

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr LévéTIRAcétam pour Injection**

Solution Stérile, 100 mg/mL, pour Infusion intraveineuse uniquement  
500 mg/5mL Solution Concentrée: Doit être Diluée Avant L'utilisation

Norme-fabricant

Antiépileptique

Sandoz Canada Inc.  
4600, rue Armand-Frappier  
Saint-Hubert, Québec J3Z 1G5  
Canada

Date d'approbation :  
2026-01-21

Numéro de contrôle de la présentation : 298699

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'approbation

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration.....	9
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>11</b>
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	18
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>19</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	19
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	25
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives .....	25
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>27</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	27
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
10.1	Mode d'action .....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	30
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>34</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	37
	Crises épileptiques partielles (adultes et enfants de 1 mois à 16 ans).....	37
	Crises myocloniques (adultes et adolescents).....	44
	Crises tonico-cloniques généralisées primaires (adultes et adolescents).....	45
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>46</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>46</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....</b>	<b>48</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>49</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION (lévétiracétam pour injection) est indiqué comme :

- traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques.
- une option thérapeutique de remplacement pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants** : LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est indiqué chez les patients pédiatriques comme traitement adjuvant dans le traitement de :

- crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez les adolescents, les enfants et les nourrissons, à partir de l'âge d'un mois, qui sont atteints d'épilepsie.
- crises myocloniques, chez les adolescents, à partir de l'âge de 12 ans, qui sont atteints d'épilepsie myoclonique juvénile.
- crises tonico-cloniques généralisées primaires, chez les adolescents, à partir de l'âge de 12 ans, qui sont atteints d'épilepsie idiopathique généralisée.
- une option thérapeutique de remplacement pour les patients lorsque l'administration orale est temporairement impossible (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés du pyrrolidine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est offert sous forme de solution pour injection, pour administration par voie IV.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Adultes (> 18 ans)

#### **Traitement adjuvant chez les adultes (> 18 ans) et les adolescents (12 à 17 ans) dont le poids est d'au moins 50 kg**

Le traitement doit être amorcé à une dose quotidienne de 1 000 mg, fractionnée en deux prises (500 mg 2 fois par jour). 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 deux 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, sans toutefois noter d'accroissement systématique qui soit statistiquement important 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.

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit être administrée uniquement par voie intraveineuse en tant qu'option thérapeutique de remplacement chez les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale. On ne dispose pas de données cliniques concernant l'administration de doses de lévétiracétam par voie intraveineuse durant plus de 4 jours.

### Patients âgés (65 ans et plus)

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. En conséquence, une modification posologique est recommandée chez les patients âgés qui présentent une atteinte de la fonction rénale (voir ci-dessous).

#### **Modifications posologiques chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction rénale**

L'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée représente environ 66 % de la dose de lévétiracétam administrée. La posologie de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit donc être réduite en présence d'une atteinte rénale (voir le Tableau 1 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 (CLcr) du patient en mL/min afin de déterminer la posologie à administrer. La CLcr en mL/min peut être calculée à partir du taux sérique de créatinine (mg/dL). Pour ce qui est de la CLcr en mL/min des adultes et des adolescents pesants au moins 50 kg, elle peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

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

Ensuite, ajuster la CLcr en fonction de la surface corporelle (SC), comme suit :

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

**Tableau 1 Modification posologique chez l'adulte ou l'adolescent pesant plus de 50 kg atteint d'insuffisance rénale**

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

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

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

\* ou selon le meilleur jugement clinique

### **Modification posologique chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction hépatique**

Aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, 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 m<sup>2</sup>.

### **Enfants**

#### **Dose du traitement adjuvant établie en fonction du poids corporel chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg.**

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.

#### **Traitement adjuvant chez les nourrissons âgés d'un mois à moins de 6 mois**

La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg deux fois par jour. Selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament, la dose peut être augmentée, le maximum étant de 21 mg/kg deux fois par jour. Les ajustements posologiques doivent se limiter à des augmentations ou à des diminutions de 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

**Tableau 2 Recommandations posologiques chez les nourrissons âgés d'un mois à moins de 6 mois**

Poids corporel	Dose d'attaque 7 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale 21 mg/kg 2 fois par jour
4 kg	28 mg (0,3 mL) 2 fois par jour	84 mg (0,85 mL) 2 fois par jour
5 kg	35 mg (0,35 mL) 2 fois par jour	105 mg (1,05 mL) 2 fois par jour
7 kg	49 mg (0,5 mL) 2 fois par jour	147 mg (1,5 mL) 2 fois par jour

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit être administrée uniquement par voie intraveineuse en tant qu'option thérapeutique de remplacement chez les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale. On ne dispose pas de données cliniques concernant l'administration de doses de lévétiracétam par voie intraveineuse durant plus de 4 jours.

**Traitement adjuvant chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 4 ans, les enfants âgés de 4 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant moins de 50 kg**

La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg deux fois par jour. Selon la réponse clinique du patient et la tolérabilité du médicament, la dose peut être augmentée, le maximum étant de 30 mg/kg deux fois par jour. Les ajustements posologiques doivent se limiter à des augmentations ou à des diminutions de 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines. La dose efficace la plus faible doit être utilisée. Dans le cas d'adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 50 kg, veuillez consulter les recommandations posologiques pour adultes.

**Tableau 3**      **Recommandations posologiques chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 4 ans, les enfants âgés de 4 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant moins de 50 kg**

Poids corporel	Dose d'attaque	
	10 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale 30 mg/kg 2 fois par jour
6 kg	60 mg 2 fois par jour	180 mg 2 fois par jour
10 kg	100 mg 2 fois par jour	300 mg 2 fois par jour
15 kg	150 mg 2 fois par jour	450 mg 2 fois par jour
20 kg	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
À partir de 50 kg <sup>1</sup>	500 mg 2 fois par jour	1 500 mg 2 fois par jour

<sup>1</sup>Chez les enfants et les adolescents pesant au moins 50 kg, la posologie est la même que chez les adultes.

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit être administrée uniquement par voie intraveineuse en tant qu'option thérapeutique de remplacement chez les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale. On ne dispose pas de données cliniques concernant l'administration de doses de lévétiracétam par voie intraveineuse durant plus de 4 jours.

**Modification posologique chez les enfants atteints d'insuffisance rénale**

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 des adultes insuffisants rénaux.

La CLcr en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dL), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$CLcr(mL/min/1.73m^2) = \frac{\text{taille (cm)} \times ks}{\text{créatine sérique (mg/mL)}}$$

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an;

ks = 0,55 chez les enfants jusqu'à moins de 13 ans et chez les adolescentes;

ks = 0,7 chez l'adolescent.

**Tableau 4 Modification posologique chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale**

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Posologie et fréquence d'administration <sup>(1)</sup>	
		Nourrissons de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois*; Enfants de 2 à 11 ans; Adolescents de 12 à 17 ans pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 mL/kg) deux fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 à 79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) deux fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30 à 49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 mL/kg) deux fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale grave	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 mL/kg) deux fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale terminale et dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) une fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) une fois par jour <sup>(a) (b)</sup>

\* Les nourrissons âgés de 6 à 23 mois doivent être traités au moyen de la solution orale de lévétiracétam.

#### **Solution IV**

- (a) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) est recommandée le premier jour de traitement avec le lévétiracétam.
- (b) Après la dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 mL/kg) est recommandée.

#### **Solution orale**

- (1) Une solution orale doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg, pour des doses non multiples de 250 mg, quand la dose recommandée ne peut être atteinte en prenant plusieurs comprimés ainsi que chez les patients ne pouvant pas avaler de comprimés.

Passage de l'administration par la voie intraveineuse à la voie orale

Le passage de la solution IV à la solution orale, ou inversement, peut se faire directement, sans ajustement posologique. La dose quotidienne totale et la fréquence d'administration doivent être maintenues.

### 4.3 Reconstitution

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est destinée à un usage unique. Toute portion inutilisée doit être mise au rebut.

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut être mélangée aux diluants et aux anticonvulsivants suivants et elle peut être entreposée dans des flacons en propylène et des sacs à perfusion en polychlorure de vinyle (PVC). La solution diluée ne doit pas être entreposée durant plus de 24 heures à la température ambiante (15 °C à 30 °C) (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITY ET TRAITEMENT](#)).

#### *Diluants*

- Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP
- Soluté lactate de Ringer pour injection
- Dextrose à 5 % pour injection, USP

#### *Autres antiépileptiques*

- Lorazépam
- Diazépam
- Valproate de sodium

On ne dispose pas de données pour appuyer la compatibilité physique de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION avec des antiépileptiques qui ne sont pas énumérés ci-dessus.

Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. On ne doit pas utiliser le médicament si la solution contient des particules ou si elle est décolorée.

### 4.4 Administration

Chaque flacon de 5 mL de solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION contient 500 mg de lévétiracétam (100 mg/mL).

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit être administrée uniquement par voie intraveineuse (IV). La dose recommandée doit être diluée dans 100 mL d'un diluant compatible et administrée par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. Si un volume moindre est requis (p. ex., dans le cas d'un enfant), la quantité de diluant doit être calculée de manière à ne pas excéder une concentration maximale de lévétiracétam de 15 mg/mL de solution diluée. Il faut également tenir compte de l'apport liquidien quotidien total du patient.

On ne dispose pas de données cliniques concernant l'administration de doses de lévétiracétam par voie intraveineuse durant plus de 4 jours.

Voir le Tableau 5 pour connaître les recommandations relatives à la préparation et à l'administration de la solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION afin d'obtenir une dose quotidienne totale de 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg ou 3 000 mg.

**Tableau 5 Préparation et administration de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION**

Dose	Retrait du volume requis	Volume de diluant	Temps de perfusion	Fréquence d'administration	Dose totale quotidienne
250 mg	2,5 mL (½ flacon de 5 mL)	100 mL	15 minutes	2 fois par jour	500 mg/jour
500 mg	5 mL (1 flacon de 5 mL)	100 mL	15 minutes	2 fois par jour	1 000 mg/jour
1 000 mg	10 mL (2 flacons de 5 mL)	100 mL	15 minutes	2 fois par jour	2 000 mg/jour
1 500 mg	15 mL (3 flacons de 5 mL)	100 mL	15 minutes	2 fois par jour	3 000 mg/jour

Par exemple, pour préparer une dose de 1 000 mg, on doit diluer 10 mL de solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION dans 100 mL d'un diluant compatible et l'administrer par perfusion intraveineuse durant 15 minutes.

## 5 SURDOSAGE

### *Symptômes*

Le cas de surdosage le plus élevé signalé avec le 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 avec le 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 avec le 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 la clairance d'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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Infusion Intraveineuse uniquement	Solution Stérile/ 100 mg/mL	Acide acétique glacial (pour ajuster le pH), acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, eau pour injection.

La solution injectable contient un agent tampon, l'acétate de sodium trihydraté, et un agent isotonique, le chlorure de sodium. Lévétiracetam pour injection ne contient pas d'agent antimicrobien.

Description de l'emballage : Flacons en verre incolore de type I de taille 10mL/20mm fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyle de type I et scellés par un capuchon en polypropylène d'aluminium.

- LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est offerte dans de 10 flacons de verre de 5 mL par boîte.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles aux dérivés de lapyrrolidine. Les réactions ont inclus l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

### Cancérogène et mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour obtenir des renseignements sur les données obtenues chez les animaux.

### Cardiovasculaire

#### *Allongement de l'intervalle QT*

L'effet de lévétiracetam sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude à quadruple permutation, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et comparateur actif, portant sur l'administration d'une dose unique de lévétiracetam (1 000 mg ou 5 000 mg) chez 52 sujets en bonne santé. L'écart maximal de la variation moyenne de l'intervalle QTc de référence par rapport au placebo s'établissait à 4,0 ms (IC à 90 % : 0,0 à 8,0) 4 h après l'administration de la dose dans le groupe lévétiracetam à 1 000 mg, et à 4,1 ms (IC à 90 % : 0,1 à 8,1) 1,5 h après l'administration de la dose dans le groupe lévétiracetam à 5 000 mg (dose suprathérapeutique).

De rares cas d'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ont été observés après la commercialisation du produit chez des patients ayant ou non des antécédents de troubles cardiaques. LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doit être utilisé avec prudence, en particulier chez les patients présentant un intervalle QTc allongé, ceux qui prennent en concomitance des médicaments influant sur l'intervalle QTc et ceux qui souffrent d'une maladie cardiaque préexistante pertinente ou qui présentent un déséquilibre électrolytique (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Augmentation de la tension artérielle chez des patients âgés de moins de 4 ans.**

Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patients âgés d'un mois à moins de 4 ans, le risque d'augmentation de la tension artérielle diastolique a été beaucoup plus élevé chez les sujets traités avec le lévétiracétam (17 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (2 %). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la tension artérielle diastolique moyenne. Cette disparité entre le groupe lévétiracétam et le groupe placebo n'a pas été observée dans les études menées auprès d'enfants plus âgés ou d'adultes.

Il convient de surveiller les patients âgés d'un mois à moins de 4 ans afin de déceler toute augmentation de leur tension artérielle diastolique.

### **Dépendance/Tolérance**

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

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

Le lévétiracétam peut causer de la somnolence, de la fatigue ainsi que d'autres symptômes liés au système nerveux central (p. ex., troubles de coordination motrice). Par conséquent, les patients doivent être avisés de ne pas conduire une automobile, de ne pas faire fonctionner des machines ou effectuer des tâches spécialisées jusqu'à ce qu'ils soient sûrs que le médicament ne nuit pas à leur capacité à se livrer à ces activités sans danger.

### **Hématologique**

Des cas de diminution de la numération globulaire (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopenie) liés à l'administration du lévétiracétam ont été signalés. Parmi les effets indésirables rapportés avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION après la commercialisation du produit, on compte le décès d'un sujet âgé de 4 mois, chez qui une tuméfaction des membres est apparue 5 jours après l'instauration du traitement administré en monothérapie de première intention. Il est recommandé d'effectuer un hémogramme chez les patients qui présentent une faiblesse importante, de la fièvre, des infections récurrentes ou des troubles de la coagulation (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Adultes**

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 avec le lévétiracétam, comparativement aux sujets recevant le placebo. Au chapitre du taux d'hémoglobine, le pourcentage des patients traités avec le lévétiracétam ou le 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 ( $\leq 37$  % chez les hommes et 32 % chez les femmes) chez 5,1 % des patients traités avec le lévétiracétam, par comparaison à 3,2 % chez les patients du groupe placebo.

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

2,3 % des patients recevant le 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 avec le lévétiracétam et chez 1,7 % des patients recevant le 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 le lévétiracétam. Aucune des baisses du taux de polynucléaires neutrophiles n'a nécessité l'interruption du traitement.

#### *Enfants âgés de 4 à moins de 16 ans*

Des diminutions statistiquement significatives du nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles ont été observées dans le groupe lévétiracétam, comparativement au groupe placebo. Les diminutions moyennes observées par rapport au début de l'étude dans le groupe lévétiracétam étaient de  $-0,4 \times 10^9/L$  et de  $-0,3 \times 10^9/L$ , respectivement, tandis que de faibles augmentations ont été observées dans le groupe placebo. Le nombre relatif moyen de lymphocytes a augmenté de 1,7 % dans le groupe lévétiracétam, alors qu'il a diminué de 4 % dans le groupe placebo (valeur significative sur le plan statistique).

Dans l'étude comparative, un nombre plus élevé de patients traités avec le lévétiracétam affichait une réduction de la numération leucocytaire (3 % chez les patients traités avec le lévétiracétam vs 0 % chez les patients traités avec le placebo) potentiellement significative sur le plan clinique; cependant, aucune différence apparente n'a été observée entre les groupes de traitement quant aux taux des polynucléaires neutrophiles (5 % chez les patients traités avec le lévétiracétam vs 4,2 % chez les patients traités avec le placebo). Aucune des baisses du taux de leucocytes ou de polynucléaires neutrophiles n'a nécessité l'interruption du traitement.

Dans l'étude comparative visant l'innocuité cognitive et neuropsychologique, cinq (8,6 %) patients du groupe lévétiracétam et deux (6,1 %) du groupe placebo affichaient des taux d'éosinophiles élevés et potentiellement importants sur le plan clinique ( $\geq 10\%$  ou  $\geq 0,7 \times 10^9/L$ ).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été signalés dans le cadre du processus de pharmacovigilance chez des patients recevant le lévétiracétam, seul ou en concomitance avec d'autres médicaments (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Pour plus d'informations sur l'ajustement posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir [Modification posologique chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction hépatique](#).

### **Immunitaire**

#### Réactions d'hypersensibilité

##### ***Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés***

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

De telles réactions peuvent être mortelles; certains patients ont dû être hospitalisés, mais les décès ont été très rares. Il est impossible de prédire si une éruption cutanée légère peut se transformer en réaction cutanée grave. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée et peut être attribuée à une

autre cause, il faut mettre fin au traitement avec LÉVÉTIRACÉTAM POUR INJECTION. La réexposition au lévétiracétam a parfois occasionné la récurrence de réactions cutanées graves.

Parmi les cas déclarés de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, le temps médian écoulé avant la survenue de la réaction était de 12 jours. Le taux de rapports de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson associé à l'utilisation du lévétiracétam, qui est généralement reconnu comme étant une sous-estimation pour cause d'omission de déclaration des cas, est de 9 cas par 1 000 000 de patients-années. Cela dépasse les estimations du taux de la fréquence initiale pour ces réactions cutanées graves observées dans la population générale; la fourchette d'estimations initiales se situant entre 0,5 et 6 cas par 1 000 000 de personnes-années.

Il peut s'écouler plus de temps avant la survenue de réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS) que dans le cas d'une nécrolyse épidermique toxique et d'un syndrome de Stevens-Johnson, par exemple, jusqu'à 6 semaines ou plus après le début du traitement. Habituellement, les réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS) se manifestent d'abord, mais pas exclusivement, 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 des symptômes intéressant d'autres organes sont possibles. L'atteinte des organes peut être plus grave que l'atteinte cutanée.

### ***Anaphylaxie et œdème de Quincke***

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

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Le lévétiracétam peut causer des anomalies hématologiques, y compris une diminution du nombre de leucocytes et de neutrophiles, une diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi qu'une hausse du nombre d'éosinophiles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Dans le cadre du processus de pharmacovigilance, on a rapporté une augmentation des taux d'enzymes hépatiques lors de tests de la fonction hépatique menés chez des patients prenant du lévétiracétam, seul ou en concomitance avec d'autres médicaments (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Neurologique**

#### **Troubles de coordination motrice**

Le lévétiracétam peut causer des troubles de coordination motrice. Dans des études cliniques contrôlées

menées auprès d'adultes ayant des crises d'épilepsie partielles, 3,4 % des sujets du groupe lévétiracétam présentaient des troubles de coordination motrice (manifestés par une ataxie, une démarche anormale ou une incoordination), comparativement à 1,6 % dans le groupe placebo. Ces effets indésirables sont survenus le plus souvent dans les quatre semaines ayant suivi le début du traitement (voir également [Effets indésirables sur le système nerveux central](#)).

### **Aggravation des crises convulsives**

Une réaction paradoxale d'aggravation des crises convulsives peut être observée notamment au début du traitement ou suite à l'augmentation de la dose.

## **Psychiatrique**

### **Anomalies comportementales et symptômes psychotiques**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut causer des anomalies comportementales ainsi que des symptômes psychotiques. Les patients traités avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement, afin de déceler la présence de signes et de symptômes psychiatriques. Les effets indésirables de nature comportementale et psychiatrique étaient plus fréquemment observés chez les enfants que chez les adultes (voir également [Effets indésirables sur le système nerveux central](#); et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

### **Anomalies comportementales**

Dans les études cliniques, 13 % des adultes et 38 % des enfants (âgés de 4 à 16 ans) ayant reçu le lévétiracétam, comparativement à 6 % des adultes et à 19 % des enfants ayant reçu le placebo, ont présenté des symptômes comportementaux non psychotiques (manifestés par de l'agressivité, de l'agitation, de la colère, de l'anxiété, de l'apathie, une dépersonnalisation, une dépression, une labilité émotionnelle, de l'hostilité, une hyperkinésie, de l'irritabilité, de la nervosité, une névrose et, un trouble de la personnalité).

L'irritabilité a été signalée chez 12 % des patients traités avec le lévétiracétam, comparativement à 0 % chez les patients ayant reçu le placebo lors des études cliniques menées auprès d'enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans. Dans l'ensemble, des symptômes comportementaux avaient été rapportés chez 11 % des enfants traités avec le lévétiracétam, comparativement à 6 % chez les patients ayant reçu le placebo, au moment de décider de cesser le traitement ou de réduire la dose. Après la commercialisation du lévétiracétam, le traitement en monothérapie a été abandonné après trois semaines chez un patient âgé de 5 ans en raison de comportements neuropsychiatriques, y compris des tentatives d'automutilation.

### **Aggravation d'un comportement agressif chez l'enfant**

Une étude à double insu avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo a été menée afin d'évaluer les effets du lévétiracétam sur les fonctions neurocognitives et le comportement lorsqu'il est utilisé comme traitement adjuvant chez des enfants (âgés de 4 à 16 ans). Selon les résultats d'une analyse exploratoire, une aggravation du comportement agressif (une des huit dimensions du comportement) a été constatée chez les patients ayant reçu le lévétiracétam, comme cela a pu être déterminé à l'aide de l'Achenbach Child Behaviour Checklist (CBCL/6-18). En outre, 1,6 % des patients ayant reçu le lévétiracétam ont connu des épisodes de paranoïa et 3,1 %, de confusion. Dans le groupe placebo, aucun épisode de paranoïa ou de confusion n'a été signalé.

### **Symptômes psychotiques plus fréquents chez les enfants âgés de moins de 4 ans**

Dans des études cliniques, 17 % des enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans, 2 % de ceux âgés de 4 à 16 ans et 1 % des adultes ayant reçu le lévétiracétam ont présenté des symptômes psychotiques, comparativement à 5 %, 2 % et 0,2 % pour les groupes d'âge correspondants ayant reçu le placebo. Les symptômes psychotiques observés tant chez des adultes que chez des enfants comprennent les hallucinations, la psychose et la dépression psychotique.

### **Idées et comportements suicidaires**

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités avec des anticonvulsivants pour 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 une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités avec 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, la faible hausse du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée 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.

Il faut surveiller les patients afin de déceler la présence de signes d'une dépression ou d'idées et de comportements suicidaires; un traitement approprié doit être envisagé. Les patients (et leurs aidants) doivent être invités à consulter un médecin si de tels signes se manifestent.

### **Rénal**

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 [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Chez les patients qui présentent une atteinte rénale, la posologie du lévétiracétam doit être réduite de façon appropriée. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale terminale, c'est-à-dire les patients dialysés, on doit administrer des doses supplémentaires après la dialyse (voir [Modifications posologiques chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction rénale](#)).

Le traitement avec le lévétiracétam a très rarement été associé à une atteinte rénale aiguë et le temps écoulé avant l'apparition des symptômes varie de quelques jours à plusieurs mois.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

L'effet de ce médicament sur la fertilité humaine est inconnu. 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 (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

Il existe des preuves non cliniques suggérant que le lévétiracétam est embryotoxique et tératogène (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). LÉVÉTIRACÉTAM POUR INJECTION ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que lorsque les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

*Les taux sanguins de lévétiracétam peuvent diminuer pendant la grossesse :* Comme celles d'autres anticonvulsifs, 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 avec le lévétiracétam et de vérifier la variation des concentrations plasmatiques du médicament, afin d'assurer la maîtrise des crises tout au long de la grossesse. Si la dose est augmentée durant la grossesse, il faudra peut-être la réduire après l'accouchement.

*Antiépileptiques et risques pour le fœtus :* 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 fœtales 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 aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée ayant porté sur l'emploi du 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. LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION 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.

**Registre sur les grossesses** : On conseille aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes qui prennent LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION 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).

### 7.1.2 Allaitement

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut donc entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité. La décision d'arrêter l'allaitement ou le traitement doit tenir compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (<18 ans)**: Les données dont nous disposons concernant les enfants n'indiquaient aucune incidence sur la croissance et la puberté. Cependant, les effets à long terme sur les capacités d'apprentissage, l'intelligence, la croissance, la fonction endocrinienne, la puberté et la fertilité chez les enfants restent inconnus (voir également [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

Au total, 347 patients traités avec le lévétiracétam lors des études cliniques étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité du produit n'a été mise en évidence entre ces patients et les patients plus jeunes. Il y avait un nombre insuffisant de patients âgés dans les études cliniques comparatives portant sur l'épilepsie pour évaluer adéquatement l'efficacité du lévétiracétam chez cette population (voir également [Patients âgés \(65 ans et plus\)](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

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 (de 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 %, laquelle est vraisemblablement attribuable à la détérioration prévisible de la fonction rénale chez ces personnes âgées. 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 (voir [Patients âgés \(65 ans et plus\)](#)).

-

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Au cours d'études cliniques bien contrôlées, les effets indésirables qui se sont manifestés le plus souvent chez les patients recevant le 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; et tout particulièrement chez les enfants : altération de l'humeur et du comportement, ainsi qu'une diminution de l'appétit. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, l'asthénie, la somnolence et les étourdissements ont semblé survenir surtout au cours des quatre premières semaines de traitement avec le lévétiracétam.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les 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.

#### **Adultes**

Les données présentées ci-dessous sur les crises d'épilepsie partielles sont représentatives d'effets indésirables associés à d'autres types de crises.

#### **Effets indésirables sur le système nerveux central**

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

On n'a pas observé de lien évident entre la dose et la fréquence 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 coordination motrice sont survenus plus fréquemment au cours des quatre 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 quatre premières semaines; les autres effets indésirables ont été signalés tout au long des études. Voir le Tableau 7 pour connaître la fréquence de chacun des effets indésirables dans chaque catégorie.

Les symptômes comportementaux/psychiatriques (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.

**Tableau 7** Fréquence combinée totale pour chacune des trois catégories d'effets indésirables sur le SNC lors des études comparatives avec placebo portant sur le traitement adjuvant

Catégorie d'effet indésirable sur le SNC	Lévétiracétam* + antiépileptique (N = 672)	Placebo + antiépileptique (N = 351)
<b>Somnolence et fatigue</b>		
Somnolence	15 %	10%
Fatigue	14%	10%
<b>Symptômes comportementaux/psychologiques</b>		
Non psychotiques <sup>(1)</sup>	14%	6%
Psychotiques <sup>(2)</sup>	1%	0%
<b>Troubles de coordination motrice</b>		
Troubles de coordination motrice <sup>(3)</sup>	3%	2%

\* Correspond à des doses quotidiennes de lévétiracétam de 1 000 mg, 2 000 mg, 3 000 mg et 4 000 mg.

(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 coordination motrice » englobe les termes suivants : ataxie, démarche anormale et incoordination.

Aucun lien évident entre la dose et les effets indésirables sur le SNC n'a été observé, et ce, pour 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 la dose élevée de 4 000 mg/jour ont signalé de la somnolence au cours des quatre premières semaines de traitement, par comparaison à 21 % des sujets recevant 2 000 mg/jour.

**Tableau 8** Fréquence (%) des effets indésirables pendant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION comme traitement adjuvant par classes de systèmes d'organes (effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients recevant le lévétiracétam et observés plus souvent que chez les sujets recevant le placebo) [études N051, N052, N132 et N138]

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 769)	Placebo (N = 439)
<b>Corps entier</b>		
Asthénie	14 %	10 %

<b>Effet indésirable</b>	<b>Lévétiracétam (N = 769)</b>	<b>Placebo (N = 439)</b>
Infections	13 %	7 %
<b>Appareil digestif</b>		
Troubles dentaires	2 %	1 %
<b>Système sanguin et lymphatique</b>		
Ecchymoses	2 %	1 %
<b>Système nerveux</b>		
Amnésie	2 %	0 %
Anxiété	2 %	1 %
Ataxie	3 %	1 %
Dépression	4 %	2 %
Étourdissements	9 %	4 %
Labilité émotionnelle	2 %	0 %
Hostilité	2 %	1 %
Nervosité	4 %	2 %
Trouble de la personnalité	1 %	0 %
Somnolence	15 %	10 %
Trouble de la pensée	2 %	1 %
Vertiges	3 %	1 %
<b>Appareil respiratoire</b>		
Pharyngite	6 %	4 %
Rhinite	4 %	3 %
Sinusite	2 %	1 %

**Absence de lien entre la fréquence des effets indésirables et les doses thérapeutiques** Selon

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

**Interruption du traitement ou réduction de la dose administrée au cours des études cliniques bien contrôlées**

Au cours des études cliniques bien contrôlées, la survenue d'un effet indésirable a motivé l'interruption du traitement ou une réduction de la dose chez 14,3 % des patients recevant le lévétiracétam et chez 11,7 % des patients recevant le placebo. Les effets indésirables le plus souvent associés (> 1 %) à l'interruption du traitement ou à une réduction de la dose sont présentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 Effets indésirables ayant le plus souvent mené à l'interruption du traitement ou à une réduction de la dose au cours d'études comparatives avec placebo chez des patients épileptiques**

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 672)	Placebo (N = 351)
Asthénie	9 (1,3 %)	3 (0,9 %)
Céphalées	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 du lévétiracétam était comparable chez les femmes et les hommes. Les données sont insuffisantes pour permettre une analyse de la distribution des effets indésirables selon l'âge et la race.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Un total de 190 patients, parmi ceux âgés d'un mois à moins de 4 ans, ont été traités avec le lévétiracétam dans le cadre des études comparatives avec placebo et des études de prolongation ouvertes. Soixante de ces patients ont reçu le lévétiracétam lors des études comparatives avec placebo. Un total de 645 patients, parmi ceux âgés de 4 à 16 ans, ont été traités avec le lévétiracétam dans le cadre des études comparatives avec placebo et des études de prolongation ouvertes; 223 de ces participants ont reçu le lévétiracétam au cours des études comparatives avec placebo. Ces données viennent s'ajouter à l'expérience acquise après la commercialisation du lévétiracétam pour chacune de ces deux tranches d'âge.

De plus, 101 nourrissons âgés de moins de 12 mois ont été exposés lors d'une étude de pharmacovigilance. Aucun nouveau problème lié à l'innocuité n'a été observé avec le lévétiracétam chez les nourrissons de moins de 12 mois qui sont épileptiques.

#### **Profil d'effets indésirables**

Dans l'ensemble, le profil d'effets indésirables du lévétiracétam est le même dans tous les groupes d'âge et pour toutes les indications approuvées relatives à l'épilepsie.

Les résultats au chapitre de l'innocuité chez les enfants obtenus dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo concordent avec le profil d'innocuité du médicament chez les adultes, à l'exception des changements comportementaux et des réactions psychologiques, ainsi que de l'anorexie/la diminution de l'appétit, lesquels étaient plus répandus chez les enfants que chez les adultes (voir [Anomalies comportementales et symptômes psychotiques](#)).

Le risque d'anorexie se révèle supérieur lorsque le lévétiracétam est administré en concomitance avec le topiramate.

*Enfants âgés de 4 à 16 ans*

Le Tableau 10 présente les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans.

**Tableau 10 Effets indésirables\* qui se sont manifestés chez  $\geq 2$  % des patients lors des études regroupées contrôlées par placebo portant sur le traitement adjuvant etmenées auprès d'enfants âgés de 4 à 16 ans ayant des crises d'épilepsie partielles**

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 165)	Placebo (N = 131)
Céphalées	19 %	15 %
Rhinopharyngite	15 %	12 %
Vomissements	15 %	12 %
Somnolence	13 %	9 %
Fatigue	11 %	5 %
Agressivité	10 %	5 %
Douleur dans le haut de l'abdomen	9 %	8 %
Toux	9 %	5 %
Congestion nasale	9 %	2 %
Diminution de l'appétit	8 %	2 %
Comportement anormal	7 %	4 %
Étourdissements	7 %	5 %
Irritabilité	7 %	1 %
Douleur pharyngolaryngée	7 %	4 %
Diarrhée	6 %	2 %
Léthargie	6 %	5 %
Insomnie	5 %	3 %
Agitation	4 %	1 %
Anorexie	4 %	3 %
Traumatisme crânien	4 %	0 %
Constipation	3 %	1 %
Contusion	3 %	1 %
Dépression	3 %	1 %
Chute	3 %	2 %

Grippe	3 %	1 %
Altération de l'humeur	3 %	1 %
Labilité émotionnelle	2 %	1 %
Anxiété	2 %	1 %
Arthralgie	2 %	0 %
Confusion	2 %	0 %
Conjonctivite	2 %	0 %
Douleur auriculaire	2 %	1 %
Gastro-entérite	2 %	0 %
Entorse	2 %	1 %
Sautes d'humeur	2 %	1 %
Douleur au cou	2 %	1 %
Rhinite	2 %	0 %
Sédation	2 %	1 %

\* Effets indésirables qui se sont manifestés chez  $\geq 2$  % des patients du groupe lévétiracétam et qui ont été plus fréquents que chez les patients du groupe placebo.

Dans le cadre des études cliniques regroupées contrôlées menées auprès d'enfants âgés de 4 à 16 ans, 7 % et 9 % de ceux faisant respectivement partie des groupes lévétiracétam et placebo ont cessé de prendre le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable.

#### *Enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans*

Compte tenu de la courte période d'exposition dans le cadre de cette étude de 7 jours, la fréquence des effets indésirables devrait être moins élevée que lors d'autres études menées chez des enfants plus âgés. Par conséquent, les autres données des études contrôlées menées chez les enfants et présentées ci-dessus peuvent s'appliquer à ce groupe.

**Tableau 11 Effets indésirables\* qui se sont manifestés chez  $\geq 5$  % des patients lors d'une étude de 7 jours contrôlée par placebo portant sur le traitement adjuvant et menée auprès d'enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans ayant des crises d'épilepsie partielles**

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 60)	Placebo (N = 56)
Somnolence	13 %	2 %
Irritabilité	12 %	0 %

\* Effets indésirables pris individuellement qui se sont manifestés chez  $\geq 5$  % des patients du groupe lévétiracétam et qui étaient numériquement plus fréquents que chez les patients du groupe placebo.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

*Troubles oculaires* : vision trouble, diplopie

*Troubles gastro-intestinaux* : nausées, dyspepsie

*Troubles du foie/des voies biliaires/du pancréas* : résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique

*Lésion, empoisonnement et complication liée à une intervention* : lésion

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

*Troubles psychiatriques* : tentative de suicide, idées suicidaires

*Troubles du système nerveux* : troubles de la mémoire, paresthésie, trouble de l'attention, hyperkinésie, trouble de l'équilibre, tremblements

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : eczéma, prurit, érythème polymorphe, éruption cutanée, atteinte des nerfs périphériques, alopecie

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Le lévétiracétam peut causer des anomalies hématologiques, y compris une diminution du nombre de leucocytes et de neutrophiles, une diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi qu'une hausse du nombre d'éosinophiles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

*Augmentation de la tension artérielle*: Les enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans doivent faire l'objet d'une surveillance afin que toute hausse de leur tension artérielle diastolique puisse être décelée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : agranulocytose, leucopénie, neutropénie, pancytopenie (s'accompagnant de dépression médullaire dans certains cas) et thrombocytopenie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

**Troubles cardiaques** : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

**Hépatique/biliaire/pancréatique** : Des cas d'augmentation des taux d'enzymes hépatiques lors des tests de la fonction hépatique, d'hépatite, d'insuffisance hépatique et de pancréatite ont été signalés chez des patients prenant du lévétiracétam, seul ou en concomitance avec d'autres médicaments.

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, les réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS) et les réactions anaphylactiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

**Infections et Infestations** : infection

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

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

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

**Psychiatrique** : colère, crises de panique, anxiété, confusion mentale, hallucinations, troubles psychotiques (y compris des tentatives d'automutilation chez un patient âgé de 5 ans recevant du lévétiracétam en monothérapie) [voir [Anomalies comportementales et symptômes psychotiques](#)], comportement suicidaire (y compris des suicides réussis), trouble de la personnalité, trouble de la pensée (voir [Idées et comportements suicidaires](#)).

**Troubles rénaux et urinaires** : atteinte rénale aiguë (y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de néphrite).

**Santé reproductive** : Des cas de toxicité foétale associée à l'emploi concomitant du lévétiracétam et d'autres antiépileptiques ont été signalés dans des registres sur les grossesses (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : alopécie (dans plusieurs cas, le rétablissement a été observé à l'arrêt du traitement avec le lévétiracétam), érythème polymorphe, œdème de Quincke; nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### *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 [p16.2] pour le *p*-nitrophénol) et de l'époxyde-hydroxylase. En outre, le lévétiracétam n'influe pas sur la glucuronidation *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 le lévétiracétam risque peu de participer à des interactions d'ordre pharmacocinétique.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pu établir si les choix relatifs au mode de vie (par exemple, tabagisme, consommation d'alcool) ont un effet sur l'utilisation de lévétiracétam.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Adultes

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 12 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source de preuves	Effet	Répercussions cliniques
Phénytoïne, valproate	Étude de pharmacocinétique	Le 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 (500 mg 2 fois par jour), respectivement. On n'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique.	
Contraceptifs oraux contenant de	Étude de pharmacocinétique	On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique	Étant donné que l'étude sur les interactions

Dénomination commune	Source de preuves	Effet	Répercussions cliniques
l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel		significative sur le plan clinique chez des sujets sains entre le lévétiracétam (500 mg 2 fois par jour) et le contraceptif oral contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel.	pharmacocinétiques cliniques ne portait ni sur l'utilisation du lévétiracétam comme traitement adjuvant ni sur la gamme posologique recommandée, 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	Étude de pharmacocinétique	L'administration en concomitance du lévétiracétam (à raison de 1 000 mg 2 fois par jour) et de la digoxine (administrée à raison de 0,25 mg par jour) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments, ni les paramètres pharmacodynamiques (ECG) de la digoxine.	
Warfarine	Étude de pharmacocinétique	L'administration en concomitance du lévétiracétam (à raison de 1 000 mg 2 fois par jour) et des énantiomères R et S de la warfarine (à raison de 2,5 mg, 5 mg ou 7,5 mg par jour) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre des médicaments. Le temps de prothrombine n'a pas été	

Dénomination commune	Source de preuves	Effet	Répercussions cliniques
		modifié par le lévétiracétam.	
Probénécide (inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale)	Étude de pharmacocinétique	<p>Le probénécide administré à raison de 500 mg 4 fois par jour n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam (1 000 mg 2 fois par jour).</p> <p>La <math>C_{eqmax}</math> du métabolite (ucb L057) était environ deux 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.</p> <p>L'effet du lévétiracétam sur les paramètres pharmacocinétiques du probénécide n'a pas été évalué.</p>	

#### *Autres antiépileptiques*

Pour évaluer le risque d'interactions médicamenteuses entre le 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.

#### *Taux sanguins de méthotrexate potentiellement mortels*

Dans de rares cas, l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate a entraîné une réduction de la clairance du méthotrexate, donnant lieu à l'augmentation des concentrations sanguines de méthotrexate – ou à la persistance de ces concentrations – à un niveau potentiellement toxique. Lorsque ces deux agents sont administrés ensemble, il faut en surveiller étroitement les concentrations sanguines.

### *Carbamazépine*

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).

### *Topiramate*

D'après une analyse des données d'une étude clinique, le risque d'anorexie se révèle supérieur lorsque le lévétiracétam est administré en concomitance avec le topiramate.

### *Antiacides*

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

### **Enfants**

Tout comme chez l'adulte, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a pu être mise en évidence chez l'enfant recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.

Une analyse rétrospective des interactions pharmacocinétiques observées chez les enfants et les adolescents épileptiques (âgés de 4 à 17 ans) a confirmé que l'emploi du lévétiracétam pris par voie orale comme traitement adjuvant n'a pas modifié les concentrations sériques à l'état d'équilibre d'agents pris conjointement, comme la carbamazépine et le valproate. Toutefois, selon certaines données, la clairance du lévétiracétam serait 20 % plus élevée chez les enfants traités avec des antiépileptiques entraînant une induction enzymatique. Aucun ajustement posologique n'est requis.

## **9.5 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.

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

## **10.1 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.

## **10.3 Pharmacocinétique**

Les études visant à évaluer le profil pharmacocinétique du lévétiracétam après l'administration de doses uniques ou répétées ont été menées auprès de volontaires sains, d'adultes et d'enfants épileptiques, de personnes âgées ainsi que de sujets présentant 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 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 volontaires sains et les patients 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 donc 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 présentant 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 deux jours d'administration biquotidienne. Après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg et de doses répétées de 1 000 mg 2 fois par jour, 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 au métabolite ucb L057, un acide carboxylé (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. Le principal métabolite est inactif dans les modèles animaux de crises épileptiques. 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  $7 \pm 1$  heures et n'est influencée ni par la dose, 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. 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 réduite chez les patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#); et [Modifications posologiques chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction rénale](#)).

## Populations et états pathologiques particuliers

### Enfants

#### Enfants (âgés de 4 à 12 ans)

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été évaluée chez 24 enfants (âgés de 6 à 12 ans) après l'administration d'une dose unique (20 mg/kg). La demi-vie du lévétiracétam était de 6 heures. Quant à sa clairance apparente ajustée en fonction du poids corporel, elle était environ 40 % plus élevée que chez des adultes.

On a réalisé, chez des enfants âgés de 4 à 12 ans, une étude pharmacocinétique visant l'administration de doses répétées de 20 mg/kg/jour, 40 mg/kg/jour et 60 mg/kg/jour. Les résultats de l'évaluation du profil pharmacocinétique du lévétiracétam et de son métabolite (ucb L057) menée auprès de 14 enfants ont montré que l'absorption de cet agent était rapide à toutes les doses, avec un  $T_{max}$  d'environ 1 heure et une  $t_{1/2}$  de 5 heures pour les trois niveaux de doses. Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam chez les enfants était linéaire dans l'éventail posologique de 20 à 60 mg/kg/jour. La clairance corporelle apparente était de 1,1 mL/min/kg. Le risque d'interactions médicamenteuses entre le lévétiracétam et d'autres antiépileptiques a également été évalué chez ces patients. La clairance corporelle apparente était de 1,1 mL/min/kg. Les données obtenues indiquent que le lévétiracétam n'influe pas significativement sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, de l'acide valproïque, du topiramate et de la lamotrigine. Cependant, la clairance apparente du lévétiracétam était environ 22 % plus élevée lorsque ce dernier a été administré en concomitance avec un antiépileptique entraînant une induction enzymatique, comme la carbamazépine.

### Nourrissons et enfants (âgés d'un mois à 4 ans)

Après l'administration d'une dose unique (20 mg/kg) d'une solution orale à 10 % à des enfants épileptiques (âgés d'un mois à moins de 4 ans), le lévétiracétam a été absorbé rapidement et les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes approximativement dans l'heure qui a suivi. Les données pharmacocinétiques ont indiqué que la demi-vie était plus courte (5,3 heures) que chez les adultes (7,2 heures) et que la clairance apparente était plus rapide (1,5 mL/min/kg) que chez les adultes (0,96 mL/min/kg).

#### *Analyse pharmacocinétique de population*

L'analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients âgés d'un mois à 16 ans a mis en évidence que le poids corporel était significativement corrélé avec la clairance du lévétiracétam chez les enfants; la clairance du lévétiracétam a augmenté simultanément au gain de poids corporel et au volume de distribution apparent. L'âge a également influé sur les deux paramètres. Cet effet était marqué chez le nourrisson, il s'atténuait avec l'âge pour devenir négligeable vers l'âge de 4 ans.

Solution IV : Une analyse pharmacocinétique de population portant sur la préparation intraveineuse a été menée auprès de 49 patients (âgés d'un mois à moins de 16 ans) pesant de 3 à 79 kg. Les patients ont reçu le lévétiracétam par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, à des doses variant entre 14 mg/kg/jour et 60 mg/kg 2 fois par jour. Les concentrations plasmatiques et l'exposition (ASC-12 h) au médicament à l'état d'équilibre étaient dans la fourchette d'expositions observées chez les enfants recevant des doses équivalentes de la solution orale.

#### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été évaluée chez 16 personnes âgées (de 61 à 88 ans), dont 11 avaient au moins 75 ans, avec des clairances de la créatinine s'échelonnant entre 30 et 74 mL/min. Après l'administration par voie orale de doses biquotidiennes de 500 mg pendant 10 jours, la clairance corporelle totale était 38 % plus faible et la demi-vie, environ 40 % plus longue (de 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.

#### **Grossesse et allaitement**

Le taux sanguin du lévétiracétam peut chuter pendant la grossesse.

#### **Origine ethnique**

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 qui présentaient une atteinte hépatique (N = 5 atteinte légère/classe A selon la classification de Child-Pugh; N = 6 atteinte modérée/classe B de Child-Pugh; N = 5 atteinte grave/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 grave, 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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [Modification posologique chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction hépatique](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### ***Insuffisance rénale***

On a étudié le profil pharmacocinétique du lévétiracétam après l'administration d'une dose unique chez 20 sujets présentant une atteinte rénale (N = 7 atteinte légère/CLcr de 50 à 79 mL/min; N = 8 atteinte modérée/CLcr de 30 à 49 mL/min; N = 5 atteinte grave/CLcr < 30 mL/min), et N = 11 volontaires sains appariés. La clairance du lévétiracétam est corrélée avec la clairance de la créatinine. Les paramètres pharmacocinétiques 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 grave. 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 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 [Modification posologique chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction hépatique](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est une solution transparente et incolore. Vérifiez la couleur et la consistance de la solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION avant de l'utiliser. On ne doit pas utiliser le médicament si la solution contient des particules ou si elle est décolorée.

### ***Solution de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION non diluée***

Il convient de conserver la solution dans le contenant d'origine, à l'abri de la lumière. Conservez le concentré à une température variante entre 15 °C et 30 °C. Ce produit médicamenteux est destiné à un usage unique; jetez toute solution non utilisée. Ne congélez pas ce produit.

Solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION diluée

Le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Après la dilution, LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est stable pendant 24 heures à une température variante entre 15 °C et 30 °C, dans des flacons en propylène et des sacs à perfusion en PVC souple.

Ne pas utiliser la solution diluée de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION si une précipitation est observée dans la solution d'infusion.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune: Lévétiracétam

Nom chimique : (-)-(S)- $\alpha$ -éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine acétamide

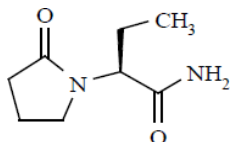
As per USP:

1-Pyrrolidineacetamide,  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-, ( $\alpha$ S)-;

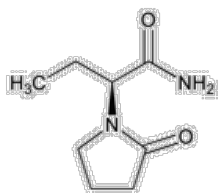
(-)-(S)- $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_8H_{14}N_2O_2$  et 170,21 g/mol

Formule développée :



As per USP:



#### Propriétés physicochimiques

*Description physique* : Poudre blanche ou blanc cassé.

*Solubilité* : Fortement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'hexane.

*pKa et pH* : Le pKa du lévétiracétam ne peut être déterminé en raison de l'absence de groupes ionisables. Le pH de la solution stérile pour injection IV est d'environ 5,5 et le pKa (base), d'environ 5,09.

*Coefficient de partage* : log P est de 0,6.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Crises épileptiques partielles (adultes et enfants de 1 mois à 16 ans)

##### Adultes

##### Données démographiques et modalités des essais

**Tableau 13** Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises épileptiques partielles survenant chez des adultes épileptiques

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, années (±É.-T.)	Sexe
N132	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, menée en mode parallèle, à double insu, avec répartition aléatoire, portant sur l'innocuité et l'efficacité	LÉV : 1 000 mg/jour (500 mg, 2 f.p.j.)  LÉV : 3 000 mg/jour (1 000 mg, 2 f.p.j.)  Orale  Augmentation progressive de la dose sur 4 semaines Évaluation de 14 semaines	Placebo : 95  LÉV (1 000 mg/jour) : 98  LÉV (3 000 mg/jour) : 101	Placebo : 38 ± 11  LÉV 1 000 mg/jour : 38 ± 11  LÉV 3 000 mg/jour : 38 ± 11	H = 178 F = 116
N051	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire, portant sur l'innocuité et l'efficacité	LÉV : 1 000 mg/jour (500 mg, 2 f.p.j.)  LÉV : 2 000 mg/jour (1 000 mg, 2 f.p.j.)  Orale  Augmentation progressive de la dose sur 4 semaines Évaluation de 12 semaines	Placebo : 112  LÉV (1 000 mg/jour) : 106  LÉV (2 000 mg/jour) : 106	Placebo : 37 ± 12  LÉV 1 000 mg/jour : 36 ± 10  LÉV 2 000 mg/jour : 37 ± 12	H = 157 F = 167
N138	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, menée en mode parallèle, dans le cadre de laquelle les sujets répondant au traitement étaient sélectionnés pour la deuxième phase	LÉV : 3 000 mg/jour (1 500 mg, 2 f.p.j.)  Orale  <u>Traitement adjuvant de 18 semaines</u> Augmentation progressive de la dose sur 4 semaines Évaluation de 14 semaines  <u>Monothérapie</u> Monothérapie de 12 semaines	Placebo : 105  LÉV (3 000 mg/jour) : 181	Placebo : 36 ± 12  LÉV : 37 ± 12	H = 137 F = 149

#### Résultats de l'étude

L'efficacité du lévétiracétam comme traitement adjuvant (en concomitance avec d'autres antiépileptiques) chez les adultes a été établie lors de trois études cliniques multicentriques, avec

répartition aléatoire, 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 inscrits 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 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 répartition aléatoire 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 intergroupe de la réduction – en pourcentage – de la fréquence hebdomadaire des crises partielles par rapport au placebo pendant la totalité de la période de traitement avec répartition aléatoire (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 avec répartition aléatoire.

Les résultats au chapitre de l'efficacité sont tirés d'une analyse en intention de traiter, exception faite de quelques patients pour lesquels 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, seule une partie des éléments distinctifs sont mentionnés.

## **Étude N132**

Cette étude avec répartition aléatoire et groupes parallèles, qui a été réalisée aux États-Unis, visait à comparer un placebo (n = 95), le lévétiracétam à 1 000 mg/jour (n = 98) et le lévétiracétam à 3 000 mg/jour (n = 101). Les résultats de l'étude N132 au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 14.

**Tableau 14 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 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3000 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 avec répartition aléatoire, qui a été réalisée en Europe, visait à comparer un placebo (n = 112), le lévétiracétam à 1 000 mg/jour (n = 106) et le lévétiracétam à 2 000 mg/jour (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 15.

**Tableau 15 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 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2000 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 avec répartition aléatoire et groupes parallèles, qui a été réalisée en Europe, visait à comparer un placebo (n = 105) et le lévétiracétam à 3 000 mg/jour (n = 181). Les résultats de l'étude N138 au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 16.

**Tableau 16 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 3000 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 %

### 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 avec répartition aléatoire. Le Tableau 17 précise le pourcentage des patients qui ont reçu le traitement avec le lévétiracétam pendant au moins 21 jours et chez qui l'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 17 Taux de répondeurs, en fonction de la dose, chez les patients souffrant de crises partielles pendant la totalité des périodes de traitement avec répartition aléatoire**

Réduction en pourcentage	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3000 mg/jour
<b>Étude N132</b>				
N	95	97	-	101
≥ 50 %	7 %	36 %	-	40 %
Absence de crises (100 %)	0 %	3 %	-	6 %
<b>Étude N051</b>				

N	111	106	105	-
≥ 50 %	6 %	21 %	34 %	-
Absence de crises (100 %)	1 %	2 %	3 %	-
<b>Étude N138</b>				
N	104	-	-	180
≥ 50 %	14 %	-	-	39 %
Absence de crises (100 %)	0 %	-	-	7 %

## Enfants

### Données démographiques et modalités des essais

**Tableau 18** Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises épileptiques partielles survenant chez des sujets épileptiques âgés de 4 à 16 ans

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge médian, années (intervalle)	Sexe
N159	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Dose initiale de LÉV : 20 mg/kg/jour (10 mg/kg, 2 f.p.j.)  Augmentation de la dose par paliers de 20 mg/kg/jour toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte d'une dose cible de 60 mg/kg/jour  Orale  Augmentation progressive de la dose sur 4 semaines Évaluation de 10 semaines	Placebo : 97  LÉV : 101	Placebo : 9,7 (3 à 17) ans  LÉV : 10,4 (4 à 17) ans	H = 100  F = 98

LÉV : lévétiracétam

**Tableau 19 Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises épileptiques partielles survenant chez des sujets épileptiques âgés de 1 mois à moins de 4 ans**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, mois (± É.-T.)	Sexe
N1009	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	<p><u>Un mois à moins de 6 mois</u></p> <p>Dose initiale de LÉV : dose de 20 mg/kg/jour portée à 40 mg/kg/jour</p> <p><u>6 mois à moins de 4 ans</u></p> <p>Dose initiale de LÉV : dose de 25 mg/kg/jour portée à 50 mg/kg/jour</p> <p>Orale</p> <p><u>Traitement de 5 jours</u></p> <p>Administration d'une dose plus élevée durant 1 jour</p> <p>Administration d'une dose stable par jour, durant 4 jours</p>	<p>Placebo : 56</p> <p>LÉV : 60</p>	<p>Placebo : 23,5 ± 12,1</p> <p>LÉV : 23,4 ± 13,4</p>	<p>H = 57</p> <p>F = 59</p>

LÉV : lévétiracétam

### Résultats de l'étude

#### Enfants âgés de 4 à 16 ans

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo à laquelle 198 patients traités durant 14 semaines ont pris part. Dans cette étude, les patients ont reçu le lévétiracétam à raison d'une dose fixe de 60 mg/kg/jour (fractionnée en deux prises). Les résultats de l'étude au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 20.

**Tableau 20 Taux de répondeurs chez les enfants âgés de 4 à 16 ans ayant des crises d'épilepsie partielles après la prise du lévétiracétam comme traitement adjuvant**

	<b>Lévétiracétam 60 mg/kg/jour N = 101</b>	<b>Placebo N = 97</b>
Réduction de $\geq 50$ % de la fréquence hebdomadaire des crises	44.6 %	19.6 %

\*\* Avec un traitement maintenu à long terme

Au cours de la période de suivi ouverte, 11,4 % des patients ont été exempts de crises pendant au moins 6 mois, et 7,2 % l'ont été pendant au moins 1 an.

### ***Nourrissons et enfants âgés d'un mois à moins de 4 ans***

Chez les enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo à laquelle 116 patients traités durant 5 jours ont pris part. Dans cette étude, les patients ont reçu une ordonnance pour une dose quotidienne de solution orale à raison de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, en fonction du calendrier d'ajustement posologique basé sur leur âge. Des doses de 20 mg/kg/jour pouvant être portées à 40 mg/kg/jour chez les nourrissons d'un mois à moins de 6 mois, et des doses de 25 mg/kg/jour pouvant être portées à 50 mg/kg/jour chez les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans ont été utilisées dans cette étude. La dose quotidienne totale a été administrée deux fois par jour.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de 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 à l'insu 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. Les résultats de l'étude au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 21.

**Tableau 21 Taux de répondeurs chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans ayant des crises d'épilepsie partielles après la prise du lévétiracétam comme traitement adjuvant**

	<b>Lévétiracétam 40 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour N = 60</b>	<b>Placebo N = 56</b>
Réduction de $\geq 50$ % de la fréquence hebdomadaire des crises	43.6 %	19.6 %

Les résultats concordent dans tous les groupes d'âge. Au cours de la période de suivi ouverte, 8,6 % des patients ont été exempts de crises pendant au moins 6 mois, et 7,8 % l'ont été pendant au moins 1 an.

Trente-cinq nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlées par placebo; parmi eux, seuls 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

### Crises myocloniques (adultes et adolescents)

#### Données démographiques et modalités des essais

**Tableau 22** Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises myocloniques survenant chez des sujets âgés de 12 ans et plus qui sont atteints d'épilepsie myoclonique juvénile

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, années (± É.-T.)	Sexe
N166	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire	Dose initiale de LÉV : dose de 1 000 mg/jour (500 mg, 2 f.p.j.) portée à la dose cible de 3 000mg/jour sur 4 semaines  Orale  Évaluation de 12 semaines	Placebo : 60  LÉV : 61	Placebo : 26,8 ± 9,5  LÉV : 25 ± 7,4	H = 44  F = 77

LÉV : lévétiracétam

#### Résultats de l'étude

##### ***Traitement adjuvant dans les cas de crises myocloniques chez des adultes et des adolescents, à partir de l'âge de 12 ans, atteints d'épilepsie myoclonique juvénile.***

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude de 16 semaines menée à double insu et contrôlée par placebo chez des patients de 12 ans et plus atteints 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 raison de 3 000 mg/jour répartis en deux prises. Les résultats de l'étude au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 23.

**Tableau 23 Taux de répondeurs chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant des crises myocloniques après la prise du lévétiracétam comme traitement adjuvant**

	Lévétiracétam 3000 mg/jour N = 61	Placebo N = 60
Réduction de ≥ 50 % de la fréquence hebdomadaire des crises	58,3 %	23,3 %

Au cours de la période de suivi ouverte, 28,6 % des patients ont été exempts de crises myocloniques pendant au moins 6 mois, et 21,0 % l'ont été pendant au moins 1 an.

### Crises tonico-cloniques généralisées primaires (adultes et adolescents)

#### Données démographiques et modalités des essais

**Tableau 24 Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises tonico-cloniques généralisées primaires survenant chez des sujets âgés de 6 ans et plus**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, années (± É.-T.)	Sexe
N1057	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et menée en mode parallèle	Adultes : 3 000 mg/jour Enfants* : 60 mg/kg/jour Orale Augmentation progressive de la dose sur 4 semaines Évaluation de 20 semaines	Placebo : 84 LÉV : 80	Placebo : 30,6 ± 12,1  LÉV : 26,9 ± 11,2	H = 73 F = 91

LÉV : lévétiracétam

\* Inclut des adolescents âgés de moins de 16 ans et pesant moins de 50 kg.

#### Résultats de l'étude

#### **Traitement adjuvant dans les cas de crises tonico-cloniques généralisées primaires chez des adultes et des adolescents, à partir de l'âge de 12 ans, atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.**

L'efficacité du lévétiracétam a été établie dans le cadre d'une étude de 24 semaines à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont pris part des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants atteints d'épilepsie généralisée idiopathique et ayant des crises tonico-cloniques généralisées primaires dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absence de l'enfant ou de l'adolescent, grand mal du réveil). Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à raison de 3 000 mg/jour aux adultes et aux adolescents et à raison de 60 mg/kg/jour aux enfants, répartis en deux prises. Les résultats de l'étude au chapitre de l'efficacité sont présentés dans le Tableau 25.

**Tableau 25 Taux de répondeurs chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus ayant des crises tonico-cloniques généralisées primaires après la prise du lévétiracétam comme traitement adjuvant.**

	Lévétiracétam 3000 mg/jour ou 60 mg/kg/jour N = 80	Placebo N = 81
Réduction de $\geq 50$ % de la fréquence hebdomadaire des crises	72,2 %	45,2 %

Au cours de la période de suivi ouverte, 47,4 % des patients ont été exempts de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois, et 31,5 % l'ont été pendant au moins 1 an.

**À propos de la préparation IV :**

Toutes les études cliniques étayant l'efficacité du lévétiracétam portent sur la préparation orale. Les conclusions quant à l'efficacité du lévétiracétam pour injection sont fondées sur les résultats d'études portant sur la préparation orale du lévétiracétam, et sur la mise en évidence d'une biodisponibilité comparable entre la solution orale et la préparation parentérale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

**15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Toxicologie 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 IV.

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 IV. 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 IV 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' $\alpha$ 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 1 200 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.

### **Cancérogénicité**

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 DMRH en termes de mg/m<sup>2</sup> 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.

### **Génotoxicité**

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 provoqué 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 du 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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 fœtal et de l'ossification squelettique *in utero* ainsi qu'à une légère hausse de la mortalité des ratons de la naissance au 8<sup>e</sup> jour du 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<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'au sevrage (21<sup>e</sup> jour du 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 quotidienne recommandée chez l'humain ou 6 fois la dose maximale recommandée convertie en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

L'administration de 400, 1 200 ou 3 600 mg/kg/jour à des rates gravides du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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-fœtaux. À la dose de 3 600 mg/kg/jour, on a relevé une légère augmentation de la proportion de fœtus présentant des côtes surnuméraires (à la jonction thoracolombaire) et une faible diminution de l'ossification squelettique. La DSENO (dose sans effet nocif observé) était de 3 600 mg/kg/jour chez des rates gravides (soit 12 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], calculée en mg/m<sup>2</sup>).

Chez des lapines gravides, la dose n'entraînant aucun effet indésirable sur la survie, la croissance et le développement embryo-fœtaux 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, calculée en mg/kg/jour, ou à 11 fois la dose maximale recommandée convertie en mg/m<sup>2</sup> 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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<sub>max</sub> étaient 20 fois plus élevées que les concentrations maximales mesurées chez l'humain après l'administration de 3 000 mg/jour.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN**

1. pdp-levETIRAcetam, solution, 100 mg/mL, Numéro de contrôle de la présentation 250898, Monographie du Produit, Pendopharm, Division de Pharmascience Inc. (15 décembre 2021).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr LévÉTIRAcétam pour Injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer (que votre enfant commence) à prendre LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION et à chaque renouvellement de prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé (ou celui de votre enfant) et de votre traitement (ou traitement de votre enfant) à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Lévétiracétam pour Injection.

#### Pourquoi LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est-il utilisé?

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est un médicament d'ordonnance employé pour aider à réduire le nombre de crises d'épilepsie que vous pourriez (votre enfant pourrait) faire lorsqu'il est pris en association avec d'autres médicaments destinés à traiter les crises d'épilepsie.

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut être pris pendant plusieurs jours lorsque vous êtes (votre enfant est) incapable de prendre un médicament destiné au traitement des crises d'épilepsie par la bouche.

#### Comment LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION agit-il?

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION appartient à une famille de médicaments appelés « antiépileptiques ». On ne connaît pas le mode d'action exact selon lequel LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION traite les crises d'épilepsie.

#### Quels sont les ingrédients dans LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : lévétiracétam

Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial (pour ajuster le pH), acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, eau pour injection

#### LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION est offerte sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection intraveineuse : 100 mg/mL

#### Ne prenez pas LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION si :

- vous ou votre enfant êtes allergique au lévétiracétam ou à l'un des ingrédients de la formulation de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION (voir la section **Quels sont les ingrédients dans LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous (ou votre enfant) :**

- avez eu des antécédents de problèmes cardiaques ou de problèmes de rythme cardiaque. Vous pouvez en développer même si vous n'avez jamais eu de problème

- cardiaque auparavant;
- prenez des médicaments qui affectent le cœur ou la façon dont il bat;
  - prenez certains médicaments qui peuvent provoquer un déséquilibre électrolytique;
  - avez des problèmes de santé, y compris ceux que vous ou votre enfant avez eus dans le passé;
  - êtes atteint d'une maladie rénale;
  - avez déjà présenté une réaction allergique, comme l'enflure du visage, des lèvres, des yeux, de la langue ou de la gorge, une difficulté à avaler ou à respirer et de l'urticaire (anaphylaxie ou œdème de Quincke), après avoir pris d'autres antiépileptiques;
  - prenez des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance;
  - souffrez d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation;
  - êtes enceinte ou songez à le devenir. La prise de plusieurs antiépileptiques durant la grossesse augmente le risque d'anomalie congénitale.
    - Votre médecin et vous devrez décider si le traitement avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut vous convenir pendant votre grossesse.
    - Si vous décidez de prendre LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION pendant votre grossesse, renseignez-vous auprès de votre médecin au sujet du North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Pour vous y inscrire, vous devez appeler au 1-888-233-2334 (sans frais). Les femmes enceintes qui prévoient prendre LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION doivent s'inscrire au registre de grossesse, afin de permettre la collecte de données importantes au sujet de l'emploi de lévÉTIRAcétam pur injection pendant la grossesse;
  - allaitez ou si vous avez l'intention de le faire, car on sait que LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION 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 avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION ou l'allaitement.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Changements de comportement :** Vous devez porter attention à tout changement de votre état mental (ou de celui de votre enfant), particulièrement aux changements soudains d'humeur, de comportements, de pensées ou de sentiments. Ces changements sont observés plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes.

Appelez votre médecin (ou celui de votre enfant) **immédiatement** si vous avez (votre enfant a) un comportement inhabituel, qui s'aggrave ou qui vous inquiète. Il pourrait s'agir :

- d'un sentiment de dépression, de nervosité ou d'anxiété;
- d'un sentiment de colère, d'agitation ou d'hostilité;
- de symptômes psychotiques, comme des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), des idées délirantes (croyances ou pensées fausses ou étranges) et un comportement inhabituel, dans certains cas.

Un faible 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'antiépileptiques comme LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION. S'il vous arrive (arrive à votre enfant) d'avoir de telles pensées, obtenez **d'urgence** une assistance médicale. Vous **NE DEVEZ PAS** mettre fin à votre traitement (ou traitement de votre enfant) avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION sans d'abord consulter votre médecin.

**Troubles de coordination motrice et conduite de véhicules et utilisation de machines :**

LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION peut entraver votre coordination motrice (ou celle de votre enfant). Vous pourriez (votre enfant pourrait) également ressentir de la somnolence et de la fatigue après avoir pris Lévétiracétam pour Injection. Il est plus probable que ces effets se manifestent au début du traitement ou suivant une augmentation de la dose. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou de manipuler des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament agit sur vous.

**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. Les réactions cutanées graves suivantes ont été rapportées avec l'emploi du lévétiracétam :

- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
- Nécrolyse épidermique toxique (NÉT)
- Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ou DRESS)

Bien qu'elles soient très rares, les formes graves de ces réactions peuvent entraîner la mort.

Consultez **immédiatement** un médecin si vous présentez (votre enfant présente) au moins deux des manifestations suivantes :

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION :**

- Autres médicaments contre l'épilepsie (comme la carbamazépine, le topiramate);
- Contraceptifs oraux (utilisés pour la régulation des naissances);
- Méthotrexate (utilisé pour le traitement de certains types de cancer et l'arthrite);

**Comment prendre LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION :**

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION vous sera administrée (sera administrée à votre enfant):

- par un médecin ou une infirmière;
- par perfusion intraveineuse (dans une veine);

- deux fois par jour pendant plusieurs jours.

**Dose habituelle :**

Votre médecin décidera de la dose de LÉVÉTIRACÉTAM POUR INJECTION que vous devrez (votre enfant devra) recevoir, et cela sera fonction des éléments suivants : âge, poids et antécédents médicaux.

**Arrêt du traitement :** Si votre médecin décide de mettre fin à votre (son) traitement avec Lévétiracétam pour Injection, il diminuera graduellement la dose du médicament, afin d'aider à prévenir la récurrence ou l'aggravation de vos symptômes (des symptômes de votre enfant).

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Lévétiracétam pour Injection, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Lévétiracétam pour Injection?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez avoir lors de la prise de Lévétiracétam pour Injection. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles du traitement avec LÉVÉTIRACÉTAM POUR INJECTION incluent:

- Somnolence et fatigue / fatigue. Cet effet secondaire se manifeste généralement au cours des premières semaines du traitement et peut s'atténuer au fil du temps; toutefois, il peut se manifester de nouveau si vous prenez (votre enfant prend) LÉVÉTIRACÉTAM POUR INJECTION pendant une longue période.
- Céphalées
- Perte ou manque de force
- Irritabilité
- Infections
- Ecchymoses (bleus)
- Étourdissements
- Mal de gorge
- Nez qui coule, congestion nasale, éternuements
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Diarrhée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin (ou celui de votre enfant) ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>			
Congestion nasale, infection	✓		
Convulsions, aggravation des crises, trouble de l'équilibre, étourdissements, léthargie (faiblesse ou manque d'énergie)		✓	
Diminution de l'appétit	✓		
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<p><b>Sautes d'humeur et modifications du comportement</b> : agressivité, agitation, colère, anxiété, apathie (manque d'enthousiasme), dépression, hostilité, sautes d'humeur, trouble de la personnalité, nervosité / irritabilité</p> <p>Symptômes psychotiques, comme des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) et des idées délirantes (croyances ou pensées fausses ou étranges)</p>		✓	
<b>RARES</b>			
<b>Aggravation des crises convulsives</b>			✓
Songer à se faire du mal ou à s'enlever la vie			✓
<p><b>Réactions allergiques graves</b> : 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</p>			✓
<p><b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)</b> [éruption cutanée grave] : rougeur, ampoules ou peau qui pèle (intérieur des lèvres, yeux, bouche, narines ou organes génitaux), accompagnées de fièvre, de</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin (ou celui de votre enfant) ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
frissons, de maux de tête, de toux, de douleur généralisée ou d'enflure des glandes			
<b>Nécrolyse épidermique toxique (NÉT)</b> [réaction cutanée grave] : rougeur, ampoules ou grandes surfaces de peau qui pèle			✓
Somnolence extrême, grande fatigue et/ou trouble de la coordination et faiblesse		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation du tissu musculaire endommagé) : spasmes musculaires, faiblesse, urine très foncée (ayant la couleur du thé)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

La solution LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION sera conservée par votre médecin.  
Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de LÉVÉTIRACETAM POUR INJECTION :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)); le site Web du fabricant à l'adresse [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-361-3062.

Ce dépliant a été produit par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 2026-01-21