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

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

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

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

Surdosage:

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires les plus fréquents:

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

Autres effets secondaires:

- sautes d'humeur et modifications du comportement, telles qu'anxiété, irritabilité et colère, dépression,
- nervosité, trouble de la personnalité et hostilité;
- manque de coordination;
- vertige (sensation de tourner);
- pensées anormales;
- perte de mémoire (amnésie);
- ecchymoses (bleus);
- maux de dents;
- mal de gorge, nez qui coule, congestion nasale/sensation de tête pleine (sinusite).

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Songer à se faire du mal ou à s'enlever la vie			√
Rare	Réactions allergiques graves: Enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, inconfort ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience.			√
	Réactions d'urgence cutanées graves			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
(syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes): Deux réactions parmi les suivantes: éruption cutanée associée à des démangeaisons, rougeur, ampoules, cloques et desquamation touchant la peau ou l'intérieur des lèvres, les yeux, la bouche, les narines, ou les organes génitaux, de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleur généralisée ou d'enflure des glandes, de douleur articulaire, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urine foncée.			
Somnolence extrême, grande fatigue et/ou difficulté à coordonner ses muscles normalement.		√	
Sautes d'humeur et modifications du comportement (anxiété, irritabilité ou colère, dépression).		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Bio-LEVETIRACETAM doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

Gardez Bio-LEVETIRACETAM hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes:

--

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais:
1-866-678 6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document, ainsi que la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Biomed Pharma.

Ce dépliant a été préparé par

Biomed Pharma
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
QC H4T 1E2
Phone# (514) 731-2003; Fax: (514) 731-2004

Date de préparation: le 21 décembre 2015